



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**SUBDIRECCIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**ASOCIACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL  
ALTAMENTE ACTIVO (TARAA) DE LAS PACIENTES  
SEROPOSITIVAS AL VIH EMBARAZADAS CON EL DESARROLLO  
DE DIABETES GESTACIONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PERINATOLOGÍA “ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

**MORALES HERNÁNDEZ FELA VANESA**

DR. RUBEN TLAPANCO BARBA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. RICARDO FIGUEROA DAMIAN  
DIRECTOR DE TESIS

DRA. NOHEMÍ GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO  
ASESOR CLÍNICO DE TESIS



MEXICO, D. F.

2010



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.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

TITULO DE TESIS:

**ASOCIACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL  
ALTAMENTE ACTIVO (TARAA) DE LAS PACIENTES  
SEROPOSITIVAS AL VIH EMBARAZADAS CON EL DESARROLLO  
DE DIABETES GESTACIONAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PERINATOLOGÍA “ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

---

DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

---

DR. RUBEN TLAPANCO BARBA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

---

DR. RICARDO FIGUEROA DAMIAN  
DIRECTOR DE TESIS

---

DRA NOHEMÍ GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO  
ASESOR CLÍNICO DE TESIS

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios:*

*Por estar siempre conmigo guiando mi camino.*

*A mi Familia:*

*Gracias por su apoyo siempre incondicional, parte fundamental para mi crecimiento, espero poder retribuir lo mucho que me han dado.*

*A mis grandes Maestros:*

*Dr. Jorge Ibarra-Puig, Dr. Carlos Neri, Dr. Jorge Beltrán quienes de una u otra manera me han convertido en una mejor persona y mejor Médico, muchas gracias por su apoyo y confianza.*

*Al Instituto Nacional de Perinatología:*

*A todas sus pacientes y al personal de enfermería que labora en el mismo por haberme permitido aprender de cada uno de ellos.*

*El secreto del éxito está en la persistencia del objetivo*

*Benjamín Disraelí*

*No es grande el que siempre triunfa sino el que jamás se desalienta*

*José Luis Martín*

# INDICE

<b>Capítulo 1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>2</b>
<b>Planteamiento del Problema.....</b>	<b>3</b>
<b>Marco Teórico.....</b>	<b>4</b>
<b>Fisiopatología de la Diabetes Gestacional.....</b>	<b>4</b>
<b>Diagnóstico de Diabetes Gestacional.....</b>	<b>5</b>
<b>Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana.....</b>	<b>7</b>
<b>Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana         en mujeres Embarazadas.....</b>	<b>10</b>
<b>Efectos adversos del tratamiento antirretroviral en las         pacientes embarazadas.....</b>	<b>13</b>
<b>Capítulo 2. Objetivos.....</b>	<b>15</b>
<b>Pregunta de investigación.....</b>	<b>16</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>16</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>17</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>18</b>
<b>Universo.....</b>	<b>18</b>
<b>Muestra.....</b>	<b>18</b>
<b>Criterios de selección de casos.....</b>	<b>18</b>
<b>Criterios de selección de controles.....</b>	<b>19</b>
<b>Diseño.....</b>	<b>19</b>
<b>Clasificación del Estudio.....</b>	<b>19</b>

<b>Variables.....</b>	<b>19</b>
<b>Definición operativa de variables.....</b>	<b>20</b>
<b>Descripción General del estudio.....</b>	<b>21</b>
<b>Tamaño de muestra.....</b>	<b>22</b>
<b>Aspectos Éticos.....</b>	<b>22</b>
<b>Propuesta de análisis.....</b>	<b>22</b>
<b>Capítulo 3. Resultados.....</b>	<b>23</b>
<b>Capítulo 4. Discusión.....</b>	<b>43</b>
<b>Planes de Investigación.....</b>	<b>45</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>46</b>
<b>Capítulo 5. Bibliografía.....</b>	<b>47</b>
<b>Capítulo 6. Anexos.....</b>	<b>50</b>
<b>Capitulo 7. Curriculum vitae .....</b>	<b>51</b>

## **CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN**

En la actualidad se ha observado un incremento en la población en edad reproductiva que presenta infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) para lo cual se inició desde el siglo pasado tratamiento profiláctico para disminuir la transmisión vertical (madre-hijo) a base de antirretrovirales.

Existen múltiples combinaciones de antirretrovirales que son usados sin embargo como todo medicamento no son totalmente inocuos ya que tanto para la madre como para el feto se pueden causar alteraciones que incrementan la necesidad de seguimiento y vigilancia de ambos.

Una de las alteraciones que se ha reportado por diversos investigadores en la Madre es el desarrollo de Diabetes Gestacional (DG) la cual conlleva también otras alteraciones materno-fetales que son inherentes a esta patología la cual si no es detectada de forma oportuna puede dar paso a complicaciones las cuales pueden ser fácilmente prevenibles.

Es por lo antes comentado que el objetivo principal de este estudio es conocer la real asociación de la terapia antirretroviral altamente activo (TARAA) con el desarrollo de DG en las pacientes tratadas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

## RESUMEN

**TITULO:** Asociación entre el tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) de las pacientes seropositivas al VIH de embarazadas con el desarrollo de Diabetes Gestacional en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

**INSTITUCIÓN:** Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

**OBJETIVO DEL ESTUDIO:** Calcular la frecuencia de DG entre mujeres seropositivas al VIH embarazadas que recibieron Terapia TARAA.

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio de casos y controles

**MATERIAL Y METODOS:** Se captaron y revisaron los expedientes de las pacientes embarazadas con VIH de Enero de 2000 a Marzo de 2009, se capturaron únicamente las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en una base electrónica de Excel, para los controles de la población general se eligieron los expedientes con numero consecutivo al de las pacientes con VIH quedando una proporción 1:2.

**RESULTADOS:** se atendieron 159 pacientes con VIH, de las cuales a 60 se les realizaron pruebas de detección de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, de las 60 pacientes seropositivas al VIH se reportaron 47 (78.3%) con tratamiento TARAA, 3 (0.5%) presentaron DG, a 10 (16.6%) se dio tratamiento doble una (1.6%) presentó DG, a una se le dio tratamiento sencillo (1.6%) la cual también desarrolló DG (0.16%) a una tratamiento profiláctico (1.6%) quien también presentaba esta alteración metabólica (0.16%) y una del total no recibió tratamiento alguno De las 120 pacientes controles, se identificaron 18 (15%) con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

**CONCLUSIONES:** No se observó asociación de la terapia TARAA con el desarrollo de Diabetes Gestacional.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Diabetes Gestacional (DG) es un problema de salud, se reportado por la literatura que la población Mexicana por las características raciales que presenta esta propensa a presentar esta patología y es de suma importancia el detectarla oportunamente por las complicaciones que esta representa ya que incrementa el riesgo para el feto de macrosomía, desproporción cefalopélvica, óbito, entre otras y para la Madre de presentar preeclampsia así como incremento de cesárea, de igual forma para este binomio de desarrollar Diabetes Mellitus a largo plazo.

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha presentado un incremento en la población con el paso del tiempo lo que ha dado pie para su tratamiento y en su caso para disminuir la transmisión materno-fetal, actualmente se encuentra en uso la terapia de alta eficiencia que usa antirretrovirales con diversos mecanismos de acción lo que ha disminuido la falla de este objetivo tan importante sin embargo se ha reportado en diversos artículos el desarrollo de Diabetes Gestacional.

Estos reportes que mencionan la asociación entre la terapia antirretroviral altamente activa y la DG en pacientes con VIH han sido elaborados en poblaciones totalmente diferentes a la mexicana por lo que es necesario determinar qué tanta influencia tiene este tratamiento en las mujeres con infección por el VIH durante el embarazo ya que no se lograron encontrar estudios que reflejen esta asociación en México.

## MARCO TEÓRICO

La Diabetes Gestacional (DG) es definida como una intolerancia a la glucosa que comienza o es detectado por primera vez durante el embarazo <sup>(1; 2; 3; 4; 5; 6)</sup> afecta aproximadamente al 7% de los embarazos, dependiendo de la población estudiada la prevalencia varía de 1 a 14% <sup>(1)</sup>. Es determinante la detección de la DG ya que se encuentra asociada a diversas complicaciones maternas y fetales las cuales puede ser fácilmente disminuidas al tratarse con dieta y/o insulina y llevando un monitoreo adecuado de la paciente.

Se ha reportado que las pacientes seropositivas al VIH sometidas a tratamiento antirretroviral pueden tener alteraciones metabólicas incluyendo la DG <sup>(1)</sup> también se han descrito algunas repercusiones en el recién nacido como son el bajo peso al nacimiento o malformaciones fetales <sup>(7)</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES GESTACIONAL

El embarazo se caracteriza por ser un estado hiperglucémico al presentar resistencia a la insulina, se reporta un incremento compensatorio de células  $\beta$  en respuesta, presentándose un estado de hiperinsulinemia habitualmente inicia después de las 20 semanas de gestación (SDG) y es de forma progresiva, también se observa una disminución en la sensibilidad a la insulina de hasta el 80%. La secreción de hormonas placentarias como progesterona, cortisol, lactógeno placentario, prolactina y hormona del crecimiento contribuyen a esta resistencia a la insulina que es observa en el embarazo.

Factores de riesgo:

Algunos factores maternos asociados a DG son: Índice de Masa Corporal (IMC) alto, edad materna de riesgo (>35 años), nuliparidad, multiparidad <sup>(8; 9)</sup>, también las mujeres mexicanas se encuentran con un riesgo mayor de desarrollar

DG por lo que a nuestra población debe de realizarse pruebas de detección oportuna para disminuir el riesgo de las complicaciones.

#### DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL.

Se han empleado diversas formas para realizar un diagnóstico oportuno de DG, originalmente los criterios diagnósticos fueron propuestos por O'Sullivan and Mahan <sup>(3)</sup>, actualmente los estatutos de la American Diabetes Association (ADA) se recomienda a todas las mujeres con embarazo entre las 24 y 28 semanas de gestación (SDG) <sup>(1; 6)</sup> realizar una curva de tolerancia a la glucosa (CTOG) de 3 horas con una ingesta inicial de 100gramos (g) de glucosa diluida en agua, se hace el diagnóstico de DG en caso de encontrar 2 o más valores que exceden los siguientes parámetros: en ayuno: 95 mg/dl, 1 er hora: 180 mg/dl, 2 hrs: 155 mg/dl, 3 hrs: 150 mg/dl; existe también otra recomendación que incluye 75 g de glucosa y con los mismos parámetros de referencia salvo que se suprime el resultado de las 3 horas, por otro lado la Organización mundial de la salud (OMS) sugiere realizar CTOG con 75g de glucosa y solo dos tomas de laboratorio en ayuno no debe pasar de 126 mg/dl y a las 3 horas 140 mg/dl <sup>(1)</sup>.

La detección oportuna en pacientes con riesgo de desarrollar DG incluye el tamizaje que puede ser a partir de las 16 a 18 SDG. la que consiste en la ingesta de 50 g de glucosa con una toma a la hora de glucosa si los niveles son menores a 130 mg/dl <sup>(3)</sup> se reporta como normal (esta cifra tiene una sensibilidad del 90%), si presenta una cifra mayor se debe realizar una CTOG en una paciente con 24 a 28 SDG.

Las pacientes con riesgo de presentar DG son aquellas mujeres que presentan antecedente de DG, hijo con macrosomía, intolerancia a la glucosa, glucosuria, IMC alto, antecedente de óbito <sup>(1; 3)</sup>, La raza mexicana es un grupo poblacional con alta prevalencia en presentar DM y DG <sup>(1)</sup>.

A las pacientes a quienes se identifica como DG se reagrupa con la clasificación de Freinkel: A1 cuando las concentraciones en ayuno son de 105 mg/dl o menos, A2 mayor a 105 y menor a 129 mg/dl y B cuando la glucemia fue mayor a 130 mg/dl, esta reagrupación es con la finalidad de predecir el riesgo de desarrollar DM, en México en el INPerIER se realizó un estudio en el cual se reporta que el 52.2% se diagnosticó con DM tipo 2 en el puerperio sobre todo en la DG B el 57% comparado con DGA1 5% y A2 18% <sup>(4)</sup>.

La presencia de hiperglucemia mayor a 105 mg/dl en ayunas es asociada a un riesgo mayor de óbito las últimas 4 a 8 SDG, el control glucémico adecuado disminuye la posibilidad de complicaciones materno-fetales <sup>(10)</sup>.

Las complicaciones que se pueden presentar en el recién nacido (RN) son hiperbilirrubinemia, policitemia, hipocalcemia, ictericia, síndrome de distrés respiratorio y macrosomía <sup>(1; 2; 3; 6)</sup> la cual ocurre en 20 a 30 % de las mujeres de igual forma se encuentra una mayor asociación con morbi-mortalidad al nacimiento como es distocia de hombros así como un mayor porcentaje de cesáreas <sup>(1; 2)</sup>. Se reporta el hecho de que en fetos macrosómicos que presentan distocia de hombros se incrementa el riesgo de daño a plexo braquial de 16 a 23%, de este porcentaje afortunadamente el 80 a 90% se resuelve en menos de un año <sup>(5)</sup>.

Xiong reporta que se incrementa en la Madre el riesgo de desarrollar Hipertensión Gestacional, preeclampsia, Ruptura Prematura de Membranas, cesárea y parto pretérmino <sup>(8)</sup>.

Ha sido un punto controversial el hablar de malformaciones congénitas ya que se ha reportado que las mujeres sin historia de DG presentan un 1 a 3 % de malformaciones y en aquellas con DM se incrementa 8 veces más, se ha llegado a registrar que las malformaciones en fetos de madre con DG es más frecuente cuando ella ha presentado hiperglucemia frecuente, dentro de las alteraciones que se ha presentado también la preeclampsia.

Las mujeres que presentan DG tienen un riesgo de presentarlo nuevamente del 33 a 50%, de igual forma cuentan con una probabilidad mayor de desarrollar Diabetes Mellitus (DM) a largo plazo, es por ello que se debe realizar una reclasificación a las 6 semanas posterior a la resolución del embarazo<sup>(2)</sup> y explicar la necesidad de una adecuada alimentación.

Se recomienda una dieta con restricción calórica (30%) en aquellas mujeres con DG y obesidad (IMC >30), además en caso de que los niveles de glucosa sean mayores en ayuno a 105mg/dl a la hora 140 mg/dl y a las 2 hrs posprandial menor a 120mg/dl se deberá valorar el empleo de insulina, se recomienda también el realizar ejercicio individualizado para cada paciente tanto para el control glucémico como para control de peso.

#### INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se aisló por primera vez en 1983, se dieron diversos nombres al mismo hasta que en 1985 se desarrolló un análisis de inmunoabsorción ligado a la enzima (ELISA). El VIH pertenece a la familia de los retrovirus humanos dentro de la familia de los lentivirus, es una estructura icosaédrica con numerosas proyecciones externas formadas por dos proteínas de cubierta la gp120 externa y la gp41 transmembrana, este virión produce yemas a partir de la célula infectada y se incorpora a distintas proteínas del huésped entre las que se encuentran las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clases I y II existentes en la bicapa lipídica<sup>(11)</sup>. El VIH es un virus con ARN cuya característica esencial es la transcripción inversa de su ARN genómico a ADN debido a la enzima transcriptasa inversa, el ciclo del VIH inicia con la unión de la proteína gp120 a su receptor en la superficie de la célula huésped (la molécula de CD4), junto a la molécula CD4 debe existir un coreceptor nombrado CXCR4 o bien el receptor  $\beta$ -quimocina CCR5 tras la unión se produce su fusión con la membrana huésped a través de la molécula gp41 y el ARN genómico del VIH pierde su cubierta y se internaliza en la célula diana, de

esta forma la enzima transcriptasa inversa contenida en el virón infectivo cataliza la transcripción inversa del ARN genómico a ADN bicatenario, el ADN pasa al núcleo integrándose de forma aleatoria en los cromosomas de la célula huésped mediante la acción de otra enzima codificada por el virus llamada integrasa pudiéndose mantener latente o bien expresarse hasta la producción activa del virus. La activación de la expresión del VIH desde el estado latente depende de la interacción de diversos factores celulares y virales, tras la transcripción el ARNm del VIH es traducido a proteínas, el core viral se forma por el ensamblaje de las proteínas, enzimas y ARN genómico del VIH en membrana plasmática de la célula, se produce la salida de viriones a través de la membrana de la célula <sup>(11)</sup>.

Existen 2 poblaciones identificadas de VIH en el mundo el que corresponde al tipo 1 es el que se encuentra en la mayor parte del mundo y el identificado como tipo 2 se encuentra casi exclusivamente en poblaciones de África y del cual aún no se conoce la causa del porque no se transmite con tanta facilidad <sup>(12)</sup>.

De forma inicial la Centers for Disease Control and Prevention (CDC) con fines de vigilancia a los pacientes con VIH ha establecido diversos grupos asociados con la infección por el virus y según el recuento de linfocitos CD4+, este sistema se basa en tres rangos de recuentos de linfocitos T CD4+ y en tres categorías clínicas como se muestra en el siguiente recuadro:

Células T CD4	CATEGORÍAS CLÍNICAS		
	A Asintomático, aguda	B Sintomático, cuadros ni A ni C	C Cuadros definidos de SIDA
500/ $\mu$ L	A1	B1	C1
200-499/ $\mu$ L	A2	B2	C2
<200/ $\mu$ L	A3	B3	C3

**Categoría A.** Uno o varios de los cuadros numerados a continuación en un adolescente o adulto (>13 años) con infección por el VIH comprobada.

No deben haberse producido cuadros pertenecientes a las categorías B o C, infección asintomática por el VIH, linfadenopatía generalizada persistente, infección aguda (primaria) por el VIH con enfermedad acompañante o antecedente de infección aguda por el VIH.

**Categoría B.** Aparición en un adolescente o adulto con infección por el VIH de cuadros sintomáticos que no están incluidos en los cuadros de recogidos en la categoría C y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: a) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto en la inmunidad celular, o b) cuadros cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están complicadas por la infección del VIH como pueden ser: angiomatosis bacilar, candidiasis orofaríngea, candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal a tratamiento, displasia cervical, síntomas consuntivos como fiebre (>38.5°C) o diarrea de mas de 1 mes de duración, leucodisplasia vellosa oral, herpes zóster con al menos 2 episodios distintos o que afecta a mas de un dermatoma, púrpura trombocitopénica ideopática, listeriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, neuroperiferica.

**Categoría C.** Cuadros recogidos en la definición de caso de vigilancia del SIDA: Candidiasis de bronquis, traquea o pulmones, Candidiasis esofágica, Cáncer cervical invasor, coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar, criptococosis extrapulmonar, criptosporidiosis intestinal crónica(>1 mes de duración), enfermedad por citomegalovirus (no hepática, esplénica o ganglionar) retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión), encefalopatía relacionada con el VIH, histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, isosporiasis intestinal crónica (>1 mes de duración) sarcoma de kaposi, linfoma de Burkitt, linfoma cerebral primitivo, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonía de repetición,

leucoencefalopatía multifocal progresiva, septicemia recidivante por salmonella, toxoplasmosis cerebral, síndrome de emaciación debida al VIH <sup>(11)</sup>.

## INFECCIÓN POR EL VIH EN EMBARAZADAS

El VIH ha demostrado un incremento en la población con edad reproductiva se reporta que las mujeres entre 15 a 24 años tienen 2.4 veces más de ser infectadas que los hombres de la misma edad, actualmente se estima existen 40 millones de personas con la infección alrededor del mundo <sup>(13)</sup>. Más de 2 millones de mujeres infectadas por el VIH se embarazan cada año y el 90% de ellas se encuentran en países en vías de desarrollo, y aproximadamente un 15 a 25% de todos los embarazos terminan en aborto espontáneo <sup>(14)</sup>.

Parte de la literatura reporta que durante el embarazo se ha observado una progresión rápida de las infecciones, también se ha encontrado una disminución de los niveles de CD4 hasta el puerperio, así como un detrimento del pronóstico.

Se ha escrito existe un incremento de infecciones oportunistas durante el embarazo como es la neumonía causada por *Pneumocystis carinii*, infecciones bacterianas como *Haemophilus influenzae*, *streptococcus pneumoniae*, *pseudomonas*, algunas fúngicas como: *Criptococcus neoformans* *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*, también se han descrito infecciones por herpes zoster o toxoplasmosis con pobres resultados <sup>(14)</sup>.

La transmisión madre-hijo (MH) en ausencia de intervención el riesgo es de 15 a 20% en la población que no lacta en Europa y de 25 a 40% en la población lactante de algunas poblaciones de África <sup>(13)</sup>, cerca de 600,000 niños nacen infectados cada año y mueren por la enfermedad <sup>(14)</sup>.

El periodo de transmisión más frecuente es durante la resolución del embarazo con un porcentaje de 50 a 70% y de la lactancia 14% <sup>(15)</sup>, algunos otros factores que intervienen en la transmisión son la cuenta de CD4 y la carga viral <sup>(15)</sup>.

En varios meta análisis se ha encontrado que la carga viral de <1000 copias/ml tiene una transmisión del 1% sin embargo no se ha logrado evidencia que demuestre una concentración en la cual no exista transmisión, actualmente las pruebas detectan hasta 50 copias/ml de plasma, se ha encontrado una relación inversa entre la cuenta de CD4 y el riesgo de transmisión vertical <sup>(13)</sup>. Rigopoulos y De Ruite <sup>(16)</sup> (UIY) mencionan que el principal riesgo para la transmisión materno-fetal es una alta carga viral y una cuenta de CD4 <700 cel/mm<sup>3</sup> el principal factor protector es la terapia antirretroviral <sup>(17)</sup>.

Para disminuir el riesgo de transmisión madre-hijo del VIH desde 1991 se ha usado la zidovudina ya que mostró un menor porcentaje de transmisión que el placebo <sup>(18; 16)</sup>, sin embargo se ha presentado resistencia con la monoterapia en varios casos por lo que desde entonces se han empleado diversos tipos de tratamiento, y desde 1996 se ha iniciado el empleo de la terapia de altamente activa (TARAA) desde 1996 <sup>(18)</sup> la cual incluye:

- a) Inhibidores nucleósido de la transcriptasa reversa (NRTIs). Esta clase de medicamentos incluye: zidovudina, lamivudina, didanosina, stavudina, abacavir.
- b) Inhibidores de la no nucleasa reversa (NNRTIs). Aquí se incluyen: nevirapina, delavirdina e efavirenz.
- c) Inhibidores de proteasa (IP). Indinavir, ritonavir, nelfinavir y saquinavir.

Se ha demostrado que la terapia altamente activa (TARAA) ha disminuido en 1 a 2 % la transmisión vertical <sup>(18)</sup>. Se sugiere iniciar una terapia profiláctica entre la semana 14 a 34 del embarazo esto debido a que algunos tratamientos son teratogénicos por lo que a las pacientes que los hayan tomado durante el primer

trimestre deberán tener un ultrasonido estructural para detectar cualquier alteración posible, realmente existen pocos fármacos asociados a malformaciones fetales, los más conocidos son efavirenz, zalcitabina e hidroxiurea de los cuales los últimos 2 están contraindicados en el embarazo <sup>(7)</sup>.

Se ha observado que en los embarazos múltiples se encuentra un mayor porcentaje de infectados en los nacidos en primer lugar que en los subsecuentes, también se encuentra un mayor riesgo en las pacientes que presentan ruptura prematura de membranas y en las que se encuentran en trabajo de parto <sup>(12)</sup>.

Durante el embarazo de la paciente con VIH debe de monitorearse la cuenta de CD4, CD8 y la relación CD4/CD8 así como la carga viral <sup>(12)</sup>.

La vía de resolución del embarazo se encuentra aún en controversia ya que en un principio se observó una mayor transmisión en las eutocias comparado con las cesáreas, ya que el neonato se encontraba en contacto directo con las secreciones maternas por lo que la vía cesárea es preferida en gran parte del mundo para reducir la transmisión vertical <sup>(7)</sup>, en la base Cochrane se encuentra un estudio de eficacia y seguridad del parto por cesárea para la prevención de la transmisión materno-infantil ellos encontraron que realmente existe una disminución de la misma en las pacientes en las cuales se lleva a cabo una cesárea electiva antes de que inicie el trabajo de parto o se presente la ruptura de membranas, cabe comentar que en los estudios reportados se estudiaron pacientes sin tratamiento o solo con zidovudina, en ningún estudio se llevó a cabo el seguimiento de pacientes a quienes se les hubiera administrado la terapia TARAA <sup>(19)</sup>. Es por ello que existe en la actualidad la controversia antes comentada ya que en las pacientes con la terapia altamente activa con carga viral indetectable es posible que se pueda ofrecer una resolución vía vaginal sin realizar ruptura artificial de membranas, se recomienda que el nacimiento no debe pasar de 4 horas posterior a la ruptura espontánea de membranas para disminuir el riesgo de transmisión, la carga viral en las secreciones cervicovaginales se han

correlacionado con la transmisión vertical, de igual forma debe de evitarse el uso de vacum o fórceps por el riesgo de laceraciones e incrementando la posibilidad de transmisión; durante el trabajo de parto o bien resolución del embarazo se debe dar zidovudina intravenosa (2 mg/kg/hr) hasta el nacimiento.

En el puerperio inmediato se debe monitorizar la presencia de fiebre por riesgo de estas pacientes a presentar infecciones en el puerperio principalmente asociadas a procedimientos quirúrgicos.

En las pacientes con terapia altamente efectiva se debe dar seguimiento a la BH completa, función hepática (TGO, TGP, FA, LDH y BT), función renal (urea, creatinina), electrolitos, colesterol y triglicéridos ya que esta terapia por los mecanismos de acción que tienen pueden llegar a descompensarse durante su uso.

#### EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LAS PACIENTES EMBARAZADAS.

La didanosina es clasificada como categoría B por la FDA se ha asociado a casos de acidosis láctica principalmente asociado a la administración de stavudina por lo que administrar estos dos fármacos juntos debe ser solo en caso de que los beneficios sean mayores a los riesgos que conlleva, la lamivudina con categoría C no ha presentado alteraciones durante su empleo en las mujeres embarazadas y es tolerada de forma adecuada aunque su administración frecuentemente se emplea en el tercer trimestre, la zidovudina con categoría C no ha demostrado tener efectos adversos en las mujeres embarazadas, el efavirenz con categoría C se ha asociado a defectos al nacimiento como son defectos de tubo neural, mielomeningocele, polidactilia, hidronefrosis, dislocación de cadera de forma bilateral, hernias umbilicales y obstrucciones secundarias a duplicación del sistema colector, también se observaron casos de Dandy Walker, malformaciones del Sistema Nervioso Central. La Nevirapina con categoría C no se asocia a alteraciones materno-fetales<sup>(20)</sup>.

Los inhibidores de proteasa se asocian a hiperglucemia, exacerbación o descontrol de la Diabetes Mellitus, cetoacidosis diabética, sin embargo los estudios de lopinavir, ritonavir, nevirapina no han sido aún concluyentes<sup>(20)</sup>.

En un estudio realizado por González-Tomé se muestra un incremento en la incidencia de DG del 2 a 7% principalmente en aquellos que recibieron TARAA<sup>(21)</sup>.

Se reporta por Figueroa<sup>(22)</sup> una mayor incidencia de infecciones de transmisión sexual en las pacientes con VIH, y aquellas que presentaban una cuenta de células CD4 >200 no mostraron un incremento en el riesgo durante el embarazo y nacimiento aunque si una mayor incidencia de infecciones un riesgo de enfermedad de transmisión sexual con un RR de 18, Williams<sup>(23)</sup> reporta un riesgo del 80% de presentar infecciones de transmisión sexual, mencionan la complicación más frecuente fue preeclampsia (23%) y parto pretérmino secundario a ruptura prematura de membranas.

## **CAPITULO 2. OBJETIVOS**

1. Calcular la frecuencia de DG entre mujeres seropositivas al VIH embarazadas que recibieron Terapia TARAA.
2. Calcular la frecuencia de DG entre mujeres seropositivas al VIH embarazadas que no recibieron Terapia TARAA.
3. Calcular la frecuencia de DG en una población abierta de embarazadas atendidas en el INPer.
4. Comparar la frecuencia de DG entre los diferentes grupos de embarazadas descritos en los objetivos previos.
5. Calcular la fuerza de asociación entre el uso de terapia TARAA de mujeres seopositivas al VIH embarazadas con el desarrollo de DG.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación entre el tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) de las pacientes sero-positivas al VIH embarazadas con el desarrollo de Diabetes Gestacional?

## **HIPÓTESIS**

En las pacientes embarazadas sero-positivas al VIH existe una alta fuerza de asociación entre el TARAA con el desarrollo de Diabetes Gestacional.

## JUSTIFICACIÓN

Es importante un estudio que valore el riesgo de presentar Diabetes Gestacional en la población mexicana al iniciar un tratamiento antirretroviral altamente activo en las pacientes con VIH ya que a pesar de que existen varias publicaciones que así lo mencionan; considerando además que como se ha descrito en la literatura la mujer mexicana tiene una mayor incidencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos por el tipo de población.

Existe cierta controversia en cuanto a la asociación que pudiera existir entre el uso de agentes antirretrovirales y el desarrollo de intolerancia a la glucosa, Diabetes Gestacional e incluso Diabetes Mellitus tipo 2. Es por ello que el realizar este tipo de estudios en la población mexicana nos dará mayor certeza de las alteraciones reales que se presentan en nuestro país en las pacientes seropositivas al VIH.

# METODOLOGÍA

## PACIENTES Y METODOS

**Universo:** Pacientes embarazadas atendidas en INPer.

**Muestra:**

- a) Casos: Pacientes seropositivas al VIH embarazadas en tratamiento con terapia TARAA
- b) Controles:
  - 1. Pacientes seropositivas al VIH embarazadas en tratamiento sin terapia TARAA
  - 2. Pacientes embarazadas de población abierta del INPer.

### **Criterios de selección Casos:**

Criterios de inclusión:

- 1. Embarazadas corroborada por Ultrasonido.
- 2. Infección por el VIH corroborado por criterios internacionales de diagnóstico
- 3. Pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento con terapia TARAA
- 4. Paciente atendida en INPer

Criterios de no inclusión:

- 1. No contar con expediente clínico para captura de información
- 2. No haberse realizado pruebas de detección de DG

Criterios de eliminación:

- 1. Error en el diagnóstico de DG
- 2. Pacientes con Diabetes Mellitus Pregestacional

**Criterios de selección de controles:**

Criterios de inclusión:

1. Paciente embarazada por USG
2. Paciente atendida en INPer
3. Pacientes sin terapia TARAA

Criterios de no inclusión:

3. No contar con expediente clínico para captura de información
4. No haberse realizado pruebas de detección de DG

Criterios de eliminación:

1. Error en el diagnóstico de DG

**Tipo de muestreo:**

Para los casos controles de seropositivas consecutivo de conveniencia

Para controles de la población general aleatorio sistematizado

**Diseño:**

Estudio de casos y controles

**Clasificación del estudio:**

- a) Por la captación de la información: retroelectivo
- b) Por el desarrollo en el tiempo: retrospectivo

**Variables:**

Independiente: Terapia TARAA

Dependiente: Diabetes Gestacional

**Definición operativa de variables:**

ARV: Antiretrovirales

Inicio temprano: inicio de tratamiento ARV desde antes del embarazo hasta las primeras 24 SDG.

Inicio tardío: Inicio de tratamiento ARV después de las 24 SDG hasta el nacimiento

Tratamiento sencillo: Es el uso de un solo medicamento ARV.

Tratamiento doble: Es el uso de dos medicamentos ARV.

TARAA: Tratamiento antirretroviral altamente activo.

SDG: Semanas de Gestación.

Diabetes Gestacional: intolerancia a la glucosa que es detectada por primera vez en el embarazo.

Preeclampsia: Enfermedad hipertensiva que se detecta durante el embarazo posterior a las 20 SDG con cifras tensionales iguales o mayores a 140/90 mmHg con un espacio de 6 horas entre cada toma, con la presencia de proteinuria significativa (>300mg/24 hrs).

Parto Pretérmino: Edad gestacional al momento de la interrupción hasta antes de las 28 a 36 SDG.

Macrosomía: peso al nacimiento mayor a 400 gramos.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisará el expediente de pacientes seropositivas al VIH atendidas por el departamento de infectología del INPer y se identificarán aquellas pacientes que durante su gestación recibieron tratamiento antirretroviral y se realizó prueba de detección de DG.

De acuerdo al tiempo de tratamiento antirretroviral recibido las pacientes se clasificarán en 4 grupos. El primero de ellos consistirá en las pacientes que recibieron un esquema de cuando menos tres antirretrovirales (Tratamiento antirretroviral altamente activo). El segundo grupo consistirá en las pacientes seropositivas embarazadas cuyo esquema de tratamiento solo fueron 2 ARV, el tercer grupo se dio tratamiento sencillo y el cuarto tratamiento profiláctico.

Con estos grupos y auxiliados por los expedientes clínicos del departamento y del INPer se conformarán 2 cohortes retrospectivas, las cuales se compararán con relación a la fuerza de asociación del tipo de tratamiento antirretroviral con el desarrollo de DG en el embarazo de estudio.

Para reforzar el cálculo de la fuerza de asociación entre las variables de estudio se establecerá una segunda cohorte retrospectiva de comparación, la cual estará conformada por pacientes embarazadas de la población abierta que acudan para su atención de la gestación al INPer. La captación de estas pacientes se llevará a cabo mediante un tipo e muestreo aleatorio sistemático en el cual se incluirán a esta cohorte la paciente cuyo número de expediente sea el siguiente consecutivo al número de expediente de uno de los casos o de uno de los controles de embarazadas seropositivas al VIH. El número de pacientes de este grupo tendrá aproximadamente una relación de 2:1 a 3:1 considerando el número de pacientes de la cohorte control.

#### TAMAÑO DE MUESTRA:

En el estudio se incluirán la totalidad de que pacientes embarazadas seropositivas al VIH atendidas en el INPer que cumplan con los criterios de selección.

#### ASPECTOS ÉTICOS:

Este es un estudio retroelectivo y retrospectivo en que la información se obtendrá por la búsqueda en expedientes clínicos por lo que no es posible contar con carta de consentimiento informado de las pacientes.

En todo momento se guardará a confidencialidad de la identidad de las pacientes.

#### PROPUESTA DE ANÁLISIS:

Para la caracterización de las integrantes de cada una de las cohortes de estudio se empleará estadística descriptiva.

La fuerza de asociación entre las variables evaluadas en esta investigación se valorará mediante la determinación de Razón de Momios (OR) con un intervalo de confianza del 95%. Además se efectuará una prueba de hipótesis para calcular significancia estadística de esta asociación utilizando la prueba de Chi 2.

Para el control de variables potenciales de confusión se realizará un análisis estratificado mediante Chi cuadrada de Pearson, y si el número de variables potenciales de confusión es superior a 4 se llevará a cabo un análisis multivariado a través de una regresión logística.

### **CAPITULO 3. RESULTADOS**

Se informan los resultados de la evaluación de una cohorte retrospectiva de las pacientes embarazadas infectadas por el VIH atendidas por el Departamento de Infectología del INPer en el periodo comprendido de Enero de 2000 a Marzo de 2009, con relación al desarrollo de Diabetes Gestacional.

Durante este periodo se atendieron 159 pacientes, de las cuales a 60 se les realizaron pruebas de detección de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. De ellas hubo seis pacientes en que se diagnosticó alguna alteraciones del metabolismo de los carbohidratos lo que corresponde a 10 % del total, tres (5%) de ellas presentaron Diabetes Gestacional (DG) y las otras tres (5%) intolerancia a los carbohidratos (ICHOs).

Con la intención de llevar a cabo el estudio de casos y controles se tomaron como control pacientes al azar, bajo la condición de estar embarazadas y haber sido atendidas en el INPER. La relación de casos y controles fue de 1:2.

De las 120 pacientes controles, se identificaron 18 (15%) con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos; de ellas 13 (10.83%) cursaron con DG (ya sea A1, A2, B o no clasificable) y 5 (4.1%) tuvieron intolerancia al metabolismo de los carbohidratos. La frecuencia de presentación de alteración no fue estadísticamente significativa ( $p= 0.35$ ). Para el desarrollo de alteración en el metabolismo de los carbohidratos la infección por el VIH y su respectivo tratamiento no representó un riesgo (OR= 0.63) IC 95% (0.21-1.81).

Con respecto al desarrollo de DG sólo tres (5%) de las embarazadas seropositivas al VIH presentaron esta complicación, mientras que del grupo control 13 (10.83%) cursaron con esta alteración metabólica. La comparación entre ambos grupos de pacientes no mostró diferencia estadística ( $p= 0.19$ ), ni la infección por VIH representó un factor de riesgo para esta complicación (OR= 0.43) con IC95% (0.09-1.72).

De las 60 pacientes seropositivas al VIH se reportaron 47 (78.3%) con tratamiento TARAA de las cuales 3 (0.5%) presentaron DG, a 10 (16.6%) se les otorgó tratamiento doble de las cuales una (1.6%) presentó esta alteración, a una se le dio tratamiento sencillo (1.6%) la cual también desarrolló DG (0.16%) a una tratamiento profiláctico (1.6%) quien también presentaba esta alteración metabólica (0.16%) y una del total no recibió tratamiento alguno. El porcentaje de pacientes que desarrollaron alteración en el metabolismo de los carbohidratos de acuerdo al tipo de tratamiento antirretroviral se muestra en el cuadro I.

CUADRO I. TIPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INDICADO Y DESARROLLO DE ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

TRATAMIENTO	NUMERO	PORCENTAJE	DESARROLLO DE AMCH*** (%)
TARAA	47	78.3	3 (6.4)
DOBLE	10	16.6	1 (10)
SENCILLO	1	1.6	1
PROFILAXIS	1	1.6	1
SIN TRATAMIENTO	1	1.6	0

\*\*\*AMCH: Alteración en el metabolismo de los carbohidratos

Para un análisis adicional de los resultados, las pacientes seropositivas al VIH se estratificaron de acuerdo al momento de inicio de tratamiento antirretroviral (ARV), conformándose los grupos de:

1) Embarazadas con inicio temprano del tratamiento ARV, que incluyó a pacientes que habían iniciado su esquema de ARV antes del embarazo, hasta aquellas que el inicio de su tratamiento fue antes de la semana 24 de su gestación (SDG). Este

grupo estuvo constituido por 36 pacientes, de las cuales 4 (11.1%) presentaban alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

Los esquemas de tratamiento de las pacientes del grupo 1 fueron: una paciente (2.77%) recibió tratamiento sencillo, cuatro (11.1%) recibieron doble y 31 (86.1%) recibieron TARAA.

2) Embarazadas con inicio tardío del tratamiento ARV, que incluyó a pacientes que iniciaron su esquema ARV después de la 24 hasta aquellas que solo recibieron tratamiento profiláctico transparto y la paciente sin tratamiento. Este grupo estuvo constituido por 24 pacientes de las cuales 2 (8.3%) presentaban alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

Los esquemas de tratamiento de las pacientes del grupo 2 fueron: una paciente con tratamiento sencillo (4.16%), seis con tratamiento doble (25%) y 17 (70.8%) tratamiento con TARAA.

Comparando los grupos de inicio temprano contra tardío del tratamiento antirretroviral no observamos un incremento del riesgo para el desarrollo de alteraciones del metabolismo de carbohidratos entre ambos grupos de seropositivas embarazadas (OR 1.38 con IC 95% IC 0.19-12)

En el Cuadro II se reporta el tipo de tratamiento ARV que recibían las pacientes seropositivas identificadas con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

## CUADRO II

### TIPO DE TRATAMIENTO ARV EN PACIENTES CON ALTERACION EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

PACIENTE	TIPO DE ALTERACION DEL METABOLISMO DE LOS CHOS	INICIO DE TRATAMIENTO	TIPO DE TRATAMIENTO
1	INTOLERANCIA	1 AÑO PREVIO AL EMBARAZO	TARAA
2	DIABETES GESTACIONAL	14 SEMANAS DE GESTACIÓN	SENCILLO
3	DIABETES GESTACIONAL	ANTES DEL EMBARAZO	TARAA
4	INTOLERANCIA	18 SEMANAS DE GESTACIÓN	TARAA
5	DIABETES GESTACIONAL	26 SEMANAS DE GESTACIÓN	DOBLE
6	INTOLERANCIA	36 SEMANAS DE GESTACIÓN	PROFILAXIS TRANSPARTO

En el cuadro III se muestra el tipo de tratamiento e inicio en las pacientes seropositivas pero sin alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos

### CUADRO III

#### TIPO DE TRATAMIENTO ARV EN PACIENTES SIN ALTERACION EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

INICIO DE TRATAMIENTO	TIPO DE TRATAMIENTO
TEMPRANO n =32	DOBLE (28)
	TARAA (4)
TARDIO n= 22	DOBLE (5)
	TARAA (16)
	SENCILLO(1)

Las pacientes embarazadas infectadas por el VIH, también se estatificaron de acuerdo al estadio de su infección. La estadificación se llevó a cabo de acuerdo a criterios clínicos, inmunológicos (número de linfocitos CD4) y virológicos (carga viral). En el Cuadro IV se muestra la estadificación de las embarazadas seropositivas con alteraciones en el metabolismo de los CH y en el Cuadro V estos resultados de las pacientes seropositivas sin alteración metabólica de carbohidratos.

#### CUADRO IV

#### ESTADIO DE LA INFECCIÓN EN EMBARAZADAS SEROPOSITIVAS AL VIH CON AMCH\*\*\*

PACIENTE	DX	TIEMPO DE DX	CLASIFICACIÓN	CD4	CARGA VIRAL
1	ICHOS*	5 AÑOS	A3	<200	NR#
2	DG**	5 AÑOS	C1	NR#	NR#
3	DG**	3 AÑOS	A2	%200 Y 500	INDETECTABLE
4	ICHOS*	5 AÑOS	A1	>500	INDETECTABLE
5	DG**	RECIEN ESTABLECIDO	A1	NR #	NR #
6	ICHOS*	3 AÑOS	B2	%200 Y 500	1,150

\* ICHOS: Intolerancia a los carbohidratos / \*\*DG: Diabetes Gestacional

# NR: No reportado/ \*\*\*ACMH: Alteración en el metabolismo de los carbohidratos

#### CUADRO V

#### ESTADIO DE LA INFECCIÓN EN EMBARAZADAS SEROPOSITIVAS AL VIH SIN AMCH\*\*\*

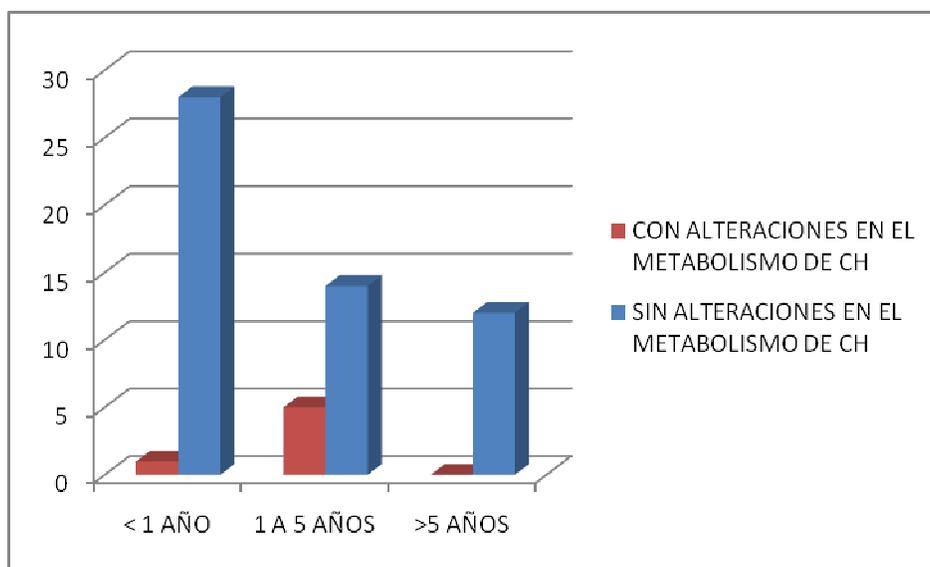
TIEMPO DX		CLASIFICACIÓN	CD4		CARGA VIRAL	
<1 AÑO	n = 28		A1= 15 A2= 18 A3=11 B1=1 B2=2 B3= 1 C1= 1 C2= 0 C3= 2 Sin clasificar=3	< 200	n=12	NO DETECTABLE
1-5 AÑOS	n = 14	% 200 Y 500		n=15	< 10,000	n=20
>5 AÑOS	n = 12	>500		n=18	>10,000	n=6
		NO DETERMINADO		n=9	SIN CARGA VIRAL	n=9

\*\*\*AMCH: Alteración en el metabolismo de los carbohidratos

En la Figura 1 se observa la comparación entre las pacientes seropositivas al VIH con y sin alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, y su relación con el tiempo transcurrido del establecimiento del diagnóstico de infección

FIGURA 1

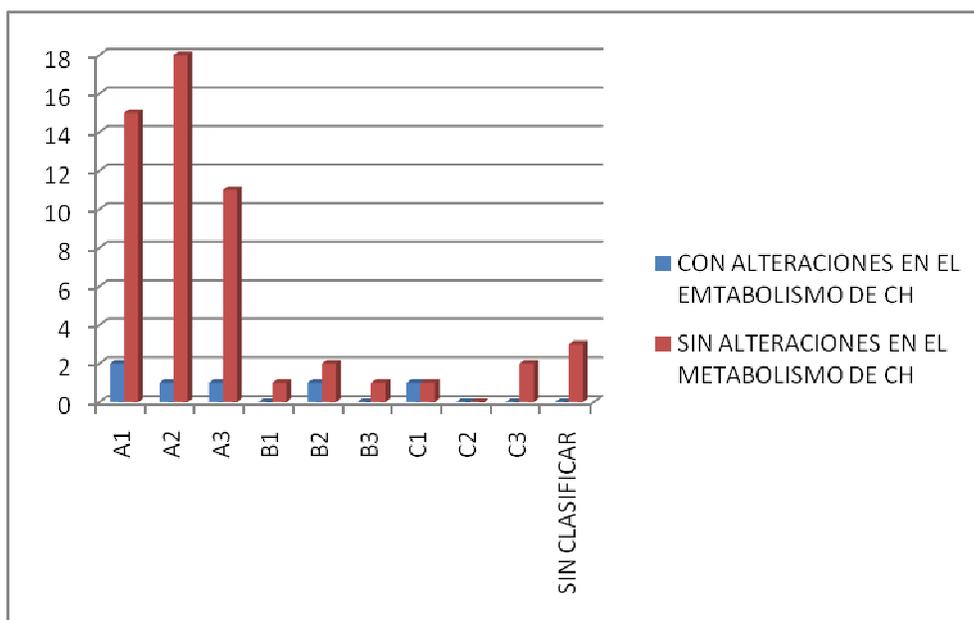
TIEMPO DE DIAGNÓSTICO EN LAS PACIENTES SEROPOSITIVAS AL VIH



En la Figura 2 se observa de forma comparativa el estadio de la infección en la cual se encontraban las pacientes con seropositividad al VIH al momento de embarazarse.

FIGURA 2.

ESTADIO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN PACIENTES CON Y SIN ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

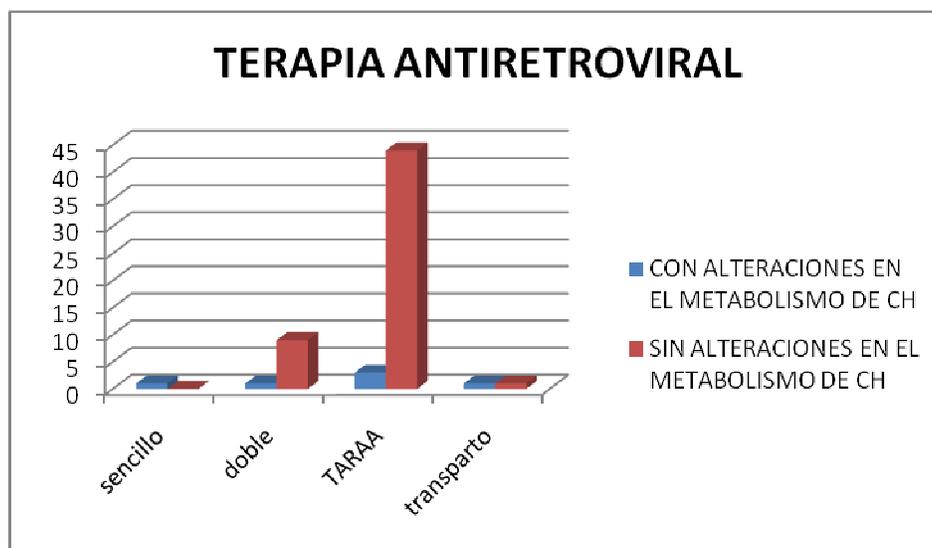


En la Figura 3 y el Cuadro VI se comparan el tipo de tratamiento ARV que recibían las pacientes seropositivas con alteraciones del metabolismo a los carbohidratos y las que no presentaron esta alteración metabólica.

El análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre el tipo de tratamiento antirretroviral (doble vs TARAA), ni que el incrementar el número de antirretrovirales dentro del esquema de tratamiento se haya asociado con un incremento el riesgo para desarrollar alteraciones metabólicas en los carbohidratos.

FIGURA 3

COMPARACIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO ARV ENTRE PACIENTES SEROPOSITIVAS CON ALTERACION EN EL METABOLISMO DE LOS CH Y SEROPOSITIVAS SIN ALTERACIÓN METABÓLICA



## CUADRO VI

### COMPARACIÓN DE TRATAMIENTO ARV EN PACIENTES CON Y SIN ALTERACION EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

TIPO DE TRATAMIENTO	PACIENTES CON AMCH n=6 (%)	PACIENTES SIN AMCH n=54 (%)	p	OR
SENCILLO	1	0	--	----
DOBLE	1	9 (16.6)	NS	1 (IC 95% 0.15-6.6)
TARAA	3 (50)	44 (81.5)	NS	0.23 (IC 95% 0.03-1.7)
TRANSPARTO	1	1	--	----

\*\*\*AMCH: Alteración en el metabolismo de los carbohidratos

En el Cuadro VII y en la Figura 4 se representa a las pacientes con VIH y la cantidad de CD4 reportadas en el expediente, en aquellos casos en los cuales por la edad gestacional a la cual llegaron al Instituto se describe como no determinada.

El análisis de riesgo no mostró que las pacientes en estadio más avanzado de la infección presentaran un riesgo mayor para el desarrollo de alteraciones en el metabolismo glúcido; coincidiendo con la ausencia de significancia estadística entre los resultados obtenidos en esta estratificación.

CUADRO VII

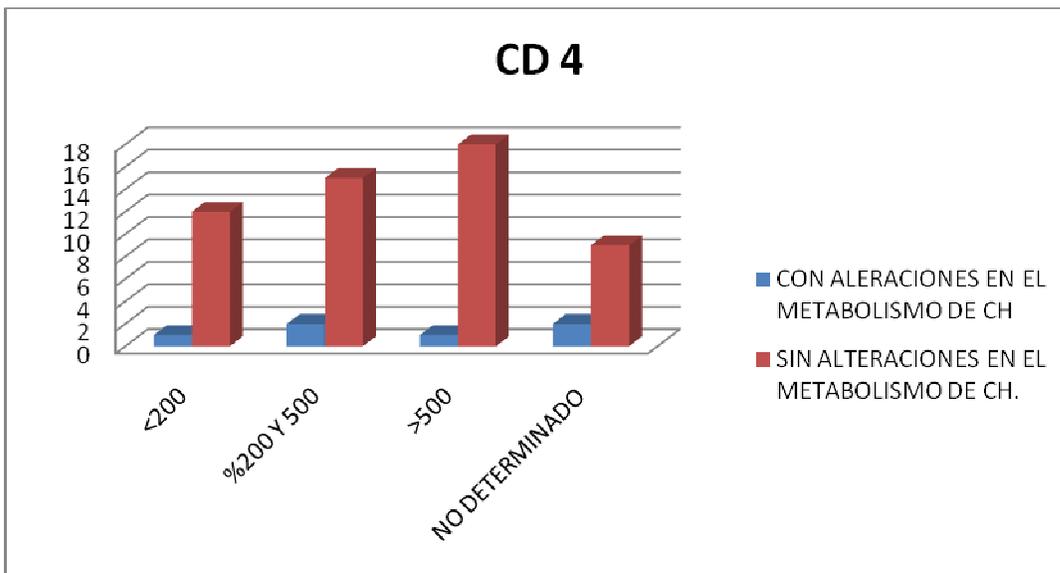
PACIENTES CON VIH CON Y SIN ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS Y CUENTA DE CD4.

CUENTA DE CD4	CON AMCH n=6	SIN AMCH n=54	p	OR
<200	1	12	NS	0.92 (IC 95% 0.16-5.5)
ENTRE 200 Y 500	2	15	NS	0.18 (IC 95% 0.53-4.5)
>500	1	18	NS	0.52 (IC 95% 0.02-6.4)
NO DETERMINADA	2	9	---	----

\*\*\*AMCH: Alteración en el metabolismo de los carbohidratos

FIGURA 4

PACIENTES CON Y SIN ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS Y SU RELACIÓN DE CD4



La carga viral de las pacientes fue determinada en casi todos los casos, en el Cuadro VIII y la Figura 5 se observa la comparación entre las pacientes con y sin alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos con relación a los valores de carga viral identificados.

El análisis estadístico no mostró significancia entre las diferencias encontradas en los resultados de la estratificación de los grupos de acuerdo a valores de carga viral. El análisis epidemiológico no mostró que valores mayores de carga viral jugaran el papel de incrementar el riesgo de estas pacientes para presentar cambios a nivel del metabolismo de la glucosa

#### CUADRO VIII

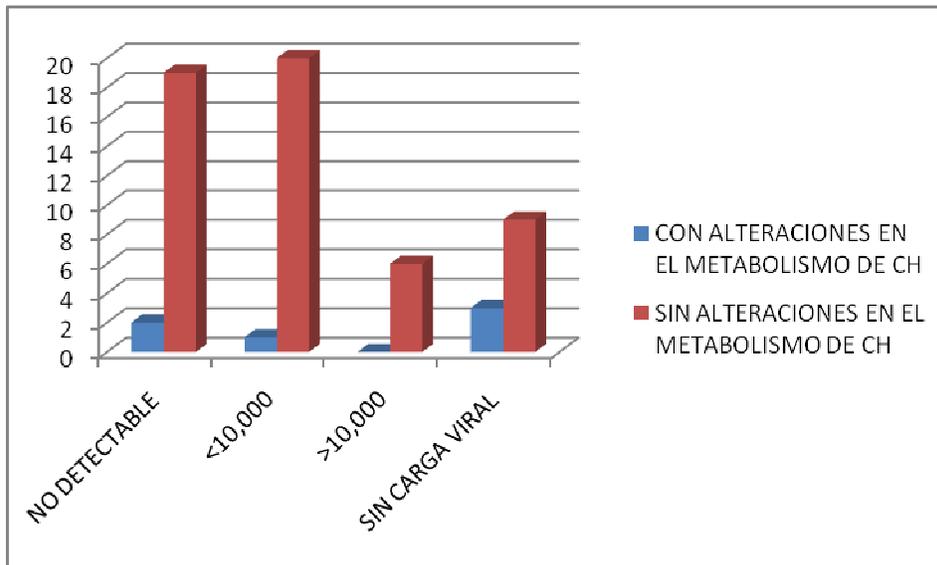
#### CARGA VIRAL EN LAS PACIENTES CON Y SIN ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS EN PACINETES SEROPOSITIVAS AL VIH

CARGA VIRAL	CON AMCH	SIN AMCH	p	OR
NO DETECTABLE	2	19	NS	2.84 (IC 95% 0.18-3.9)
<100,000	1	20	NS	0.65 (IC 95% 0.02-10.25)
>100,000	0	6	---	----
SIN CARGA VIRAL	3	9	---	----

\*\*\*AMCH: Alteración en el metabolismo de los carbohidratos

FIGURA 5

PACIENTES CON ALTERACIONES Y SIN ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS Y CARGA VIRAL REPORTADA



EVOLUCION DEL EMBARAZO

Se observó una edad promedio de  $26.5 \pm 5.4$  años en las pacientes con seropositividad al VIH con un mínimo de 14 y máximo de 38 años; de estas pacientes aquellas que desarrollaron alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos su promedio de edad fue de  $28.6 \pm 5.1$  años con un mínimo de 22 y máximo de 35 años, aquellas que no tuvieron esta alteración su edad promedio fue de  $26.3 \pm 5.8$  años con un mínimo de 14 y máximo de 38 años.

En el análisis de la evolución del embarazo, se buscó la ocurrencia de complicaciones médicas y complicaciones obstétricas, haciéndose la comparación del tipo y frecuencia de las complicaciones entre las pacientes seropositivas al VIH con alteración en el metabolismo de los Carbohidratos y las embarazadas infectadas por el VIH sin alteración en el metabolismo de los Carbohidratos.

En el Cuadro IX se presentan las complicaciones medicas y obstétricas observadas en las embarazadas infectadas por el VIH con alteración en el metabolismo de carbohidratos.

**CUADRO IX**  
**COMPLICACIONES MÉDICAS Y OBSTÉTRICAS OBSERVADAS EN EL**  
**METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS**

PACIENTE	TIPO DE AMCH***	COMPLICACIONES MEDICAS	COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS
1	ICHOS*	NO	NO
2	DG**	NO	NO
3	DG**	NO	NO
4	ICHOS*	HIPOTIROIDISMO	HIPOTONIA UTERINA TRANSITORIA
5	DG**	NO	NO
6	ICHOS*	RETRASO MENTAL	NO

\* ICHOS: Intolerancia a los carbohidratos / \*\*DG: Diabetes Gestacional

\*\*\*AMCH: Alteración en el metabolismo de los carbohidratos

En el grupo de las pacientes con VIH con alteración en el metabolismo de carbohidratos sólo se observó una paciente con hipotiroidismo en tratamiento y otra más con retraso mental, dentro de las complicaciones obstétricas se reporta hipotonía uterina transitoria sin un sangrado que llegase a ser representativo de hemorragia obstétrica.

En el Cuadro X se muestran la comparación de la frecuencia de complicaciones médicas entre los grupos de embarazadas infectados por el VIH con y sin alteraciones en el metabolismo de Carbohidratos.

El número de complicaciones médicas observadas en el grupo total de pacientes VIH positivos fue bajo tanto en aquellas que presentaron alguna alteración en la glucemia como aquellas que metabólicamente se mantuvieron sin problemas.

**CUADRO X**  
**COMPLICACIONES MÉDICAS REPORTADAS EN PACIENTES**  
**SEROPOSITIVAS AL VIH**

COMPLICACIONES MEDICAS	CON AMCH*** No (%), n=6	SIN AMCH*** No (%), n=54
NEUMONIA	0	1 (1.85)
SINDROME ANÉMICO	0	1 (1.85)
HIPOTIROIDISMO	1 (16.6)	1 (1.85)
TUBERCULOSIS	0	1 (1.85)
CANCER CERVICOUTERINO	0	1 (1.85)
HEPATITIS "C"	0	1 (1.85)

\*\*\* AMCH Alteración en el metabolismo de los carbohidratos

En el Cuadro XI se muestran la comparación de la frecuencia de complicaciones obstétricas entre los grupos de embarazadas infectados por el VIH con y sin alteraciones en el metabolismo de carbohidratos.

La frecuencia de complicaciones obstétricas entre las embarazadas seropositivas al VIH fue reducida, sin identificarse alguna diferencia entre los casos ocurridos en los embarazos de las pacientes que desarrollaron alguna complicación metabólica de los carbohidratos y entre aquellas que no lo presentaron.

#### CUADRO XI

##### PACIENTES CON COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS CON Y SIN ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS	CON AMCH*** No (%), n=6	SIN AMCH *** No (%), n=54
OLIGOHIDRAMNIOS	0	1 (1.85)
HEMORRAGIA OBSTÉTRICA	0	1 (1.85)
HIPOTONÍA UTERINA TRANSITORIA	1 (16.6)	1 (1.85)
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS	0	2 (3.70)

\*\*\* AMCH Alteración en el metabolismo de los carbohidratos

#### INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Entre las seis embarazadas infectadas al VIH con alteración en el metabolismo de los carbohidratos no se diagnosticaron infecciones de transmisión sexual (ITS) concomitantes. Entre el grupo de pacientes embarazadas VIH + sin alteraciones en los CH, hubo seis (11.1%) con un diagnóstico concomitante de una ITS, los cuales correspondieron a: infección por el virus de papiloma humano (VPH) 16.6%, mycoplasma 9.5%, herpes genital 1.85%, chlamydia 3.7%.

En el Cuadro XII se compara el tipo de frecuencia de ITS entre los grupos de pacientes VIH + con y sin alteración en el metabolismo de los carbohidratos.

## CUADRO XII

### PACIENTES CON ITS EN PACIENTES SEROPOSITIVAS

TIPO DE INFECCIÓN	CON AMCH*** No (%), n=6	SIN AMCH*** No (%), n=54
VPH	0	9 (16.6)
MYCOPLASMA	0	5 (9.25)
HERPES GENITAL	0	1 (1.85)
CHLAMYDIA	0	2 (3.70)

\*\*\* AMCH Alteración en el metabolismo de los carbohidratos

## RESULTADOS NEONATALES

Por lo que respecta al resultado neonatal de los embarazadas VIH + con alteración en el metabolismo de los CH, se encontró que ninguno de sus productos presentó alguna complicación al nacimiento ni en el periodo neonatal.

La edad gestacional de acuerdo a Capurro del total de hijos de las pacientes seropositivas tuvo una mediana de 38.3 semanas, con un intervalo de 27 a 40.6 semanas de gestación.

De la cohorte de mujeres seropositivas que desarrollaron DG la mediana de edad gestacional al nacimiento (Capurro) fue de 38.2 con un intervalo de 37.5 a 39.1 semanas y mientras que para los hijos de mujeres con DG la mediana de edad gestacional al nacimiento fue de 38.3 con un intervalo de 27 a 40.6 semanas.

De los hijos de mujeres con DG ninguno de ellos fue prematuro mientras que de los 55 niños hijos de mujeres sin DG 4 (7.2%) fueron menores de 36

semanas de gestación. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencia en la ocurrencia de Parto pretérmino entre los 2 grupos de seropositivas ( $p = 0.1$ ).

La talla reportada en los recién nacidos fue en promedio de  $47.7 \pm 2.6$  cm con un mínimo de 37 y máximo de 51 cm, de los cuales los hijos de mujeres con alteración en el metabolismo de la glucosa fue de  $46.3 \pm 3.6$  cm con un intervalo de 40 a 51 cm, y las que no tuvieron alteración el promedio de talla del recién nacido fue de  $47.9 \pm 2.5$  cm con un intervalo de 37 a 51cm.

En el Cuadro XIII Se informan las características antropométricas y las semanas de gestación al nacimiento de los hijos de las mujeres infectadas por el VIH sin alteración en el metabolismo de los CH.

### CUADRO XIII

#### PACIENTES SEROPOSITIVAS CON ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS Y RESULTADOS PERINATALES

PACIENTE	TIPO DE ACMH***	COMPLICACIONES NEONATALES	SEMANAS DE GESTACIÓN A LA INTERRUPTIÓN	PESO (g)	TALLA (cm)
1	ICHOS*	NO	37.6	3,100	50
2	DG**	NO	37	2,660	48
3	DG**	NO	38	3,770	46
4	ICHOS*	NO	38.5	2,710	46
5	DG**	NO	37	3,560	51
6	ICHOS*	NO	37	2,640	46.8

\* ICHOS: Intolerancia a los carbohidratos / \*\*DG: Diabetes Gestacional

\*\*\*AMCH: Alteración en el metabolismo de los carbohidratos

Se encontró que el peso promedio de los neonatos de pacientes con VIH era de  $2821 \pm 494$  g; de las pacientes con alteración en los carbohidratos se observó como promedio del peso del recién nacido  $3073 \pm 492$  g, y de aquellas pacientes sin problemas metabólicos su recién nacido nacieron con un peso promedio de  $2794.5 \pm 491$  g.

Se encontró un caso de restricción al nacimiento en un neonato hijo de madre sin alteración en el metabolismo de los carbohidratos. Por otra parte, hubo un caso respectivamente de asfixia neonatal y otro de síndrome de Down.

En el Cuadro XIV se comparan las complicaciones neonatales entre los hijos de embarazadas seropositivas al VH con y sin alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. Se puede observar que ninguna complicación se presentó de manera más frecuente en alguno de los grupos de estudio, y que la presencia de alteraciones metabólicas de la glucosa se haya comportado como condición de riesgo para la evolución neonatal.

CUADRO XVI. COMPLICACIONES NEONATALES EN PACIENTES SEROPOSITIVAS CON Y SIN VIH

COMPLICACIONES NEONATALES	CASOS No (%), n=6	CONTROLES No (%), n=54	P	OR
ASFIXIA	0	1 (1.85)	---	----
SINDROME DE DOWN	0	1 (1.85)	---	----
RESTRICCIÓN EN EL CRECIMIENTO	0	1 (1.85)	---	----
TOTAL DE COMPLICACIONES	0	3 (5.55)	NS	1.82 (IC 95% 0.22-13.5)

Con relación a los medicamentos administrados a las pacientes durante su gestación independientemente del tratamiento antirretroviral, entre las embarazadas con alteraciones metabólicas una de ellas recibió trimetoprim/sulfametoxazol y del grupo de contraste, cuatro pacientes recibieron este antimicrobiano durante su periodo gestacional, una más estuvo recibiendo hormonas tiroideas y a otra más se le administró tratamiento contra toxoplasmosis.

## CAPITULO 4. DISCUSIÓN.

De las 60 pacientes seropositivas al VIH se reportaron 47 (78.3%) con tratamiento TARAA de las cuales 3 (0.5%) presentaron DG, a 10 (16.6%) se les otorgó tratamiento doble de las cuales una (.16%) presentó esta alteración, a una se le dio tratamiento sencillo (1.6%) la cual también desarrolló DG (0.16%) a una tratamiento profiláctico (1.6%) quien también presentaba esta alteración metabólica (0.16%) y una del total no recibió tratamiento alguno.

De las 120 pacientes controles, se identificaron 18 (15%) con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos; de ellas 13 (10.83%) cursaron con DG (ya sea A1, A2, B o no clasificable) y 5 (4.1%) tuvieron intolerancia al metabolismo de los carbohidratos. La frecuencia de presentación de alteración no fue estadísticamente significativa ( $p= 0.35$ ). Para el desarrollo de alteración en el metabolismo de los carbohidratos la infección por el VIH y su respectivo tratamiento no representó un riesgo (OR= 0.63) IC 95% (0.21-1.81).

En nuestro estudio no se encontró una asociación directa al usar TARAA en las pacientes con VIH para desarrollar Diabetes Gestacional, lo que se equipara a lo mencionado por Hitti <sup>(20)</sup> en un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional en el cual se valoraron 149 pacientes con VIH a las cuales se realizó prueba de tamizaje de los resultados que obtuvieron el 38% tuvieron intolerancia a la glucosa sin embargo asociaron los resultados a el índice de masa corporal, raza hispana y edad (mayor a 30). Sin embargo en contraste con lo reportado por González-Tomé <sup>(24)</sup> estudio prospectivo de 609 pacientes en el cual se reporta a 41% se les otorgaron inhibidores de proteasa presentando un 7% de prevalencia de DG pero no mencionan la prevalencia en pacientes sin este tratamiento. Chmait <sup>(25)</sup> realizó un estudio retrospectivo en 41 pacientes sin embargo se reporta únicamente intolerancia en el 30%, no emplean un diagnóstico adecuado para diabetes gestacional por lo que tampoco es un estudio que evalúe de forma adecuada esta asociación.

El Beitune <sup>(26)</sup> realizó un estudio prospectivo con 57 pacientes dividieron en 3 grupos a estas pacientes: 20 recibieron Zidovudina, 25 recibieron TARAA y 12 fueron el grupo control, ellos encontraron una asociación de 40% en las pacientes que se trataron con TARAA.

Tuomala <sup>(27)</sup> en un estudio prospectivo multicentrico reporta un OR de 3.5 (IC 95% 1.2 a 10.1) con un intervalo amplio pero llama la atención esta asociación, Diversos artículos mencionan la asociación de DG con el uso de la terapia TARAA por el uso de inhibidores de proteasa sin embargo no hay estudios totalmente confiables en los cuales se demuestre o no esta asociación, por lo pronto como se ha escrito con anterioridad en las pacientes con seguimiento en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes no se demostró esta asociación a pesar incluso de los factores de riesgo de la población.

Se encontró también que el peso promedio de los neonatos de pacientes con VIH era de  $2821 \pm 494$  g; de las pacientes con VIH con alteración en los carbohidratos se observó como promedio del peso del recién nacido  $3073 \pm 492$  g, y de aquellas pacientes con VIH sin problemas metabólicos su recién nacido nacieron con un peso promedio de  $2794.5 \pm 491$  g realmente no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, la interrupción del embarazo en las mujeres con VIH sin alteraciones metabólicas se llevó con una media de 38.2 SDG con un intervalo de 37.5 a 39.1 SDG y mientras que para los hijos de mujeres con DG la mediana de edad gestacional al nacimiento fue de 38.3 con un intervalo de 27 a 40.6 semanas, sólo una de las pacientes presentó Ruptura prematura de membranas a las 27 SDG razón por la cual debió interrumpirse y es por lo que el peso se consideró bajo al nacimiento, Tuomala <sup>(28)</sup> reporta un 16% para ambos grupos de bajo peso al nacimiento, lo que equipara con nuestros grupos de estudio al demostrarse no haber diferencias entre los grupos.

## **PLANES DE INVESTIGACIÓN**

A pesar de que los resultados del estudio no muestran asociación entre la TARAA y el desarrollo de DG se deberá continuar con el estudio de los efectos adversos de esta terapia ya que a pesar de presentar una disminución de transmisión vertical se ha demostrado en múltiples estudios que debido al mecanismo de acción también se encuentran aumentados el colesterol y triglicéridos por lo que se deberán realizar estudios de esta asociación con la población mexicana.

Durante el estudio se observó que una de las controversias más importante es la interrupción del embarazo en las pacientes que presentan Ruptura prematura de membranas en un embarazo menor a las 34 SDG ya que si se encuentra con TARAA y con menos de 50 copias /mL de carga viral pudiera ser posible el indicar esquema de madurez pulmonar para disminuir el riesgo de complicaciones por la prematurez.

## **CAPITULO 5. CONCLUSIONES**

1. El uso de la terapia TARAA no tiene asociación con el desarrollo de DG
2. No se observaron complicaciones directas por la terapia TARAA sobre los fetos de mujeres con VIH quienes recibían este tratamiento
3. No se observaron complicaciones médico-quirúrgicas en las pacientes seropositivas la VIH con terapia TARAA
4. No se observaron diferencias entre la estadificación de la enfermedad del VIH y el tiempo de diagnóstico del mismo

## CAPITULO 6. BIBLIOGRAFIA

1. Setji T, Brown A, Feinglos. Gestational Diabetes Mellitus. Clinical Diabetes. 2005; 23 (1): 17-24. Clinical Diabetes, pp. 17-24.
2. American diabetes Mellitus. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2004; 27 (1) S88-S90.
3. ACOG. PRACTICE BULLETIN No 30. 2001; 30: 1-12.
4. Ramírez M. Diabetes Mellitus Gestacional. Experiencia en una institución de tercer nivel de atención. Ginecol Obstet Mex. 2005; 73: 484-91.
5. Berger H, et al. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. JOGC. 2002; 121:1-10.
6. Kjos S, Buchanan T. Gestational Diabetes Mellitus. Current concepts. 1999; 341 (23): 1749-1756.
7. Safety and Toxicity of individual Antiretroviral Agents in Pregnancy. Supplement: Safety & Toxicity. 2004; 1-18.
8. Xiong X, Saunders L, Wang F, Demianczuk N. Gestational Diabetes Mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. 2001. (75): 221-228.
9. MacNeill S, Dodds L, Hamilton D, Armson B, VandenHof M. Rates and Risk Factors for Recurrence of Gestational Diabetes. 2001; 24 (4): 659-662.
10. Fan Z, Yang H, Gao X, Lintu H, Sun W. Pregnancy outcome in gestational diabetes. InternationalJournal of Gynecology and Obstetrics. 2006; 94:12-16.
11. Harrison. Principios de Medicina Interna. 14 a Edición, Ed Mc Graw-Hill. Vol II. 2034-2107.
12. Fonzo Lee Di, Douglas Davina, Findlater Carla. Preventing Transmission of Human Immunodeficiency virus From Mothers to Infants: Review of Research and Guidelines for Practice. Newborn & Infant Nursing Reviews. 2008; 8(3):136-143.
13. Davies J. Management of HIV in Pregnancy: Part I. Postgraduate Obstetrics & Gynecology. 2006; 26(2): 1-6.

14. Newell ML, Read JS. Eficacia y seguridad del parto por cesárea para la prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH-1. La biblioteca Cochrane Plus. 2008; 2:1-12.
15. Mercey D, Ruitter A. Human immunodeficiency virus in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology and reproductive medicine*. 2008; 19(3): 75-79.
16. Ruitter A, Brocklehurst. HIV infection and pregnancy. *International Journal of STD & AIDS* 1998; 9: 647-655.
17. Rigopoulos D, Gregoriou S, Papparizos V, Katsambas A. AIDS in Pregnancy, Part I: Epidemiology, Testing, Effect on Disease Progression, Opportunistic Infections, and Risk of vertical Transmission. *Review CME*. 2007; 18-23.
18. European consensus on management and cols. Pregnancy and HIV infection: a European consensus on management. *AIDS*. 2002; 16 (suppl2): S1-S18.
19. Volmink j, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Review). *Cochrane Database of systematic Reviews*. 2007; 1. 1-16.
20. Hitti J. et al. Proteasa inhibitor-based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trials Group A5084. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2007; 196;331.e1-331.e7.
21. Zoë Penn, Dixit Archana. Human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology*. 2006;16: 191-198.
22. Figueroa Damian. Evolución de los embarazos de mujeres por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Salud pública de México*. 1999; 41(5):362-367.
23. Williams S, Keane- Tachichi M, Bettica L, Dieudonne A, Bardeguet A. . Pregnancy outcomes in Young women with perinatally acquired human immunodeficiency virus-1. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200:149.e1-149.e5.
24. Gonzalez- Tomé, et al. Gestational Diabetes mellitus in a cohort of HIV-1 infected women. *HIV medicine*. 2008; 9: 868-874.
25. Chmait R, Franklin P, Spector S, Hull, A. Proteasa Inhibitors and Decreased Birth Weigth in HIV- Infected Pregnan Women with Impaired Glucose Tolerance. *Journal of Perinatology*. 2002; 22: 370-373.

26. El Beitune P, et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22: 59-63.

27. Tuomala R, et al. Improved obstetric Outcomes and Few Maternal Toxicities are Associated with Antiretroviral Therapy, Including Highly Active Antiretroviral Therapy During Pregnancy. *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38 (4): 449-473.

28. Tuomala R, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med*. 2002; 365 (24): 1863-1873.



## **CAPITULO 8. CURRICULUM VITAE**

Nombre: Morales Hernández Fela Vanesa

Lugar de Nacimiento: Estado de México

Nacionalidad: Mexicana.

Estado civil: soltera

Dirección: Albatroces #23 Izcalli Jardines, Ecatepec. Estado de México, CP: 55050

Teléfono: 58391412

Email: [vanesamoh@yahoo.com.mx](mailto:vanesamoh@yahoo.com.mx)

Cédula Profesional: 4236223

### **FORMACIÓN PREVIA:**

Básica:

Primaria: Lic. Ignacio Ramírez

Secundaria: Joaquín Arcadio Pagaza #268

Media Superior: CECyT No 6 Miguel Othón de Mendizabal

Educación Superior: Escuela Superior de Medicina

Internado: Hospital ISSSTE, Guanajuato, Guanajuato

Servicio Social: SSA Mesillas, Concordia

