



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de los Reyes**

**EFFECTO DEL USO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRALES Y LAS  
ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS EN MUJERES  
EMBARAZADAS CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA VERSUS MUJERES EMBARAZADAS DEL INSTITUTO NACIONAL  
DE PERINATOLOGÍA**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**FERNANDO NIETO LANDEROS**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:**

**DR. TOMÁS HERRERIAS CANEDO**

**NOMBRE DEL DIRECTOR DE TESIS**

**DR. RICARDO FIGUEROA DAMIÁN**

**DR. RAFAEL GALVÁN CONTRERAS**



**México, D.F.**

**AÑO 2015**



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.

AUTORIZACION DE TESIS

Título de tesis

**EFFECTO DEL USO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRALES Y LAS  
ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS EN MUJERES  
EMBARAZADAS CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA VERSUS MUJERES EMBARAZADAS DEL INSTITUTO NACIONAL  
DE PERINATOLOGÍA**



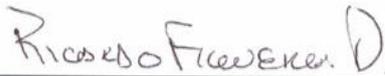
---

Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez  
Director de Enseñanza



---

Dr. Tomás Herreras Canedo  
Profesor titular



---

Dr. Ricardo Figueroa Damián  
Director de Tesis



---

Dr. Rafael Galván Contreras  
Asesor metodológico

## **AGRADECIMIENTOS**

El presente trabajo de Tesis es un esfuerzo en el que directa o indirectamente participaron varias personas.

Agradezco en primer lugar a Dios, por darme la fortaleza espiritual para continuar mi formación profesional.

A mi familia, que siempre me ha apoyado en cada nuevo reto.

Al Dr. Ricardo Figueroa Damián y Dr. Rafael Galván Contreras por confiar en mi, por sus enseñanzas, consejos y paciencia durante la dirección de este trabajo de Tesis.

Al Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” por brindarme los elementos para mi formación académica.

---

## INDICE GENERAL

SECCIÓN	PÁGINA
Agradecimientos y Dedicatoria	2
Abreviaturas	6
Glosario	8
Síntesis del Proyecto	15
Marco Teórico	19
Planteamiento del Problema	38
Justificación	39
Planteamiento del problema	40
Hipótesis	40
Objetivos	41
Metodología	42
Características del Estudio	42
Criterios de Selección	43
Plan de Análisis	46
Categorización de Variables	46
Resultados	48
Discusión	65
Conclusiones	68
Referencias	69

---

---

## FIGURAS

<b>Figura 1. Distribución de pacientes- casos de acuerdo a grupos de edad</b>	49
<b>Figura 2. Distribución de los casos de acuerdo a IMC</b>	51
<b>Figura 3. ART previo al embarazo</b>	55
<b>Figura 4. ART en primer trimestre</b>	55
<b>Figura 5. ART en 2do trimestre</b>	56
<b>Figura 6. ART en 3er trimestre</b>	56
<b>Figura 7. Distribución de controles de acuerdo a grupos de edad.</b>	59
<b>Figura 8. Distribución de pacientes de acuerdo a rangos de IMC</b>	60

---

## TABLAS

<b>Tabla I. Casos eliminados y causa de eliminación</b>	48
<b>Tabla II. Grupos de edad de casos</b>	49
<b>Tabla III. Rangos de peso en Casos</b>	50
<b>Tabla IV. Rangos de IMC en casos.</b>	51
<b>Tabla V. Carga genética para casos</b>	51
<b>Tabla VI. Nivel socioeconómico de casos.</b>	52
<b>Tabla VII. Escolaridad de casos.</b>	52

<b>Tabla VIII. Número de gestación en casos.</b>	<b>53</b>
<b>Tabla IX. Alteraciones en el metabolismo de carbohidratos en casos</b>	<b>54</b>
<b>Tabla X. Forma de adquisición de VIH</b>	<b>54</b>
<b>Tabla XI. Comorbilidad no asociada a VIH.</b>	<b>56</b>
<b>Tabla XII. Comorbilidad asociada a VIH</b>	<b>57</b>
<b>Tabla XIII. Gpos de edad de controles</b>	<b>58</b>
<b>Tabla XIV. Rango de peso en pacientes controles.</b>	<b>59</b>
<b>Tabla XV. Rango de IMC en controles</b>	<b>60</b>
<b>Tabla XVI. Carga genética para DM en controles.</b>	<b>61</b>
<b>Tabla XVII: Nivel socioeconomico en controles</b>	<b>61</b>
<b>Tabla XVIII. Escolaridad de controles</b>	<b>61</b>
<b>Tabla XIX: Número de gestación en controles.</b>	<b>62</b>
<b>Tabla XX. Alteraciones en metabolismo de carbohidratos en controles.</b>	<b>63</b>
<b>Tabla XXI: Vía de resolución del</b>	<b>64</b>

embarazo en controles.

## **ABREVIATURAS**

<b>Abreviación</b>	<b>Significado</b>
<b>3-TC</b>	Lamivudina
<b>ABC</b>	Abacavir
<b>ADA</b>	Asociación Americana de Diabetes
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ART</b>	Antirretrovirales
<b>ATV/ r</b>	Atazanavir/ Ritonavir
<b>CCR5</b>	Receptor de la quimiosina 5
<b>CD4+ Linfocitos</b>	Linfocitos
<b>COBI</b>	Cobisistac
<b>D4T</b>	Estavudina
<b>DDI</b>	Didanosina
<b>DTG</b>	Dolutegravir
<b>DRV/ r</b>	Darunavir/ ritonavir
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus.
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EFV</b>	Efavirenz
<b>EGIR</b>	Estudio de la insulino resistencia
<b>ETR</b>	Etravirina
<b>EVG</b>	Elvitegravir
<b>FAS</b>	Ácido graso sintasa
<b>FDCs</b>	Combinaciones de dosis fija
<b>FFA</b>	Ácidos Grasos Libres
<b>FPV/ r</b>	Fosamprenavir/ ritonavir
<b>FTC</b>	Emtricitabina
<b>HAART</b>	Terapia Antirretroviral Altamente Efectiva
<b>HbA1</b>	Hemoglobina Glucosilada A1C
<b>HOMA</b>	Evaluación del Modelo Homeostático
<b>IADPSG</b>	Asociación Internacional para el estudio de la diabetes gestacional
<b>ICHOS</b>	Intolerancia a los Carbohidratos
<b>IL-6</b>	Interleucina 6

<b>IL-8</b>	Interleucina 8
<b>InSTIs</b>	Inhibidores de Transferencia de Filamentos Integrasa
<b>IRS-1</b>	Receptor de Insulina 1
<b>LPV/ r</b>	Lopinavir/ ritonavir
<b>MVC</b>	Maviroc
<b>NCEP ATP-IV</b>	Panel Nacional para la Educación y el Tratamiento de las Alteraciones del Colesterol en Adultos IV.
<b>NFV</b>	Nelfinavir
<b>NK- kB</b>	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células Beta.
<b>NNRTI</b>	Nucleosidos inhibidores de la transcriptasa reversa
<b>NRTIs</b>	Inhibidores de la transcriptasa reversa Análogos de Timidina
<b>NVP</b>	Nevirapina
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PEPCK</b>	Fosfoenolpiruvato-cinasa.
<b>PPARG</b>	Proliferador del peroxisoma- gamma
<b>PI/r</b>	Inhibidor de proteasa
<b>PKB</b>	Protein Cinasa B
<b>RAL</b>	Raltegravir
<b>RTV</b>	Ritonavir
<b>RNA</b>	Ácido Ribonucleico
<b>RPV</b>	Rilpivirina
<b>SIDA</b>	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
<b>SOCS-1</b>	Supresor de la señalización de citocina 1
<b>SQV</b>	Saquinavir
<b>SREBP1</b>	Factores de transcripción pertenecientes a la familia SREBP (Sterol regulatory element binding protein).
<b>TDF</b>	Tenofovir
<b>TNF- α</b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>TB</b>	Tuberculosis
<b>TZDs</b>	Tiazolidinedionas
<b>VHB</b>	Virus de Hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de Hepatitis C
<b>VIH</b>	Virus de Inmunodeficiencia Humana
<b>ZDV o AZT</b>	Zidovudina

## **GLOSARIO**

- **Ácido desoxirribonucleico (ADN):** Es un tipo de ácido nucleico, una macromolécula que forma parte de todas las células. Contiene la información genética usada en el desarrollo y el funcionamiento de los organismos vivos conocidos y de algunos virus, y es el responsable de su transmisión hereditaria.

**(Daham, 2005)**

- **Antirretrovirales:** Son medicamentos antivirales específicos para el tratamiento de infecciones por retrovirus como, por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), impiden la multiplicación del virus en el organismo, surgieron en la década de los 80'S.

**(AIDS.HIV, 2014)**

- **Citocinas:** Son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por leucocitos polimorfonucleares (PMN), células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo. De acuerdo a las células que las produzca se denominan linfocinas (linfocito), monocinas (monocitos, precursores de los macrófagos) o interleucinas (células hematopoyéticas). Su acción fundamental es en la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay citocinas proinflamatorias y otras antiinflamatorias. **(Guyton, 2010)**

- **Diabetes:** Grupo heterogéneo de padecimientos que tienen en común la alteración en el metabolismo energético, causado por la deficiencia absoluta o relativa de la acción de la insulina a nivel celular, lo que altera la homeostasis. El embarazo se caracteriza por incremento en la resistencia a la insulina y cambios en el metabolismo intermedio como resultado de la producción de lactógeno placentario, progesterona, gonadotropina coriónica humana, prolactina, estriol y cortisol. Este incremento en la resistencia es más notorio en el tercer trimestre de la gestación.

E/III (CENETEC, 2009)

- **Diabetes gestacional:** Se define por la OMS como la intolerancia a los carbohidratos que resulta en hiperglucemia en grado variable con aparición o reconocimiento por primera vez durante el embarazo. La hiperglucemia materna resulta en un exceso de transferencia de glucosa, que cruza la placenta por difusión facilitada, por lo que los niveles séricos maternos determinan transitoriamente los niveles fetales, la hiperglucemia fetal condiciona hiperinsulinemia; la cual se asocia con mal pronóstico fetal ocasionando (CENETEC 2009)

- **Diabetes pregestacional:** También conocida como Diabetes Preexistente se refiere a pacientes conocidas con Diabetes tipo 1 o 2 previo al embarazo. La diabetes preexistente o pregestacional expone al feto a concentraciones elevadas de glucosa, durante el primer trimestre del embarazo, incrementando el riesgo de malformaciones congénitas (especialmente a nivel de sistema nervioso central, cardiovascular, renal y músculo-esqueléticas) y aborto espontáneo (CENETEC, 2009)

- **Dislipidemia:** Consiste en hipertrigliceridemia, disminución de lipoproteínas de alta densidad, y una alta proporción de baja densidad. La hiperinsulinemia

disminuye la producción de VLDL-triglicéridos en cerca de 67% y aumenta LDL pequeñas y densas (LDL clase B) que son más susceptibles a ser oxidadas y por lo tanto más aterogénicas. **(Stone, 2013)**

- **Especificidad:** Es una prueba diagnóstica se refiere a la probabilidad de que un sujeto sano tenga un resultado negativo en la prueba **(Dawson-Saunders, 1994)**.

- **Evaluación de Modelo Homeostático (Índice HOMA):** Método utilizado para cuantificar la resistencia a la insulina y el porcentaje remanente de células  $\beta$  **(Brown TT. 2010)**

- **Lipodistrofia:** Es una condición patológica caracterizada por la ausencia focal o general de tejido adiposo. Su etiología es múltiple y sus manifestaciones clínicas diversas, dependientes tanto de la gravedad de la enfermedad, como de sus causas y tiempo de evolución.

Las principales complicaciones de la lipodistrofia son de orden metabólico y mecánico-estéticas. Las alteraciones metabólicas pueden ser de tal gravedad que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes. **(AIDS, 2014)**

- **Nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa:** Los inhibidores de la transcriptasa inversa son fármacos que inhiben a la polimerasa de ADN dependiente de RNA y codificada por el VIH que convierte al RNA vírico en DNA provírico, que luego se incorpora en un cromosoma de la célula hospedadora. Esta polimerasa es conocida también como transcriptasa inversa. Existen 3 FDCs de 2 NRTI disponibles. En algunos casos, estas FDCs se adicionan con otro fármaco, añadiendo conveniencia al régimen. Recomendación: Tenofovir y Emtricitabina se encuentran disponibles en una toma diaria FDC sin restricción en la ingesta de alimentos. Tenofovir es bien tolerado pero se ha asociado a daño renal, lo que

parece incrementar con la administración por periodos prolongados así como el uso de PI al mismo tiempo. **(CENETEC, 2009)**

- **Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósidos:** Agentes que inhiben a la polimerasa de ADN dependiente de RNA y codificada por el VIH que convierte al RNA vírico en DNA provírico, que luego se incorpora en un cromosoma de la célula hospedadora. Algunos agentes representantes de este grupo son: Nevirapina, Efavirenz y Rilpivirina se encuentran disponibles como medicamentos que se utilizan en una sola píldora diaria; las últimas dos se encuentran disponibles como FDC con Tenofovir y Emtricitabina. **(Flexner, 1998).**

- **Inhibidores de proteasa:** Se trata de agentes antirretrovirales que impiden nuevos ciclos de infección a otras células, pero no actúan sobre la replicación viral en células ya infectadas. Los cuatro primeros inhibidores de proteasa disponibles: Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir y Saquinavir, fueron diseñados basándose en la secuencia de aminoácidos que la proteasa reconoce y rompe en la proteínas Gag y Gag - Pol. La mayoría posee un análogo sintético de la secuencia de aminoácidos fenilalanina - prolina que la poliproteína Gag - Pol tiene en los sitios 167 y 168. Al inhibir el rompimiento de las proteínas precursoras Gag y Gag - Pol en células infectadas en forma aguda o crónica, impiden la maduración de los nuevos virus, impidiendo que se vuelvan infecciosos los nuevos virus producidos. **(Flexner, 1998).**

- **Inhibidores de la fusión:** Este grupo de medicamentos actúan inhibiendo el funcionamiento de una proteína funcional del VIH: la proteasa, que actúa sobre otras moléculas estructurales del propio virus. La proteasa es una enzima que el VIH necesita para completar su proceso de replicación dando lugar a nuevos virus capaces de infectar otras células por ende impiden la entrada de virus a la célula,



con lo que no puede reproducirse. La enfuvirtida pertenece a este grupo **(GPC, 2004)**

- **Inhibidores de Transferencia de Filamentos Integrasa (InSTIs):** Bloquean la actividad de la enzima integrasa, responsable de la inserción del ADN del VIH en el ADN humano (código genético de la célula). De esta manera inhibe la replicación del virus y su capacidad de infectar a nuevas células. Los medicamentos antirretrovirales más potentes y más nuevos utilizados con NRTI los InSTIs son bien tolerados. Tienen una baja resistencia genética **(GPC, 2004)**

- **Prueba de referencia (Gold Standard):** Es el procedimiento o estudio que se utiliza para definir el verdadero estado del paciente. Prueba universalmente aceptada para diagnosticar la enfermedad en cuestión y el cual sirve de marco de referencia para otras pruebas diagnósticas **(www.enlacesmedicos.com, consultado 05/07/2014)**

- **Resistencia a la Insulina:** Es una condición en la cual el cuerpo produce insulina pero no la utiliza de manera eficaz. En la resistencia a la insulina, las células del músculo, la grasa, el hígado y no responden adecuadamente a la insulina y por lo tanto no pueden absorber fácilmente la glucosa del torrente sanguíneo. Como resultado, el cuerpo necesita niveles más altos de insulina para ayudar a la glucosa entre en las células. Las células beta en el páncreas tratan de mantenerse al día con este aumento de la demanda de insulina, produciendo más. Mientras las células beta son capaces de producir suficiente insulina para superar la resistencia a la insulina, los niveles de glucosa en sangre se mantienen en el rango saludable. Con el tiempo, la resistencia a la insulina puede conducir a la diabetes tipo 2 y prediabetes porque las células beta no pueden seguir el ritmo de aumento de la necesidad del cuerpo de la insulina. Sin suficiente insulina, el exceso de glucosa se

acumula en el torrente sanguíneo, lo que lleva a la diabetes, prediabetes y otros trastornos graves de salud **(Alberti, 2009)**

- **Sensibilidad:** Es una prueba diagnóstica, es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en una prueba diagnóstica un resultado positivo. **(Dawson-Saunders, 1994).**

- **SIDA: Complejo sindromático,** es la fase más avanzada de la enfermedad que afecta al sistema inmunitario. El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida lo causa el VIH. Como ese virus ataca a las células de defensa del cuerpo, el organismo se vuelve más vulnerable frente a diversas enfermedades, desde un simple resfriado hasta afecciones más graves, como la tuberculosis o el cáncer. Y hasta el propio tratamiento de esas enfermedades resulta perjudicado **(AIDS, SIDA 2014)**

- **Síndrome metabólico.** Es una mezcla de los factores de riesgo de origen metabólico para enfermedades cardiovasculares.

Los criterios diagnósticos más ampliamente aceptados han sido producidos por la organización mundial de la Salud (OMS), el Grupo Europeo para el Estudio de la Insulinorresistencia (EGIR), y National Cholesterol Education Program-Third Adult treatment Panel (NCEP-ATP IV). Lo importante es que todos los grupos aceptan como base del síndrome metabólico: obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia, pero aplican los criterios en forma diferente para identificar el componente. **(Alberti, 2005) (Stone, 2013)**

- **Valor predictivo negativo:** Se define como la probabilidad de no tener la enfermedad cuando el resultado de la prueba es negativo (normal). **(Dawson-Saunders, 1994).**
- **Valor predictivo positivo:** Se define como la probabilidad de la enfermedad en un paciente con un resultado positivo. **(Dawson-Saunders, 1994).**
- **Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH):** Es un retrovirus, de la subfamilia de los *Lentiviridae*. Esos virus tienen en común un período de incubación prolongado antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, la infección de las células sanguíneas y del sistema nervioso y la supresión del sistema inmunitario. Este virus es el agente causal del SIDA, y ataca al sistema inmunitario. Las células más afectadas son los linfocitos T CD4+. El VIH altera el ADN de esas células para hacer copias de sí. **(AIDS, HIV 2014)**

## SINTESIS DEL PROYECTO

**Introducción:** En el INPer se atienden pacientes embarazadas con infección por VIH bajo tratamiento ART. La terapia ART se asocia a alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. Es importante establecer si existe asociación entre el uso de ART y el desarrollo de alteraciones metabólicas en la mujer mexicana atendida en el INPer.

**Objetivo:** Determinar la asociación entre el uso de medicamentos ART y las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos en mujeres embarazadas con diagnóstico de Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en comparación con un grupo de mujeres embarazadas en control prenatal en el INPer y no sometidas a manejo ART.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de Casos y Controles Retrospectivo, tomando como fuente de información bases de datos de expedientes clínicos de pacientes embarazadas que en control prenatal en el INPer, con los diagnósticos de infección por VIH bajo ART (Casos), en comparación con pacientes embarazadas que acuden al INPer que no tuviesen infección por VIH (Controles). El período de tiempo considerado fue del 01 de Enero de 2007 al 31 Diciembre de 2013. Se tomó una relación de 1 caso por 4.18 controles. Para variables demográficas se calcularon medias, proporciones y frecuencias. Se utilizó como método diagnóstico la CTOG en ambos grupos. Para determinar la asociación entre el uso de medicamentos ART y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos se calcularon Odds Ratio (OR) y se efectuó un análisis comparativo entre el grupo de Casos y Controles

**Resultados:** Se analizaron 43 casos y 180 controles, con similitud en variables implicadas en desarrollo de alteración en el metabolismo de carbohidratos. El

porcentaje de pacientes casos con alteración en el metabolismo de carbohidratos fue de 11,62% en comparación con 12.22% en el grupo control. No se encontró una diferencia estadística en la proporción de mujeres con alteración en el metabolismo de los carbohidratos entre las embarazadas seropositivas al VIH y las embarazadas del grupo control, esta proporción fue de 11.6 para las infectadas por el VIH y de 12.2 ( $p = 0.5$ ) para las pacientes control. Efectuándose un análisis de riesgo el OR calculado fue de 0.13 con un IC 95% de 0.3 a 2.36.

**Conclusiones:** En éste estudio no se encontró diferencia entre el grupo de casos y controles respecto al desarrollo de alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono. Nuestro estudio se encuentra limitado por el pequeño tamaño muestral, en el grupo de casos, por lo que se sugiere realizar estudios prospectivos con criterios estandarizados para el diagnóstico de trastorno de metabolismo de carbohidratos.

**Palabras clave:** Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, Embarazo, Alteración en el Metabolismo de Carbohidratos, Tratamiento Antirretroviral.

## ABSTRACT

**Introduction:** At INPer are seen pregnant patients with HIV infection ARV treated. The ARV therapy is associated with alterations in the metabolism of carbohydrates. It is important to establish whether the association between use of ARV and the development of metabolic disorders in Mexican women at INPer.

**Objective:** Determine the association between use of ARV drugs and alterations in carbohydrate metabolism in pregnant women diagnosed with infection by human immunodeficiency virus compared to a group of pregnant women in prenatal care at INPer and are not under ARV management.

**Methods:** A retrospective study of cases and controls was performed, taking as a source databases clinical records of pregnant women, with pregnancy control at INPer with diagnoses of HIV infection on ARV (cases) compared with pregnant patients in pregnancy control at INPer who did not have HIV infection (controls).

The time period considered was January 1th, 2007 to December 31th, 2013. One case was taken by 4.18 controls. For demographic variables means, proportions and frequencies were calculated. CTOG was used as diagnostic method both groups. To determine the association between use of ARV drugs and alterations in carbohydrate metabolism were calculated Odds Ratio (OR) and a comparative analysis was made between the cases and controls. No statistical difference was found in the proportion of women with alterations in carbohydrate metabolism among HIV-positive pregnant HIV and pregnant control group, this proportion was 11.6 for those infected with HIV and 12.2 ( $p = 0.5$ ) for control patients. Effected a risk analysis calculated the OR was 0.13 with a 95% CI 0.3 to 2.36.

**Results:** 43 cases and 180 controls, with similarity variables involved in development of abnormal carbohydrate metabolism were examined. The percentage of cases in patients with impaired carbohydrate metabolism was 11.62% compared to 12.22% in the control group.

**Conclusions:** In this study there was no difference between the group of cases and controls regarding the development of abnormalities in the metabolism of carbohydrates. Our study is limited by the small sample size in the group of cases, so it is suggested prospective studies with standardized diagnostic of carbohydrate metabolism.

**Keywords:** Infection with Human Immunodeficiency Virus, Pregnancy, Alterations in Carbohydrate Metabolism, Antiretroviral Therapy.

## **MARCO TEORICO**

### **Introducción:**

Desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva (en adelante, Highly Active Antiretroviral Therapy HAART) a mediados de los años 90's la mortalidad y morbilidad del Virus de Inmunodeficiencia Humana (en adelante VIH)/Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (en adelante SIDA) ha disminuido sustancialmente. **(Paik, 2011)**

Con el incremento en la sobrevida, han emergido un número inesperado de consecuencias propias de una patología crónica. Las principales manifestaciones de los trastornos metabólicos se encuentran relacionadas con el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono.

Los mecanismos subyacentes a esta desregulación, y su relación con los desórdenes metabólicos son complejos y en algunos casos enigmáticos. **(Gutiérrez, 2012)**

### **Etapas de la infección por VIH**

Para clasificar la infección por VIH la definición revisada incorpora un sistema de infección por VIH basado en estadios que incluyen el SIDA (infección por VIH, etapa 3).

Las etapas de la infección por VIH se definen como sigue:

- Etapa 1: Estadio no definitorio de SIDA y, o bien el recuento de CD4+ es de  $\geq 500$  células /ml, o porcentaje de CD4+ de los linfocitos totales de  $\geq 29$  %.
- Etapa 2: No define SIDA, el recuento de CD4+ de 200 a 499 células /ml y/o porcentaje de CD4+ de los linfocitos totales de 14-28%.

- Etapa 3 (SIDA): Documentación de una condición definitoria de SIDA o bien un recuento de CD4 <200 células /ml, o un porcentaje de CD4+ de los linfocitos totales <14%.
- Etapa desconocida: Sin información de condiciones definitorias de SIDA y no hay información disponible en el recuento de CD4+ o un porcentaje. **(CDC, 2011)**

CRITERIOS INMUNOLÓGICOS	CRITERIOS CLÍNICOS		
Categorías según el recuento/porcentaje de linfocitos TCD4+	CATEGORÍA		
	A	B	C (SIDA)
<b>Categoría 1:</b> ▪ $\geq 500\text{m/l}$ ▪ $>29\%$	A1	B1	C1
<b>Categoría 2:</b> ▪ 200-499/ml ▪ 14%-28%	A2	B2	C2
<b>Categoría 3:</b> ▪ $<200/\text{ml}$ ▪ $<14\%$ (SIDA)	A3	B3	C3

(CDC, 2011)

## ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA

CATEGORÍA CLÍNICA C: Manifestaciones graves (Sintomáticos graves)
Presencia de alguna de las siguientes condiciones (definitorias de SIDA)
● Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (dos episodios o más en dos años)
● Candidiasis esofágica o pulmonar
● Coccidioidomicosis, diseminada
● Criptococosis, extrapulmonar
● Criptosporidiosis o isosporiasis con diarrea por más de un mes
● Infección por citomegalovirus con inicio después del mes de edad
● Encefalopatía
● Estomatitis por virus herpes simple por más de un mes
● Bronquitis, neumonitis o esofagitis por virus herpes simple con inicio después del mes de edad
● Histoplasmosis diseminada
● Sarcoma de Kaposi
● Linfoma primario cerebral
● Linfoma Burkitt o inmunoblástico, linfoma de células grandes o de fenotipo desconocido
● <i>Mycobacterium tuberculosis</i> diseminado o extrapulmonar
● Infección diseminada por otras especies de <i>Mycobacterium</i>
● Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
● Leucoencefalopatía multifocal progresiva
● Sepsis recurrente por <i>Salmonella no typhi</i>
● Toxoplasmosis cerebral con inicio antes del mes de edad
● Síndrome de desgaste

(Working Group of HIV, 2009)

### Epidemiología:

Con el marcado incremento a nivel mundial de la incidencia y prevalencia de las diferentes formas de Diabetes, ha sido de gran interés determinar la frecuencia y características de los trastornos metabólicos en pacientes con diagnóstico de infección por VIH. En adición a los efectos de la HAART, otros factores etiológicos han sido investigados. Estos estudios son complicados, por la dificultad de separar los efectos de la terapia con HAART de aquellos propios de la infección por VIH.

(Paik, 2011)

El riesgo de resistencia a la insulina y Diabetes Mellitus tipo 2 se encuentra incrementado en pacientes infectadas con VIH que reciben tratamiento con HAART comparado con pacientes seronegativas para VIH en algunas cohortes. **(Bastard, 2009)**

La epidemiología de Diabetes Mellitus (en adelante DM) ha sido estudiada en un número limitado pacientes con VIH sin haber recibido tratamiento antirretroviral. La prevalencia base para este grupo de pacientes es del 2.6%. La prevalencia base para pacientes con VIH coinfectados con VHC es del 5.9%. **(Gutiérrez, 2012)**

La mayoría de la información epidemiológica acerca de DM e Intolerancia a Carbohidratos (en adelante, ICHOS) proviene de estudios de pacientes en tratamiento con HAART. En un estudio de pacientes con VIH y lipodistrofia se observó un 35% de prevalencia para ICHOS y 7% para DM, comparado con el grupo control VIH negativos de 8 % y 0.5 % respectivamente. **(Gutiérrez, 2012)**

Las anomalías metabólicas pueden ser influenciadas por la etnia, así como la edad. Entre los pacientes pertenecientes a la población hispanica con VIH la prevalencia de Síndrome Metabólico es del 35%, que es mayor, a comparación del 24-26% de la prevalencia reportada en Estados Unidos. Sin embargo no existen estudios dirigidos sistemáticamente para observar el efecto de la etnia y su interacción con los parámetros de glucosa en pacientes con VIH. **(Gutiérrez, 2012)**

### **Tratamiento antirretroviral.**

Los medicamentos antirretrovirales, son medicamentos antivirales específicos para el tratamiento de infecciones por retrovirus como, por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), e impiden la multiplicación del virus en el organismo, surgieron en

la década de los ochenta. Su uso es fundamental para prolongar el tiempo y la calidad de vida de los pacientes. **(Thompson, 2012)**

La evidencia disponible supone el inicio del tratamiento tan pronto la cuenta de células CD4+ disminuyan y cuando las siguientes condiciones se encuentren presentes:

- Conteo de células CD4+ menor de 500 por microlitro. (Aa).
  - Conteo de células mayor de 500 por microlitro: (BIII).
- Embarazo: (Aa).
- Infección crónica por virus de Hepatitis B o C como coinfección: (AIIa).
- Virus de inmunodeficiencia humana asociado a nefropatía. (AIIa).
- Edad mayor de 60 años. (BIIa).
- Debe iniciarse tan pronto como sea posible, preferentemente en las primeras dos semanas del diagnóstico de infecciones oportunistas. (Aa).
- Debe ser recomendado en todas las pacientes con infección por VIH y Tuberculosis (en adelante TB) y debe iniciarse dentro de las 2 semanas de inicio de tratamiento cuando el conteo de células CD4+ se encuentre por debajo de 50 por microlitro. **(Thompson, 2012)**

Existe un 38% de incremento en el riesgo de SIDA o muerte cuando la terapia se inicia con cuentas de células CD4 por debajo de 350 por microlitro comparado con conteos de más de 500 por microlitro. **(Thompson, 2012)**

Durante el embarazo el ART se encuentra indicado en todas las pacientes para prevenir la transmisión perinatal. Aquellas pacientes que aún no se encuentren en ART deben iniciar el tratamiento supresor total tan pronto como sea posible. La falta de adherencia no debe ser un impedimento. **(Thompson, 2012)**

La terapia inicial continua de ART se basa en una combinación de 2 nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (en adelante NNRTI) y un inhibidor de proteasa (en adelante PI/r) y/o un inhibidor de transferencia de las cadenas de integrasa (en adelante InSTI) o rara vez un agente que bloquea el receptor de la quimiosina 5 (en adelante CCR5). Para cada componente de un determinado régimen, situaciones específicas pueden dictar diferentes agentes alternativos. No existe evidencia de que la eficacia de cada uno de los medicamentos difiera entre los diferentes subtipos de VIH. **(Thompson, 2012)**

Existen tres combinaciones de dosis fija (en adelante, FDCs), los cuales se prefieren porque son administrados una vez por día, conveniencia y adherencia terapéutica. Es interesante conocer que conforme se incrementa éste número de medicamentos, también se incrementan aquellos regímenes que no incluyen NRTIs, aunque no existe suficiente evidencia aún para recomendarlos como terapia inicial. **(Thompson, 2012)**

## **CLASIFICACION DE LOS DISTINTOS ANTIRRETROVIRALES**

### **Nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa.**

Existen 3 FDCs de 2 NRTI disponibles. En algunos casos, estas FDCs se adicionan con otro fármaco, añadiendo conveniencia al régimen. **(Thompson, 2012)**

Recomendación: Tenofovir y Emtricitabina se encuentran disponibles en una toma diaria en FDCs sin restricción en la ingesta de alimentos. Tenofovir es bien tolerado pero se ha asociado a daño renal, lo que parece incrementar con la administración por periodos prolongados así como el uso de PI/r al mismo tiempo. **(Thompson, 2012)**

La función renal por lo tanto se debe monitorizar a través del tiempo, y discontinuar su uso si la tasa de filtrado glomerular estimada se encuentra por debajo de 30 ml/min. Tenofovir ocasiona una disminución en la densidad mineral ósea en las vértebras y en la cadera. Emtricitabina es similar a Lamivudina en mecanismo de acción, potencia, toxicidad y patrón de resistencia.

Existe una FDCs de Abacavir y Lamivudina; Lamivudina es extremadamente bien tolerado. **(Thompson, 2012)**

Como alternativas: Una FDCs de Zidovudina y Lamivudina debe ser usada dos veces por día. Zidovudina comunmente ocasiona dolor de cabeza, náuseas, anemia, neutropenia y lipoatrofia progresiva y persistente. Debe ser utilizada unicamente para individuos que no puedan utilizar Abacavir o Tenofovir. **(Thompson, 2012)**

### **Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósidos.**

Nevirapina, Efavirenz y Rilpivirina se encuentran disponibles como medicamentos que se utilizan en una sola píldora diaria; las últimas dos se encuentran disponibles como FDCs con Tenofovir y Emtricitabina. **(Thompson, 2012)**

Recomendación: El Efavirenz se utiliza una vez por día, preferiblemente sin alimentos antes de dormir. Los efectos adversos incluyen a nivel de sistema nervioso central: alteraciones del sueño, sueños anormales, menos frecuente estado depresivo. Efavirenz puede provocar rash, el cual usualmente, pero no siempre, se resuelve al suspender el tratamiento. **(Thompson, 2012)**

Alternativas: Nevirapina se encuentra actualmente disponible en formulación de 400 mg, requiere inicialmente 2 semanas con dosis diarias de 200 mg. El rash es más común y usualmente más severo que con el uso de Efavirenz. Tanto el rash severo como la hepatotoxicidad son más comunes cuando la cuenta de CD4+ es

mayor de 250 / microlitro en mujeres y 400 por microlitro en hombres. **(Thompson, 2012)**

### **Inhibidores de proteasa.**

Los inhibidores de proteasa se usan en combinación con 2 NRTIs como parte inicial del ART. La biodisponibilidad de los PI/r requiere la coadministración con medicamentos como el Ritonavir que incrementa o potencia los niveles de PI/r a través de la inhibición de la enzima CYP3A4. Los PI/r se encuentran asociados a náusea, diarrea y dislipidemia. Todos los PI/r pueden ocasionar alteraciones de la conducción cardiaca, particularmente prolongan el intervalo PR. Se debe considerar realizar un electrocardiograma previo al inicio de estos medicamentos. **(Thompson, 2012)**

Recomendación: El Ritonavir-potenciado Atazanavir es utilizado como terapia inicial una vez por día. Bloquea la conjugación de bilirrubinas resultando en una elevación de las bilirrubinas totales. Usualmente de forma modesta, esto puede visualizarse como ictericia en algunos individuos y no representar hepatotoxicidad. **(Thompson, 2012)**

El Atazanavir requiere la acidez gástrica para su absorción y debe ser tomado con los alimentos y evitarse con el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones. **(Thompson, 2012)**

Alternativas: Lopinavir se encuentra disponible solo como FDCs con Ritonavir. Ritonavir-potenciado con Lopinavir ocasiona más frecuentemente efectos adversos gastrointestinales que otros PI/r. Puede ser utilizado una vez por día y no requiere ser administrado con alimentos. **(Thompson, 2012)**

### **Inhibidores de fusión.**

Impiden la entrada del virus a la célula, con lo que no puede reproducirse. La enfuvirtida pertenece a este grupo. **(Thompson, 2012)**

### **Inhibidores de Transferencia de Filamentos Integrasa. (en adelante, InSTIs)**

Bloquean la actividad de la enzima integrasa, responsable de la inserción del ADN del VIH en el ADN humano (código genético de la célula). De esta manera inhibe la replicación del virus y su capacidad de infectar a nuevas células. Los medicamentos antirretrovirales más potentes y más nuevos utilizados con NRTI son los InSTIs son bien tolerados. Tienen una baja resistencia genética.

Recomendación: Raltegravir debe ser usado dos veces por día, porque la dosificación una vez por día disminuye su eficacia. **(Thompson, 2012)**

### **Consideraciones especiales.**

Para combatir el VIH es necesario utilizar un mínimo de tres antirretrovirales combinados, dos de ellos de clases diferentes, que podrán combinarse en un único comprimido. El tratamiento es complejo y requiere seguimiento médico para evaluar las adaptaciones del organismo al tratamiento, sus efectos secundarios y las posibles dificultades para seguir correctamente las recomendaciones médicas, es decir, la adherencia al tratamiento. Por eso, es fundamental mantener el diálogo con los profesionales sanitarios, comprender todo el esquema del tratamiento y despejar cualquier duda. **(AIDS. Antiretrovirales 2014)**

### **Embarazo.**

La elección del ART en pacientes embarazadas debe tomar en cuenta los beneficios y los riesgos como en todos los pacientes con infección por VIH, así como las consideraciones relacionadas al embarazo. El registro de pacientes con embarazo y uso de ART (Enero de 1989-Julio de 2011) no ha encontrado un

incremento significativo en las tasas de defectos congénitos asociados a la exposición a ART, incluyendo Efavirenz, incluso si este se usó durante el primer trimestre. **(AIDS. Antirretrovirales 2014)**

Se recomienda un régimen de ART para todas las mujeres embarazadas infectadas por el VIH, independientemente de la carga viral. Aunque las tasas de transmisión perinatal son bajas en las mujeres con niveles de ARN del VIH indetectable o bajas, no existe un umbral por debajo del cual la falta de transmisión puede ser garantizada. **(Read, 2012)**

Evaluar y gestionar adecuadamente los efectos secundarios de la terapia asociada como la hiperglucemia, la anemia y la hepatotoxicidad que puede afectar negativamente a los resultados de salud materno-fetal. **(Carten, 2012)**

Regímenes de combinación inicial con ART para mujeres embarazadas	
Estas recomendaciones van dirigidas a mujeres embarazadas que han recibido previamente terapia ART	
Medicamento	Comentarios
Preferido (combinación)	
ABC/3TC	Disponible como FDC, se puede administrar una vez al día.
TDF/FTC or 3TC	TDF/FTC disponible como FDC. Cualquier TDF/FTC or TDF y 3TC se puede administrar una vez al día. TDF tiene toxicidad renal potencial, por lo que las combinaciones duales de NRTI basados en TDF se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal.
ZDV/3TC	Disponible como FDC. Combinación de NRTI con mas experiencia para su uso durante el embarazo, pero tiene como desventaja el requerimiento de usarse 2 veces al día y un aumento potencia de toxicidad hematológica.
Regímenes PI/r	
ATV/r + dos NRTI asociados	Administrarse una vez al día
LPV/r + dos -NRTI asociados	Se administra dos veces al día. No se recomienda el uso de una dosis diaria de LPV/r en mujeres embarazadas
Régimen de NNRTI	
EFV + dos-NRTI asociados Nota: Se puede iniciar <u>después de las primeras 8 semanas de gestación</u>	El riesgo en humanos aún no es claro. Se debe garantizar la anticoncepción posparto.
Regímenes PI/r	
DRV/r + dos NRTI asociados.	Menos experiencia con su uso en el embarazo comparado con ATV/r y LPV/r.
SQV/r + dos NRTI asociados.	ECG basal se recomienda antes de iniciar el SQV/r debido a la potencial prolongación de PR y QT; contraindicado con enfermedad del sistema de conducción cardiaca preexistente.
Régimen de NNRTI	
NVP + dos NRTI asociados.	NVP debe utilizarse con precaución cuando se inicia el tratamiento ART en mujeres con CD4, linfocitos T (CD4), recuento de células > 250 células/mm3. Usar NVP y ABC al tiempo con precaución; ambos pueden causar reacciones de hipersensibilidad en las primeras semanas después de la iniciación.
Régimen de la integrasa	
RAL + dos NRTI asociados.	Los datos del uso de RAL durante el embarazo son limitados, pero pueden ser considerados cuando existen interacciones entre los medicamentos con los regímenes de PI/r.
No se recomienda	
ABC/3TC/ZDV	Generalmente no se recomienda debido a la baja eficacia virológica
d4T	No se recomienda debido a la toxicidad
ddl	No se recomienda debido a la toxicidad
IDV/r	Preocupaciones de: cálculos renales, hiperbilirrubinemia.
NFV	Menor tasa de supresión viral con NFV comparado con LPV/r o EFV en ensayos en adultos
RTV	RTV como un solo PI no se recomienda debido a la eficacia inferior y aumento de la toxicidad.
ETR	No se recomienda en las poblaciones con ART-Sencillo
T20	No se recomienda en las poblaciones con ART-Sencillo
TPV	No se recomienda en las poblaciones con ART-Sencillo

(De Hoffer, 2013)

## Mecanismo:

### ACLARANDO LOS MECANISMOS NO ANTIRRETROVIRALES

La sensibilidad a la insulina se encuentra afectada a través de otros múltiples mecanismos incluyendo lipodistrofia (**Shrivastav, 2008**), efectos virales, coinfección por virus de la hepatitis C, deficiencia de hormona del crecimiento, baja cuenta de linfocitos CD4+ y esteatosis hepática (**Soriano, 2008**).

La lipodistrofia refleja defectos complejos en la cinética lipídica y claramente induce resistencia a la insulina y tendencia a hiperglucemia. Los pacientes con VIH y lipodistrofia muestran una disminución de la posición de glucosa estimulada por insulina, incremento intramiocelular de lípidos y un deterioro de la absorción musculo-esquelética de glucosa. Los pacientes con lipodistrofia tienen un porcentaje mayor de grasa hepática (asociada con incremento en los niveles séricos de insulina). (**Soriano, 2008**).

Durante cualquier proceso infeccioso, la liberación de citocinas puede afectar el metabolismo de la glucosa. En la infección por VIH existe una liberación incrementada de Factor de necrosis tumoral alfa (en adelante, TNF- $\alpha$ ), Interleucina 6 (en adelante IL-6) e Interleucina 8 (en adelante, IL-8), de las células T infectadas y de los tejidos adiposos. Estas citocinas pueden inducir un estado inflamatorio y resistencia a la insulina y se encuentran asociadas con un incremento en los niveles del índice de resistencia HOMA. Las proteínas Vpr y Tat tienen un rol potencial en el empeoramiento de la resistencia a la insulina. Vpr ha demostrado la inhibición del proliferador del peroxisoma gamma (en adelante, PPARG) lo que quizá induce una forma inflamatoria o lipotóxica de resistencia a la insulina por inhibición de la expresión de la fosfoenolpiruvato cinasa (en adelante PEPCK), lo que puede promover gluconeogenesis e hiperglucemia en ayuno. Tat se conoce

por activar el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células Beta (en adelante, NK- $\kappa\beta$ ), el cual induce la producción de TNF- $\alpha$ , bloquea al receptor de ácidos grasos libres en el adipocito y suprime la señalización mediante la cual podría disminuir la disposición de glucosa con el bloqueo y traslocación del receptor Glut 4, promoviendo resistencia a la insulina, incrementando la fosforilación del receptor de insulina 1 (en adelante, IRS-1). En los pacientes con VIH que inician HAART, los niveles de TNF- $\alpha$  después de 48 semanas de tratamiento se han asociado con DM. **(Brown, 2010)**

La prevalencia de esteatosis hepática en pacientes infectados con VIH es alta, especialmente en pacientes con infección crónica por Virus de Hepatitis C (en adelante VHC) o con uso de NRTIs. La tasa de esteatosis en pacientes con VIH/VHC en coinfección van del 40-69%, mientras que en aquellos con VIH la tasa es de cerca del 30% (aunque la mayoría son diagnosticados por ultrasonido, en lugar del Gold Standard: Biopsia hepática). Una cuenta baja de células CD4+, se ha asociado con ICHOS y DM en pacientes con coinfección por VIH, VHC y Virus de Hepatitis B (En adelante, VHB). **(Brown, 2010)**

Otro factor de riesgo para desarrollar lipodistrofia y alteración de la glucemia es una cuenta baja de células CD4+ menor de 200 células/microlitro. Los resultados de un estudio longitudinal de pacientes con VIH sugieren que la duración de la infección, una carga viral alta y un nadir en la cuenta de linfocitos CD4 antes del inicio de la HAART, así como un periodo prolongado de sobrevida han sido los riesgos más asociados con alteración en los niveles de glucosa. Se ha reportado una relación inversa entre la cuenta de linfocitos CD4+ y resistencia a la insulina, pero no con la glucosa sérica en ayuno. **(Gutiérrez, 2012)**

## **ACLARANDO MECANISMOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON EL USO DE HAART.**

Algunas asociaciones con alteración en los depósitos de grasa se han observado con el uso de PI/r e Inhibidores de la transcriptasa reversa (en adelante, NRTIs). Los estudios celares In vitro sugieren que varios PI/r inducen lipólisis o bloquean la adipogénesis disminuyendo la expresión del factor de transcripción SREB1c, teniendo como consecuencia una disminución de reguladores críticos del metabolismo lipídico como la Lipoprotein-Lipasa y la ácido grado sintasa (en adelante, FAS). NRTIs quizá promueven también la apoptosis de adipocitos. Sin embargo, la relevancia clínica estos estudios generalmente se consigue excediendo las dosis utilizadas en la práctica clínica. Existen alteraciones hormonales significativas y en la producción de citocinas que pueden afectar el metabolismo de la glucosa en pacientes con VIH y HAART. La mayoría de los estudios se han enfocado en adipocinas como la leptina y adiponectina. **(Tsiodras, 2010)**

Los efectos fisiológicos de la Leptina se relacionan con la coordinación de la respuesta fisiológica del cuerpo a la inanición. Durante el ayuno prolongado sus niveles disminuyen desproporcionalmente con la pérdida de grasa corporal, resultando en cambios adaptativos en diversos ejes hormonales, incluyendo el eje tiroideo, reproductivo e inmuno-endocrinológico. La administración de leptina en este estado revierte parcial o totalmente los cambios asociados a la inanición. La Leptina también participa en la regulación de la sensibilidad a la insulina. Se ha demostrado que a 6 meses de dosis escalonadas de reemplazo fisiológico de leptina, mejoró la respuesta a la insulina para suprimir la producción endógena de glucosa al disminuir la glucogenólisis y gluconeogénesis. **(Mulligan, 2009)**

La adiponectina, además de sus efectos anti-inflamatorios y anti-ateroescleróticos, también mejora la supresión mediada por insulina de la gluconeogenesis y la liberación de glucosa, incrementa la oxidación de Ácidos Grasos Libres (en adelante, FFA) y la captación muscular de glucosa. Su transcripción se encuentra mediada por la vía del factor de transcripción perteneciente a la familia SREBP1/PPARG. Los niveles de Adiponectina son bajos en pacientes con VIH son bajos en los pacientes con VIH, incluso antes del inicio de HAART, y son aun menores después de iniciarlos. **(Gutiérrez, 2012)**

La fisiopatología de la resistencia la insulina en VIH puede ser clasificada de acuerdo al tratamiento antirretroviral. La mayoría de los efectos se encuentran relacionados al uso de NRTIs y PIs. **(Hruz, 2011)**

Los NRTIs inhiben la DNA polimerasa gamma, activa en la replicación mitocondrial. Esto conlleva a disfunción mitocondrial; en el músculo y en el hígado, esto se asocia a resistencia a la insulina por incapacidad de estos tejidos para oxidar la grasa. **(Gutiérrez, 2012)**

La exposición por tiempo prolongado a PI/r distorsiona la señalización de la insulina e indirectamente conlleva alteraciones en el metabolismo de la glucosa por mecanismos dependientes de IRS-1 (insulin receptor substrate 1), protein cinasa B (en adelante, PKB) y/o SOCS-1 (Suppressor of cytokine signaling 1) **(Hruz, 2011)**

### **ESCRUTINIO Y DIAGNÓSTICO DE DIABETES.**

El diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM, en adelante DM) debe realizarse de acuerdo a guías de la Asociación Americana de Diabetes (en adelante, ADA). **(Nathan, 2009)**. La Hemoglobina Glucosilada A1C (En adelante HbA1C) no debe ser utilizada para propósito de diagnóstico en pacientes con VIH porque puede

subestimar la glucemia. **(IEC, 2009)** Especialmente en pacientes con tratamiento con NRTIs, por que inducen macrocitos. **(Kim, 2009)** Adicionalmente la curva de tolerancia oral a la glucosa puede ser utilizada para detectar ICHOS o DM en paciente con VIH que tiene glucosa sérica en ayuno dentro de parámetros normales. **(Gutiérrez, 2012)**

Entre el 2 a 5% de los embarazos se ven complicados con ésta patología. Aproximadamente el 87.5% de los embarazos complicados con Diabetes corresponden entonces a Diabetes Gestacional, 7.5 % a Diabetes tipo 1 y 5 % a tipo 2. **(ADA, 2014)**

En México, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y de la población estudiada se ha reportado entre 3% a 19.6% **(CENETEC, 2009)**.

El uso de factores de riesgo (Obesidad, edad materna avanzada, historia familiar de Diabetes, Grupo étnico con riesgo incrementado) como prueba de screening tiene baja sensibilidad (50-69%) y especificidad (58-68%). **(NIHCE 2008.)**

Existen al menos seis criterios para el diagnóstico de Diabetes Gestacional. Las pruebas varían en la carga de glucosa oral utilizada, el tiempo y los valores.

Actualmente a nivel mundial considerando la recomendación de la OMS se tiende a utilizar la CTOG con 75g de glucosa y toma de muestras a los 0, 60 y 120 minutos por cuestiones de menor costo y resultados similares en cuanto a sensibilidad y especificidad.

Las más comúnmente utilizadas son: **(NIHCE, 2008)**

- 1.- CTOG de 2 hrs con 75 g de glucosa utilizada por la OMS.
- 2.- Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa de 100 grs recomendada por la American Diabetes Association (ADA).
- 3.- IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups)

El diagnóstico de Diabetes Gestacional se realiza con 2 o más determinaciones por arriba de los valores actualmente recomendados por la ADA: mayor o igual de 5,2 mmol (95 mg/dl) en ayuno, mayor o igual a 10.0 mmol (180 mg/dl) a la hora, mayor o igual a 8.6 mmol (155 mg/dl) a las 2 hrs y mayor o igual a 7.8 mmol (140 mg/dl) a las 3 hrs. El diagnóstico de intolerancia a los carbohidratos se realiza únicamente con un valor alterado. La omisión del valor a la tercera hora conduce a un sensibilidad del 91.2 %. **(Ortega-González 2008)**

La prueba de cribado se realiza después de las 14 semanas de gestación porque es el final del primer trimestre y cualquier tipo de Diabetes diagnosticado antes de edad gestacional no debe ser considerado como Diabetes Gestacional, sino como Diabetes Mellitus tipo 2 con diagnóstico por primera vez en el embarazo, ya que la resistencia a la insulina, característica de la Diabetes Gestacional no se encuentra presente en gestaciones menores de 14 semanas. **(Reyes-Muñoz 2012)**

En el 2011, en los estándares de cuidado de la ADA se recomendó por primera vez, que a todas las pacientes embarazadas que no tienen el diagnóstico previo de Diabetes se les realice una CTOG 75 g basados en un consenso de la ADA con la IADSPG. **(ADA, 2014)** La prevalencia de Diabetes Gestacional no se ve afectada si se utiliza una carga oral de glucosa 100 g en comparación con la de 75 g. **(Reyes-Muñoz 2012)**

En el Instituto Nacional de Perinatología el método diagnóstico utilizado es el de la CTOG con 75 g con 3 valores de acuerdo a lo antes mencionado. En nuestro medio con un solo valor integra el diagnóstico de Intolerancia a los carbohidratos y en caso de 2 o más Diabetes Gestacional. **(Ortega-González 2008)**

Criterios diagnósticos OMS con 75 g de glucosa oral.	
<b>En ayuno.</b>	>95 mg/dl(>5.3 mmol/l)
<b>1 hora</b>	>180 mg/dl(>10 mmol/l)
<b>2 horas</b>	> 155 mg/dl(>8.6 mmol/l)
<b>3 horas</b>	> 140 mg/dl(>7.8 mmol/l)

El padecer Diabetes Gestacional y Obesidad son asociados de forma independiente con resultados adversos perinatales y su combinación tiene un mayor impacto que cualquiera de ellos aislado. **(ADA, 2014)**

Si se realiza la prueba de escrutinio en pacientes sin factores de riesgo (Carga oral con 50g de glucosa) entre el 15-20 % de las pacientes tendrán un valor entre 130-140mg/dl. Confirmando posteriormente con una CTOG. Ha demostrado ser costo efectivo. Este último no aplica en nuestra población, por ser de alto riesgo. **(IDF, 2009)**

La evaluación inicial debe contemplar el índice de masa corporal preconcepcional como línea de base para estimar la ganancia ponderal recomendada. **(ADA, 2014)**

Los pacientes con DM e ICHOS deben tratarse de acuerdo con las guías actuales de la ADA. Que aplican también para los pacientes con VIH. **(Nathan, 2009)** En la actualidad no existen apartados específicos para el tratamiento de los pacientes con VIH. **(Gutiérrez, 2012)**

La sustitución de análogos de timidina con otros tratamientos ART han sido exitosos como medida terapéutica para disminuir la severidad y la frecuencia clínica de lipoatrofia. Así como este tipo de fármacos, los PI/r han sido asociados con resistencia a la insulina, por lo que se sugiere sustituciones similares para

mejorar la sensibilidad a la insulina y disglucemia. Aunque es convincente, no existe actualmente información que sustente que el cambio de ARTs sea beneficioso para los pacientes con VIH e hiperglucemia. Cuando los medicamentos orales son necesarios para el tratamiento de DM, Metformina y Tiazolidinedionas (en adelante, TZDs) tienen propiedades para incrementar la sensibilidad a la insulina en pacientes con resistencia a la insulina y disglucemia.

**(Matthews, 2011)**

En los pacientes con VIH en tratamiento con HAART, la metformina reduce los niveles séricos de insulina en ayuno. Existe un riesgo, pequeño para desarrollar acidosis láctica en paciente con uso de Metformina en la población general; sin embargo, ésta incidencia es mayor en pacientes con VIH en tratamiento con NRTIs (especialmente Estavudina y Didanosina). Los niveles plasmáticos de lactato deben medirse si el paciente desarrolla síntomas de acidemia mientras se encuentra en tratamiento con Metformina. Si el paciente tiene niveles séricos de creatinina o lactato dos veces por encima de los valores de referencia, el tratamiento con Metformina no debe ser prescrito. **(Matthews, 2011)**

Algunos inhibidores de proteasas han mostrado inducir resistencia a la insulina mediante la inhibición del transportador de glucosa GLUT4. **(Grunfeld, 2008)**

Los análogos de timidina pueden tener efectos directos en el metabolismo de la glucosa induciendo disfunción mitocondrial. La infección por VIH resulta en inflamación sistémica crónica que también puede generar resistencia a la insulina y Diabetes Mellitus tipo 2 en los individuos afectados. **(Gutiérrez, 2012)**

El tamizaje para Diabetes Mellitus en pacientes infectados con VIH se encuentra recomendado antes del inicio de la terapia HAART, a los 3 a 6 meses después del inicio y anualmente posterior a ésta. **(Brown, 2008) (Thompson, 2012)**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

- El tratamiento antirretroviral se ha asociado a alteraciones metabólicas crónicas como alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, dislipidemia, síndrome metabólico y lipodistrofia.
- El síndrome metabólico tiene una prevalencia elevada en la población general, que suponemos mayor en pacientes mexicanas con infección por VIH y ART.
- Se conoce que el síndrome metabólico está fuertemente asociado al desarrollo de Diabetes e incremento en la morbilidad asociada.
- Las pacientes bajo ART se ha visto están sujetas a mayor estrés mitocondrial.
- El uso de ART en mujeres embarazadas se ha asociado a significativamente a alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos
- No hay suficiente información acerca del uso de ART y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos en mujeres embarazadas mexicanas, recordando, que la respuesta a dichos medicamentos puede ser diferente en los distintos grupos étnicos.
- No se conoce con exactitud el efecto de la ART en el metabolismo de carbohidratos en la mujer mexicana embarazada con VIH.

## **JUSTIFICACION**

- El uso de ART en mujeres embarazadas con VIH se ha asociado a significativas alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.
- No se conoce con exactitud el efecto de la ART en el metabolismo de carbohidratos en la mujer mexicana embarazada con VIH.
- Con los resultados obtenidos se pueden generar guías de abordaje específico y lineamientos para mujeres embarazadas con infección por VIH y ART, con la finalidad de disminuir la morbilidad generada por las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Qué efecto existe entre el uso de tratamiento ART y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos en pacientes embarazadas con infección por VIH Versus mujeres embarazadas sin VIH del Instituto Nacional de Perinatología ?

## **HIPÓTESIS:**

### **Hipótesis Alternativa**

- Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos son un problema que ocurre con mayor frecuencia en pacientes embarazadas VIH positivas en tratamiento antirretroviral en comparación a pacientes embarazadas que no se encuentran con infección por VIH, y que llevan control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología.

### **Hipótesis Nula:**

- No existe diferencia en el metabolismo de los carbohidratos entre las mujeres embarazadas VIH positivas con tratamiento antirretroviral y las pacientes embarazadas sin infección por VIH y que llevan control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología.

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar si existe diferencia en las alteraciones del metabolismo de carbohidratos entre pacientes embarazadas con infección por VIH en ART versus pacientes embarazadas sin infección por VIH, en control prenatal del INPer.

### **OBJETIVO SECUNDARIOS**

Establecer si existe una asociación (riesgo o asociación causal), entre el uso de agentes ART y las alteraciones del metabolismo de carbohidratos en mujeres embarazadas con infección por VIH (determinación de riesgo OR con enfoque retrospectivo) versus mujeres embarazadas sin infección por VIH, en control prenatal del INPer.

## **METODOLOGIA**

### **TIPO DE ESTUDIO**

- Por finalidad del estudio: Analítico ( riesgo enfoque retrospectivo)
- Secuencia temporal: Transversal
- Por control de la asignación de los factores del estudio: NO EXPERIMENTAL (OBSERVACIONAL)
- Por inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos:  
Retrospectivo

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

#### ***ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES RESTROSPECTIVO***

#### **UNIVERSO, POBLACION, MUESTRA**

Se obtuvo información con base a lista en la cual se utilizó la clasificación del Código Internacional de Enfermedades (CIE-10) cruzando las claves B20 y Z35, proporcionadas por el Departamento de Estadística y Metas Institucionales, con dicha lista se solicitaron expedientes clínicos y se construyó una base de datos en Excel para casos positivos con diagnóstico de VIH y otra para pacientes control.

Se efectuó revisión de 7 años, en el periodo comprendido del 1º de Enero de 2007 al 31 de Diciembre 2013.

**Proporción casos: controles 1:4.**

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

### **CRITERIOS DE ENTRADA:**

- **CRITERIOS DE INCLUSION**

- **Grupo de casos:**

- Pacientes embarazadas con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana y que se encuentren bajo tratamiento regular con ART
- Pacientes de todos los grupos de edad.
- Pacientes que hayan llevado control y seguimiento de su embarazo en el INPer.
- Pacientes con determinación de Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa.

- **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes con hepatopatía
- Pacientes con hipotiroidismo
- Pacientes con hipertiroidismo
- Mujeres con Síndrome de Ovario poliquístico (Síndrome de Stein-Leventhal)
- Pacientes bajo tratamiento con glucocorticoides mayor a 14 días de duración
- Pacientes con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus
- Pacientes con manejo a base de hipoglucemiantes orales.
- Pacientes que no lleven un tratamiento continuo a base de ART

- Pacientes a los que se diagnostique trastorno del metabolismo de los carbohidratos con detección antes de las 14 semanas de gestación.
- Pacientes que tuviesen determinación de HbA1c como criterio diagnóstico (ya que en pacientes con VIH esta determinación no es criterio diagnóstico).

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes que cuenten con expediente clínico incompleto
- Pacientes que no cuenten con estudios complementarios que fundamenten el diagnóstico actual de alguna de las entidades catalogadas dentro de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos .
- Pacientes que sólo tuviesen determinación de glucosa sérica en ayuno.

## VARIABLES

Variable	Categorización	Observaciones
<b>Género</b>	Cualitativa Nominal	Femenino
<b>Nacionalidad</b>	Cualitativa Nominal	Mexicana
<b>Grupo étnico</b>	Cualitativa nominal	
<b>Diabetes Gestacional</b>	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Infección por Virus de inmunodeficiencia humana</b>	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Embarazo</b>	Cualitativa dicotómica	Si/ No
<b>Alteración en el metabolismo de carbohidratos</b>	Cualitativa dicotómica	Presente/ ausente
<b>Intolerancia a</b>	Cualitativa dicotómica	Si/No

<b>Carbohidratos</b>		
<b>Peso</b>	Cuantitativa continua	Kg
<b>Talla</b>	Cuantitativa continua	Metros y cm
<b>IMC</b>	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
<b>Carga genética</b>	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Nivel socioeconómico</b>	Cualitativa ordinal	Bajo, Intermedio, Alto
<b>Escolaridad</b>	Cualitativa nominal	Nivel de estudios
<b>Número de parejas sexuales</b>	Cuantitativa discreta	Unidades y numeros enteros
<b>Número de gestación</b>	Cuantitativa discreta	Unidades y numeros enteros
<b>Control prenatal</b>	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>CTOG</b>	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>CTOG</b>	Cuantitativa discreta	Numeros enteros o unidad.
<b>Presencia de alteración en el metabolismo de carbohidratos</b>	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Tipo de trastorno</b>	Cualitativa nominal	ICHOS, DG, DM, Sin alteración.
<b>Semanas de gestación al momento del diagnóstico</b>	Cuantitativa continua	Números enteros y fracciones.
<b>Tratamiento en el trastorno</b>	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Tratamiento en el trastorno</b>	Cualitativa nominal	Dieta, ejercicio, metformina, insulina etc...
<b>Tratamiento antirretroviral</b>	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Tratamiento antirretroviral</b>	Cualitativa nominal.	Tipo de ART
<b>Duración del tratamiento antirretroviral</b>	Cuantitativa discreta	Días, semanas, meses, años.
<b>Efectos adversos</b>	Cualitativa dicotómica	Presentes / Ausentes
<b>Efectos adversos</b>	Cualitativa nominal	Tipo de efecto
<b>Comorbilidad asociada a VIH</b>	Cualitativa dicotómica	Presentes / Ausentes
<b>Comorbilidad no asociada a VIH</b>	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
<b>Resolución del embarazo</b>	Cualitativa nominal	Cesárea, Parto, Parto fortuito, parto

		instrumentado.
<b>Manejo antirretroviral perinatal</b>	Cualitativa dicotómica Nominal	Si/No Tipo de ART utilizado.
<b>Complicaciones</b>	Cualitativa dicotómica Nominal	Si/No Tipo de complicación.
<b>Consecuencias en el RN</b>	Cualitativa dicotómica Nominal	Si/No Tipo de consecuencia.

### CATEGORIZACIÓN DE VARIABLES POR CAUSALIDAD:

Variable	Categorización por causalidad
Uso de ART	Independiente
Alteración en el metabolismo de carbohidratos	Dependiente

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, con cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión. Se calcularon razones, proporciones y tasas. El análisis de diferencias se realizó utilizando las pruebas de hipótesis exacta de Fisher, de acuerdo a las características y distribución de las variables. Se efectuó un análisis epidemiológico mediante el cálculo de razón de momios (OR) con su intervalo de confianza al 95%.

### ASPECTOS DE ETICA

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación clínica en seres humanos, se cataloga como una investigación, SIN RIESGO, debido a que se trata de un estudio retrospectivo, y la información se obtuvo de expedientes clínicos, no se realizó intervención alguna con las pacientes.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES \ ACTIVIDAD	Jul 2013	Ago 2013	Sep 2013	Oct 2013	Nov 2013	Dic 2013	Ene 2014	Feb 2014	Mar 2014	Abr 2014	May 2014	Jun 2014	Jul 2014
Conceptualizar pregunta de investigación													
Definición de variables de interés													
Revisión bibliográfica de puntos débiles y fuertes del tema													
Solicitud de expedientes													
Revisión de expedientes con simultánea elaboración de base de datos en Excel													
Análisis de resultados													
Discusión													
Conclusiones													
Impresión del protocolo													

## **RESULTADOS**

### **REFERENTE A LOS CASOS:**

Originalmente se incluyeron 83 casos de pacientes embarazadas con diagnóstico de VIH de acuerdo a la búsqueda realizada por el Departamento de Estadística y metas Institucionales tomando las claves B20 (Infección por VIH) y Z35 (embarazo de alto riesgo) de CIE-10. El periodo de tiempo considerado fue del 01 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2013, un total de 7 años.

De las 83 pacientes registradas en la lista se eliminaron 40 casos de pacientes VIH positivos que si bien, contaban con diagnóstico de Infección por VIH, no se realizó el abordaje adecuado para el diagnóstico de alteración en el metabolismo de carbohidratos. Las principales causas de eliminación de estos 40 casos fueron:

**(Tabla I)**

**Tabla I: Casos eliminados y causa de eliminación.**

<b>Número de casos eliminados</b>	<b>Causa de eliminación</b>
22	No tuvieron determinación sérica de glucosa de ningún tipo
8	Tuvieron una sólo determinación de glucosa sérica en ayuno, pero no se realizó CTOG, por lo que no se puede comparar el resultado no hacer una inferencia válida con el resto de las pacientes.
8	Se realizó prueba (test) de O'Sullivan (carga oral de glucosa de 50 gramos), método de escrutinio que no es aplicable a la población mexicana
2	Se realizó CTOG, pero sólo se realizó la 1ª medición de glucosa sérica, quedando pendientes la 2ª y 3ª
Total Casos eliminados: 40	Total de Casos definitivos 43

De manera definitiva, nuestra población de estudio estuvo comprendida por 43 embarazadas seropositivas al VIH, que contaron con la evaluación completa de curva de tolerancia a la glucosa.

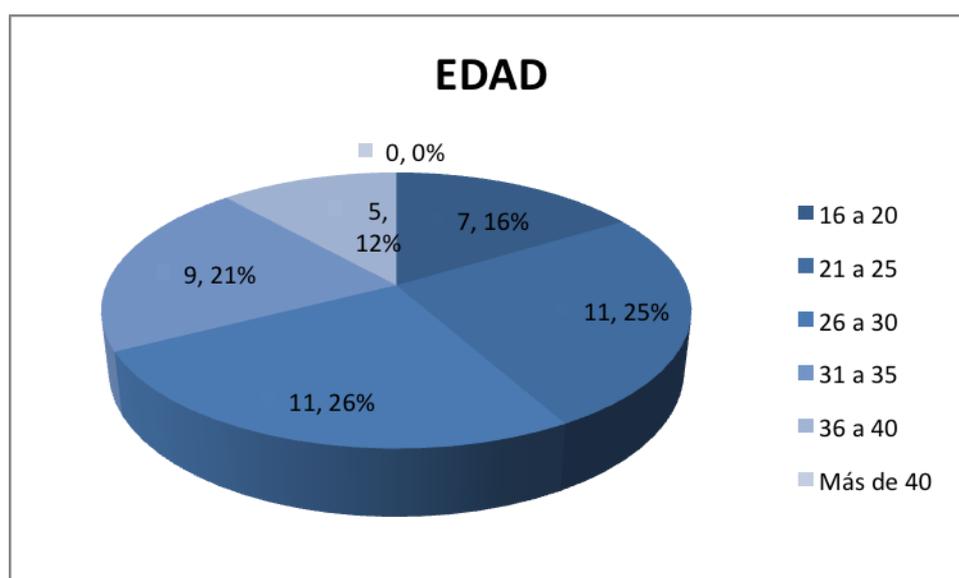
### Edad:

De los 43 casos definitivos se realizó estadística descriptiva. El rango de edad de las pacientes fue de 17 a 38 años con un promedio de 26.93 años, desviación estándar de 6.15 (Tabla II)

**Tabla II. Grupos de edad de las pacientes-casos estudiadas.**

Grupo de edad en años	Número de casos	Porcentaje
16 a 20	7	16.27
21 a 25	11	25.58
26 a 30	11	25.58
31 a 35	9	20.93
36 a 40	5	11.62
Más de 40	0	0.00
Total	43	100.00

**Figura 1:**



**Distribución de pacientes-casos de acuerdo a grupos de edad.**

**Nacionalidad:**

Las 43 pacientes con diagnóstico de infección por VIH y embarazo (CASOS) eran de nacionalidad mexicana (100% de casos)

**Peso:**

Con respecto al peso de las 43 pacientes el promedio fue de 63,23 +/- 13.1 kg, con rango de 44 a 107,2 kg (**Tabla III**)

**Tabla III: Rangos de peso en pacientes-casos**

Peso en Kg	Número de casos	Porcentaje
<b>40 a 49</b>	5	11.62
<b>50 a 59</b>	15	34.88
<b>60 a 69</b>	11	25.58
<b>70 a 79</b>	7	16.27
<b>80 a 89</b>	3	6.97
<b>90 a 99</b>	1	2.32
<b>100 a 109</b>	1	2.32
<b>Más de 110</b>	0	0.00
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100.00</b>

**Talla:**

El promedio de talla de los casos incluidos en este estudio fue de 1.52 +/- 0.05 m, con rango de 1.43 a 1.64 m.

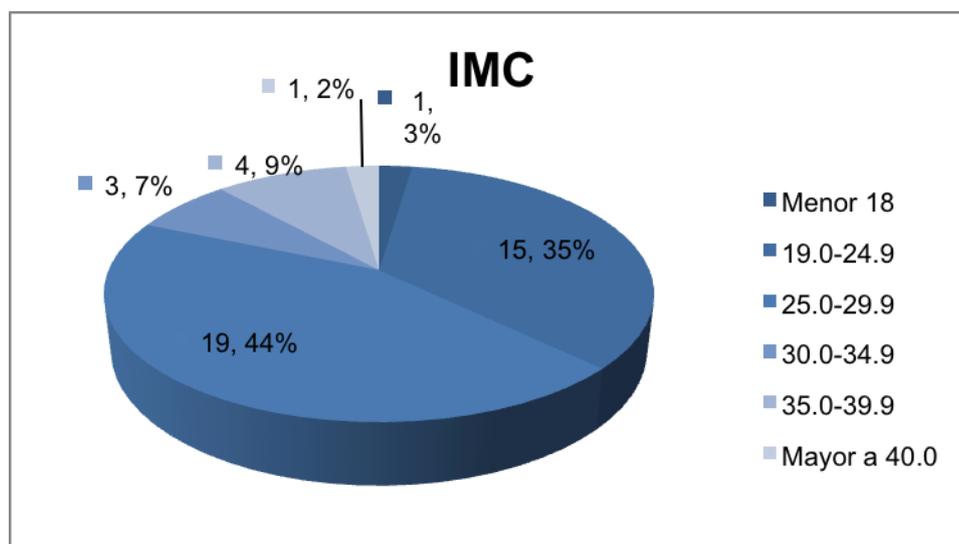
**Índice de masa corporal:**

El promedio de IMC de las 43 pacientes CASO, fue de 26.95 kg/m<sup>2</sup> SC (rango 18.31 a 40.82) y DE 5.21 (**Tabla IV**)

**Tabla IV: Rangos de Índice de Masa Corporal en las pacientes-caso.**

IMC (kg/m <sup>2</sup> SC)	Número de casos	Porcentaje	Interpretación
<b>Menor 18</b>	1	2.32	Desnutrición
<b>19.0-24.9</b>	15	34.88	Peso Normal
<b>25.0-29.9</b>	19	44.18	Sobrepeso
<b>30.0-34.9</b>	3	6.97	Obesidad grado I
<b>35.0-39.9</b>	4	9.30	Obesidad grado II
<b>Mayor a 40.0</b>	1	2.32	Obesidad III

**Figura 2:**



**Distribución de las pacientes-caso de acuerdo a rangos de Índice de Masa Corporal.**

**Carga genética:**

21 pacientes no refirieron carga genética para DM, y en 22 casos se refirió carga positiva (Tabla V)

**Tabla V: Carga genética para DM de las pacientes-caso.**

Carga genética para DM	Número de casos	Porcentaje
<b>Positiva</b>	22	51.16
<b>Negativa</b>	21	48.83
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100.00</b>

## Nivel Socioeconómico: (Tabla VI)

**Tabla VI: Nivel socioeconómico de pacientes-caso.**

Nivel Socioeconómico	Interpretación	Número de casos	Porcentaje
1-2	<b>Bajo</b>	<b>38</b>	<b>88.37</b>
3-4	<b>Medio</b>	<b>5</b>	<b>11.63</b>
5-6	<b>Alto</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>

## Escolaridad:

Referente al grado de escolaridad encontramos casos sin estudio alguno, hasta pacientes con nivel de estudios Postgrado (**Tabla VII**)

**Tabla VII: Escolaridad de las pacientes-caso.**

Nivel de estudios	Número de casos	Porcentaje
<b>Analfabeta</b>	2	4.65
<b>Primaria Incompleta</b>	5	11.62
<b>Primaria Completa</b>	7	16.27
<b>Secundaria incompleta</b>	5	11.62
<b>Secundaria completa</b>	10	23.25
<b>Bachillerato incompleto</b>	3	6.97
<b>Bachillerato completo</b>	8	18.60
<b>Licenciatura incompleta</b>	1	2.32
<b>Licenciatura completa</b>	1	2.32
<b>Postgrado</b>	1	2.32
<b>Carrera técnica</b>	0	0.00
Total	<b>43</b>	<b>100.00</b>

## Parejas sexuales e Inicio de Vida sexual

Referente al número de parejas sexuales de las pacientes- casos, el promedio: 3.59 parejas sexuales con rango de 1 a 17 años.

Promedio de Inicio de vida sexual activa de 17.2 años con rango de 14 a 25 años.

## Número de gestación

En las 43 pacientes incluidas como Casos el promedio de número de gestación fue de 2.93, rango de 1 a 12 y DE de 2.23 (**Tabla VIII**)

**Tabla VIII: Número de gestación en pacientes-caso.**

Número de gestación	Número de Casos	Porcentaje
1	12	27.90
2	10	23.25
3	11	25.58
4	3	6.97
5	2	4.65
6	2	4.65
7	1	2.32
8	1	2.32
12	1	2,32
Total	43	100.00

**Control prenatal, número de consultas de control prenatal y edad gestacional al inicio del control prenatal:**

En 42 casos se registró un adecuado control prenatal y seguimiento del embarazo en el Instituto, 1 caso no tuvo ningún tipo de control prenatal (paciente que ingresó de urgencias)

En las 42 pacientes que recibieron atención y citas médicas de control prenatal en el INPer, el promedio del número de consultas fue de 4.06 consultas por paciente, rango de 0 a 10 consultas y DE 2.25.

El rango de edad gestacional (semanas) al inicio del control prenatal fue de 8 a 35 semanas de gestación

**Diagnóstico de alteración en el metabolismo de los carbohidratos**

En el 100% de casos incluidos (43), se realizó CTOG con 75 gramos y 3 determinaciones séricas de glucosa: en ayuno, a los 60 minutos y 120 minutos. Se diagnosticaron sólo 5 (11.6%) casos con alteración en el metabolismo de carbohidratos, todos, bajo tratamiento ART durante la realización de la prueba diagnóstica CTOG. El diagnóstico de alteración en el metabolismo de carbohidratos

fué en promedio a las 25.26 semanas de edad gestacional con rango de 14-31.6 semanas de gestación (**Tabla IX**)

**Tabla IX: Alteraciones en el metabolismo de carbohidratos en pacientes – casos**

Alteración en el metabolismo de carbohidratos	Número de casos	Porcentaje
<b>Ninguna</b>	38	88.4
<b>Intolerancia a carbohidratos</b>	4	9.3
<b>Diabetes gestacional</b>	1	2.3
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100.00</b>

\*Nota: Los 5 casos registrados con alteración de metabolismo de carbohidratos, representan el 11.62% del total de casos con tratamiento ART

#### **Tratamiento del trastorno en el metabolismo de carbohidratos**

En los 5 casos registrados con alteración en el metabolismo de carbohidratos (100%), se indicó manejo a base de dieta, en ningún caso se indicó manejo con metformina. En ningún caso se refirió la presencia de efectos adversos asociados a la indicación de esta dieta.

#### **Forma de adquisición de la infección por VIH en pacientes- casos**

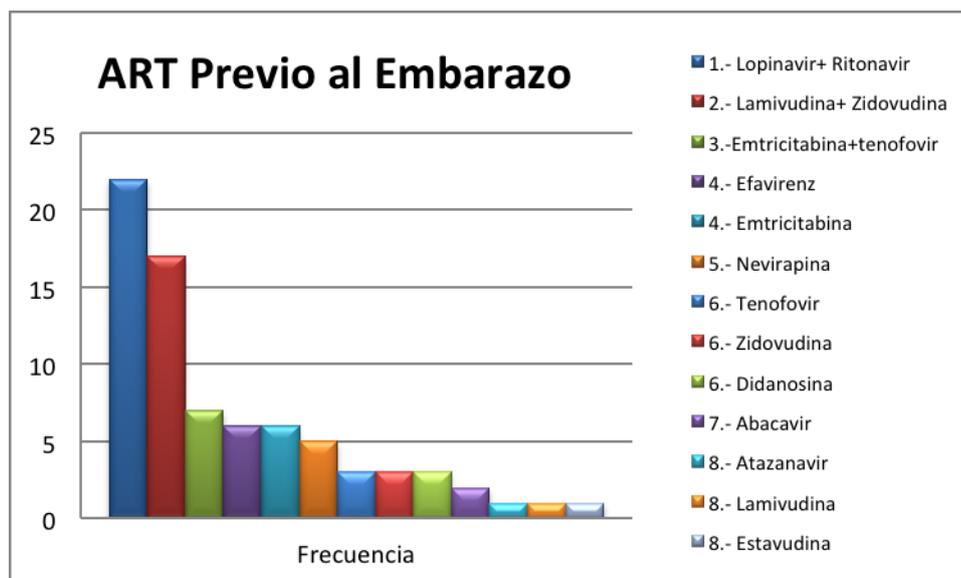
La adquisición de la infección por VIH detectada en los casos fue: (**Ver tabla X**)

**Tabla X: Forma de adquisición del Virus de Inmunodeficiencia Humana.**

Forma de Adquisición de VIH	Número de Casos	Porcentaje
<b>Sexual</b>	35	81.40
<b>Vertical</b>	8	18.60
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100.00</b>

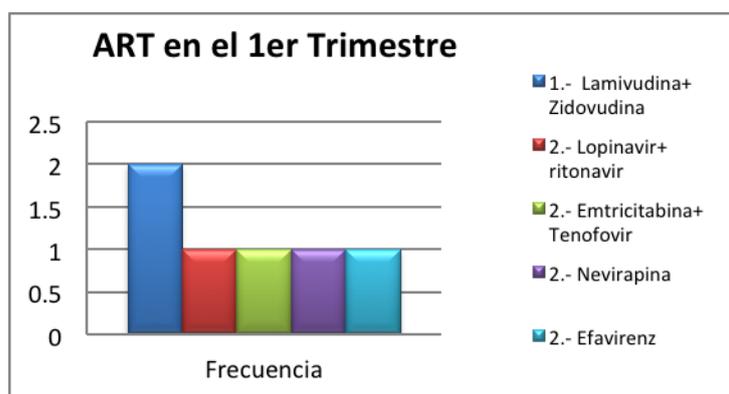
**Tratamiento antirretroviral para VIH en pacientes** De las 43 pacientes que formaron parte del universo (participantes) final 29 tenían tratamiento previo al embarazo con ART, 14 iniciaron tratamiento durante el embarazo. **(Ver figuras)**

**Figura 3:**



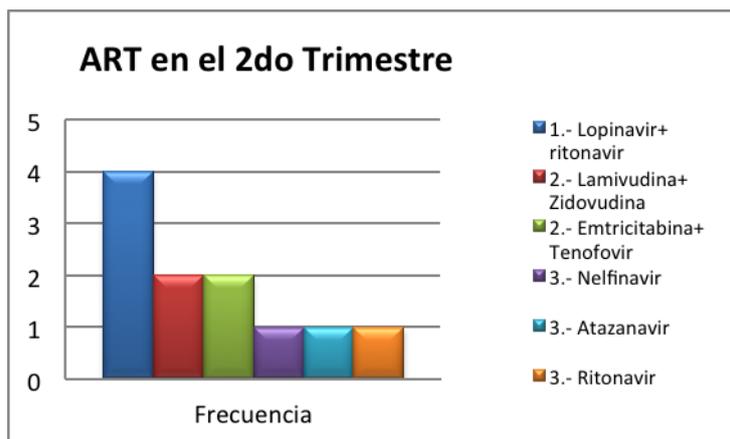
**ART utilizados por los casos por frecuencia, antes del embarazo**

**Figura 4:**



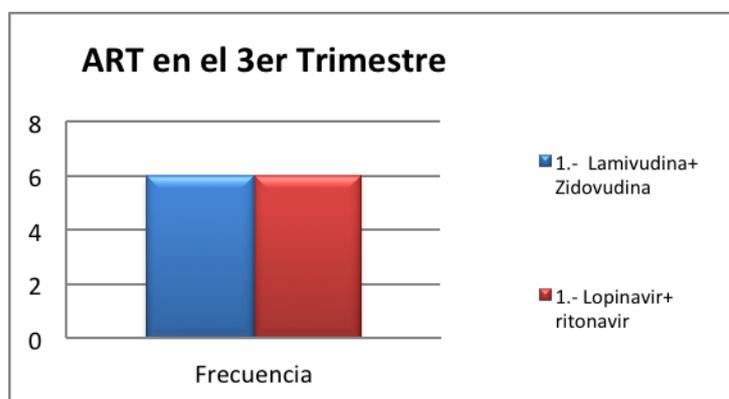
**ART utilizados por los casos por frecuencia durante el primer trimestre**

**Figura 5:**



**ART utilizados por los casos por frecuencia durante el segundo trimestre**

**Figura 6:**



**ART utilizados por los casos por frecuencia durante el tercer trimestre**

### Comorbilidad No asociada a VIH

Se registraron 20 (46.5%) eventos de enfermedades (factores de comorbilidad) no asociadas a infección por VIH en 15 pacientes (**Tabla XI**)

**Tabla XI: Comorbilidad no asociada a VIH.**

Tipo de evento	Número total	Porcentaje
<b>Obesidad</b>	3	6.9
<b>Condilomatosis</b>	6	13.9
<b>LIEBG</b>	2	4.6
<b>Preeclampsia</b>	1	2.3
<b>Oligohidramnios</b>	1	2.3

Dislipidemia	1	2.3
Hepatitis C	2	4.6
Anemia (mayor a 8.1 g)	1	2.3
Bocio tiroideo	1	2.3
Masa anexial	1	2.3
Asma	1	2.3
Total	<b>20</b>	<b>46.5</b>

### Comorbilidad asociada a VIH

Se registraron 5 (11.6%) eventos de enfermedades (factores de comorbilidad) asociadas a infección por VIH en 3 pacientes, que representan el 6.97% (Tabla XII)

**Tabla XII: Comorbilidad asociada a VIH.**

Tipo de evento	Número total	Porcentaje
<b>Candidiasis oral</b>	1	2.3
<b>Dermatitis seborreica</b>	1	2.3
<b>Diarrea crónica</b>	1	2.3
<b>Toxoplasmosis cerebral</b>	1	2.3
<b>Anemia menor a 8g/dl</b>	1	2.3

**Vía de resolución del embarazo:** De las pacientes – casos (43), 42 (97.67%) tuvieron resolución vía abdominal. De acuerdo a lo recomendado en la literatura internacional. Solo 1 caso (2.33 %) no recibió profilaxis, con resolución vía vaginal, al tratarse de feto óbito.

**Profilaxis perinatal:** Del total de pacientes-casos (43), 42 recibieron profilaxis perinatal: 26 de ellas (60.46%) con AZT intravenosa a 2 mg por Kg por hora durante la primera hora y posteriormente 1 mg por kg/hr hasta el pinzamiento y corte del cordón umbilical, 16 casos (37.20 %) recibieron Lamivudina/Zidovudina (300/150 mg) 3 dosis con intervalo de 4 hrs entre cada una de ellas, previo a la

resolución. Uno de las pacientes-caso no recibió ningún tipo de profiláxis perinatal (2.33%), debido a que se trató de un feto óbito.

### **REFERENTE A LOS CONTROLES:**

Se incluyeron un número total de 180 casos control con relación 1:4 (1 caso por 4 controles). Que cumplieran con los criterios de inclusión, exclusión, previamente comentados.

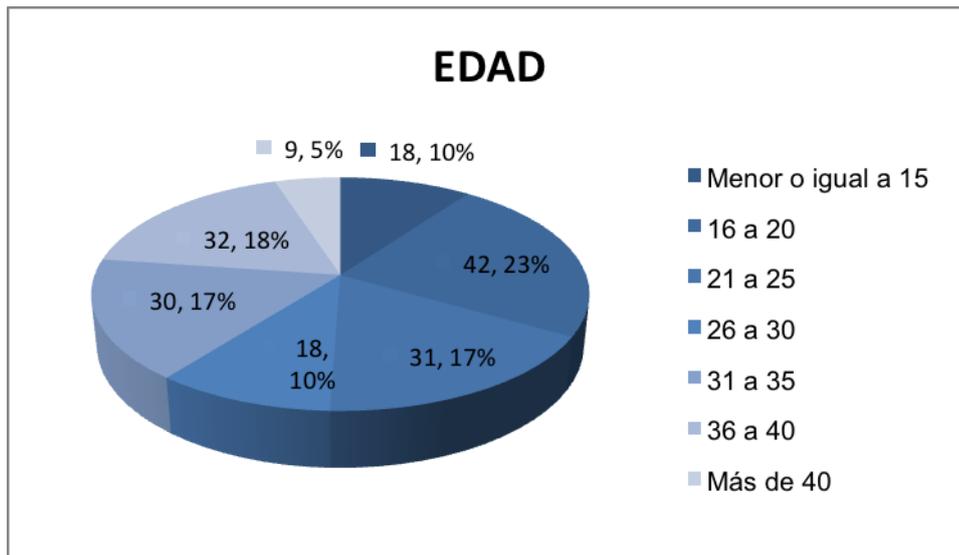
#### **Edad:**

El rango de edad de las pacientes fue de 13 a 42 años con un promedio de 26.68 años, desviación estándar de 8.99. **(Tabla XIII):**

**Tabla XIII. Grupos de edad de las pacientes-contrales estudiadas.**

Grupo de edad en años	Número de casos	Porcentaje
<b>Menor o igual a 15</b>	18	10
<b>16 a 20</b>	42	23.33
<b>21 a 25</b>	31	17.22
<b>26 a 30</b>	18	10
<b>31 a 35</b>	30	16.66
<b>36 a 40</b>	32	17.77
<b>Más de 40</b>	9	5
<b>Total</b>	<b>180</b>	<b>100.00</b>

**FIGURA 7:**



**Distribución de pacientes- controles de acuerdo a grupos de edad.**

**Nacionalidad:**

Las 180 pacientes con grupo control eran de nacionalidad mexicana (100% de casos)

**Peso:**

Con respecto al peso de las 180 pacientes control el promedio de peso fue de 65.89 kg, rango de DE 13.05 con rango de 41 a 118.4 kg. **(Tabla XIV)**

**Tabla XIV: Rangos de peso en pacientes- controles.**

Peso en Kg	Número de casos	Porcentaje
40 a 49	16	8.88
50 a 59	45	25.0
60 a 69	61	33.88
70 a 79	33	18.33
80 a 89	17	9.40
90 a 99	5	2.77
100 a 109	0	0
Más de 110	3	1.66
<b>Total</b>	<b>180</b>	<b>100.00</b>

### Talla:

El promedio de talla de los casos incluidos en este estudio fue de 1.55 m, con rango de 1.40 a 1.70 m y DE de 22.13.

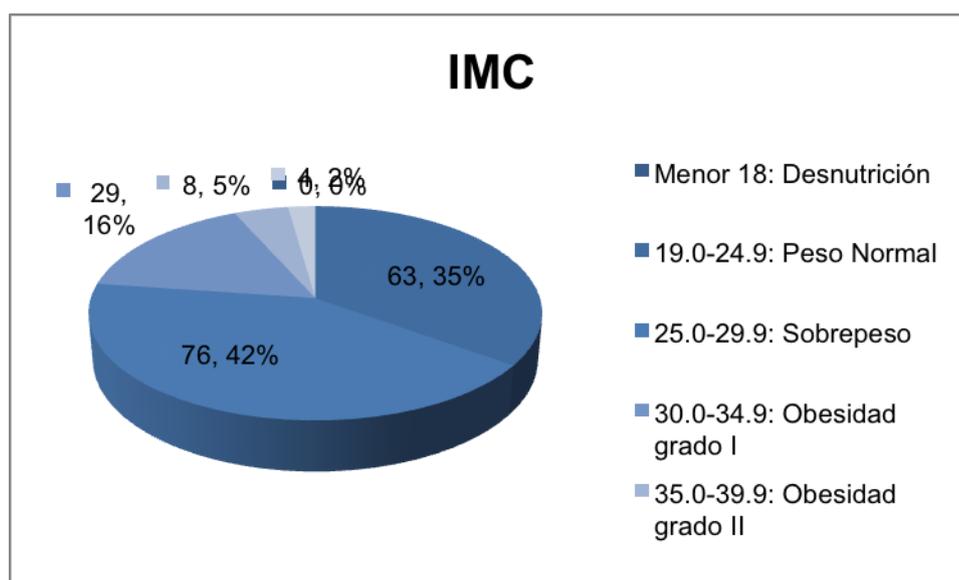
### Índice de masa corporal:

El promedio de IMC de las 180 pacientes CONTROL, fue de 26.96 kg/m<sup>2</sup>SC (rango 18.70 a 46.80) y DE 5.02 (Tabla XV).

**Tabla XV: Rango de Índice de Masa Corporal de las pacientes-control.**

IMC (kg/m <sup>2</sup> SC)	Número de casos	Porcentaje	Interpretación
<b>Menor 18</b>	0	0	Desnutrición
<b>19.0-24.9</b>	63	35	Peso Normal
<b>25.0-29.9</b>	76	42.23	Sobrepeso
<b>30.0-34.9</b>	29	16.11	Obesidad grado I
<b>35.0-39.9</b>	8	4.44	Obesidad grado II
<b>Mayor a 40.0</b>	4	2.22	Obesidad III

**Figura 8:**



## Distribución de pacientes-contróles de acuerdo a rangos de Índice de Masa Corporal.

### Carga genética:

75 pacientes no refirieron carga genética para DM, y en 105 casos se refirió carga positiva. (Tabla XVI).

**Tabla XVI: Carga genética para DM de las pacientes-contróles.**

Carga genética para DM	Número de casos	Porcentaje
<b>Positiva</b>	105	58.33
<b>Negativa</b>	75	41.66
<b>Total</b>	<b>180</b>	<b>100.00</b>

### Nivel Socioeconómico: (Ver tabla XVII)

**Tabla XVII: Nivel socioeconómico de pacientes-contróles.**

Nivel Socioeconómico	Interpretación	Número de casos	Porcentaje
<b>1-2</b>	Bajo	149	82.77
<b>3-4</b>	Medio	30	16.66
<b>5-6</b>	Alto	1	0.55

### Escolaridad:

Referente a escolaridad de las pacientes-contróles encontramos pacientes con estudios de Primaria incompleta hasta Postgrado. (Tabla XVIII)

**Tabla XVIII: Escolaridad de las pacientes-contróles.**

Nivel de estudios	Número de casos	Porcentaje
<b>Analfabeta</b>	0	0
<b>Primaria incompleta</b>	3	1.66
<b>Primaria completa</b>	12	6.66

<b>Secundaria incompleta</b>	26	14.44
<b>Secundaria completa</b>	57	31.66
<b>Bachillerato incompleto</b>	25	13.88
<b>Bachillerato completo</b>	22	12.22
<b>Licenciatura incompleta</b>	1	0.55
<b>Licenciatura completa</b>	24	13.33
<b>Postgrado</b>	2	1.11
<b>Carrera técnica</b>	8	4.44
<b>Total</b>	<b>180</b>	<b>100%</b>

#### **Número de parejas sexuales:**

En el grupo pacientes-contróles se encuentra un rango que va desde 1 a 10 parejas sexuales con un promedio de 2.14 parejas sexuales. Con desviación estándar de 1.44.

#### **Número de gestación:**

En las 180 pacientes incluídas como contróles el promedio de número de gestas fue de 2.15 con un rango de 1 a 6. Con desviación estándar de 1.40. **(Tabla XIX)**

**Tabla XIX: Número de gestación en pacientes-contróles.**

Número de Gestas	Número de Casos	Porcentaje
<b>1</b>	89	49.44
<b>2</b>	28	15.55
<b>3</b>	28	15.55
<b>4</b>	20	11.11
<b>5</b>	11	6.11
<b>6</b>	4	2.22
<b>TOTAL</b>	<b>180</b>	<b>100</b>

#### **Control prenatal , número de consultas y edad gestacional al inicio del control.**

En las 180 pacientes-control, el 100 % se encontró en control prenatal en el INPer, de las cuales recibieron un rango de 1 a 11 consultas con un promedio de 5.08

consultas y desviación estándar de 1.98. El rango de edad gestacional al inicio del control prenatal fue de las 7 a las 35.2 semanas de gestación.

### **Diagnóstico de Alteración en el Metabolismo de Carbohidratos.**

En el 100 % de las pacientes-controles (180), se realizó CTOG con 75 g y 3 determinaciones séricas de glucosa basal: en ayuno, a los 60 minutos y 120 minutos. Se diagnosticaron 22 alteraciones del metabolismo de carbohidratos que representan el 12.2 % de las pacientes-control. Una de las pacientes que presentó Diabetes Gestacional presentó como complicación un recién nacido macrósómico, sin referirse otras complicaciones en éstas pacientes. La edad promedio al momento del diagnóstico fue a las 26.3 semanas de gestación con un rango desde las 14 a las 34.3 semanas de gestación. **(Ver tabla XX)**

**Tabla XX: Alteraciones en el metabolismo de carbohidratos del grupo control.**

Alteración en el metabolismo de carbohidratos	Número de casos	Porcentaje
<b>Ninguna</b>	158	87.77
<b>Intolerancia a carbohidratos</b>	13	7.22
<b>Diabetes Gestacional</b>	9	5
Total	<b>180</b>	100

**Tratamiento del trastorno en el metabolismo de carbohidratos:** El 100 % de las pacientes –controles con alteración (22) recibieron tratamiento con Dieta, adicionando Metformina en el 31.81 % de las mismas.

**Vía de resolución del embarazo:** De las pacientes – controles (180), 50 tuvieron resolución a través de parto espontáneo vía vaginal, una con parto instrumentado, y el resto (129) con resolución vía abdominal. **(Ver tabla XXI)**

**Tabla XXI: Vía de resolución del embarazo en las pacientes-controles**

Vía de resolución	Número de casos	Porcentaje
<b>Parto</b>	50	27.77
<b>Parto Instrumentado</b>	1	0.55
<b>Cesárea</b>	129	71.66
<b>Total</b>	<b>180</b>	<b>100</b>

**Complicaciones referidas de las pacientes control:**

Solamente se mencionan en el 1.66% (3 pacientes), de las cuales 2 (1.11%) presentaron Hipertensión Gestacional y 1 de ellas (0.55%) hemorragia obstétrica sin choque hipovolémico.

**Comparación resultados.-**

No se encontró una diferencia estadística en la proporción de mujeres con alteración en el metabolismo de los carbohidratos entre las embarazadas seropositivas al VIH y las embarazadas del grupo control, esta proporción fue de 11.6 para las infectadas por el VIH y de 12.2 ( $p = 0.5$ ) para las pacientes control. Efectuándose un análisis de riesgo el OR calculado fue de 0.13 con un IC 95% de 0.3 a 2.36.

## **DISCUSIÓN**

La infección por VIH y ART representa un desafío para el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones en metabolismo de los carbohidratos. La mayoría de los reportes en la literatura sugieren que las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos se encuentra asociada con el uso de ART **(Gutiérrez, 2012)**

Sin embargo, los mecanismos de estas alteraciones parecen ser tanto ART-dependientes como ART-independientes **(Thompson 2012)**. La mayoría de la literatura se enfoca en el rol de la alteración del metabolismo lipídico e inflamación, mostrando que la lipotoxicidad y los trastornos inflamatorios conllevan a resistencia a la insulina y eventualmente alteración en el metabolismo de los carbohidratos. **(Gutiérrez, 2012)**

En este proyecto de investigación se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo en el cual se incluyeron 43 casos de pacientes embarazadas con diagnóstico de infección por VIH y bajo tratamiento con ART seleccionados de acuerdo a criterios específicos. De un total de 83 casos de pacientes VIH positivos que se atendieron en el INPer por un período de 7 años, se consideró la inclusión de sólo 43 pacientes. Como grupo control se ingresó a un total de 180 embarazadas sin diagnóstico de VIH (proporción 1 caso: 4.18 controles), con la finalidad de determinar si el uso de ART es un factor determinante del desarrollo de trastornos en el metabolismo de carbohidratos en mujeres embarazadas mexicanas en comparación con participantes del grupo control que no estaban sujetas a ART. Se analizaron variables demográficas que fueran similares para ambos grupos con la finalidad de obtener una inferencia más sólida. El promedio de edad para ambos grupos fue muy similar (26.93 años en casos Vs 26.68 años en los controles), el hecho de tomar grupos de pacientes con promedio de edad semejante, se realizó

con la finalidad de evitar un sesgo de resultados debido a la variabilidad biológica que representa realizar mediciones en personas con edades en extremos opuestos. Se ha corroborado, que el metabolismo de carbohidratos varía de forma significativa en los distintos grupos etarios (**González-Tomé 2008**). El 100% de las pacientes que integran el grupo de casos y de controles fueron de nacionalidad mexicana, debido a que aún no se han realizado estudios que evalúen la respuesta a ART en ésta población y el impacto sobre el metabolismo de hidratos de carbono. El peso e IMC son variables documentadas, que tienen estrecha relación con los trastornos en el metabolismo de carbohidratos (**González-Tomé 2008**). En este estudio el promedio de peso del grupo control fue similar al grupo de casos (63.23Kg Vs 68.89), con este factor, se obtienen grupos comparables en similitud de circunstancias (IMC promedio casos 26.95 Kg/m<sup>2</sup>SC Vs 26.96 Kg/m<sup>2</sup>SC promedio controles). La carga genética para trastornos relacionados con el metabolismo de carbohidratos, es un factor predictor medular que incrementa la posibilidad de desarrollar alteraciones metabólicas. En la población mexicana la prevalencia general de Diabetes tipo 2 ha sido reportada de hasta 7,34% (**Ortega-González, 2008**). En los 2 grupos estudiados en este proyecto, se encontró que el 51,16% de los casos y 58,33% de los controles, tenían carga genética. El nivel socioeconómico predominante de las personas incluidas en el estudio fue bajo para ambos grupos ( 88.37% en casos Vs 82.77% en controles). Respecto a la escolaridad de los participantes en este estudio, el mayor porcentaje de pacientes contaba con Secundaria completa e Incompleta (casos 34.87 % Vs 46.1 % controles). El método diagnóstico utilizado para detectar alteración en el metabolismo de carbohidratos para ambos grupos analizados en este proyecto fue mediante CTOG, prueba que reporta una sensibilidad de 91.2%(**Ortega- González,**

**2008)** y utilizada rutinariamente en el INPer. El uso de ART, particularmente PI/r se ha asociado a resistencia a la insulina en pacientes embarazadas y no embarazadas. Es un factor de riesgo independiente **(González-Tomé 2008)** y en las pacientes incluidas en el grupo de casos, en este estudio, la asociación de Lopinavir- Ritonavir en combinación con 2 Inhibidores de TR análogos de nucleósidos fue el esquema preferido para el abordaje terapéutico durante el embarazo de las mujeres atendidas en el INPer. Sólo se registraron 5 casos de alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono en pacientes sometidas a ART que correspondió al 11,62% del total de la población (43 pacientes), en comparación con 22 casos de alteraciones registrados en el grupo control, no sometido a ART (12.22% del total de la población). Comparable con lo reportado en países desarrollados (E.U.A 3.2 – 7.6% y Europa 2 – 11.6%) **(Schneider, 2012)** así como datos de Africa (Nigeria 4.5 – 13.4 %) **(Anzaku, 2013)**, Etiopía 3.7% **(Seyoum, 1999)**, Sudáfrica 3.8-8.8% **(Mamabolo, 2007)**, Camerún 6.3% **(Jao, 2013)**. Se ha reportado que la incidencia puede incrementar hasta en un 7% en las pacientes con VIH y uso de ART. **(González-Tomé, 2008)** Comparando estas cifras entre ambos grupos, en este estudio, no se encontró diferencia entre el uso de ART en mujeres con VIH respecto al grupo control. Sin embargo, el tamaño muestral de los integrantes del grupo de casos es pequeño, por lo que se sugeriría realizar un seguimiento a lo largo del tiempo con la finalidad de incluir más participantes y valorar la asociación exposición-efecto, ya que la literatura establece una asociación positiva entre el uso de ART e incremento en la posibilidad de desarrollar alteraciones en el metabolismo de carbohidratos **(Shrivastav, 2008) (Soriano, 2008), (Thompson, 2012)**.

## **CONCLUSIONES**

- 1.- En éste estudio no se encontró diferencia entre el grupo de casos y controles respecto al desarrollo de alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono.
- 2.- Nuestro estudio se encuentra limitado por el pequeño tamaño muestral, en el grupo de casos, por lo que se sugiere realizar estudios prospectivos con criterios estandarizados para el diagnóstico de trastorno de metabolismo de carbohidratos.
- 3.- No se encontró una diferencia estadística en la proporción de mujeres con alteración en el metabolismo de los carbohidratos entre las embarazadas seropositivas al VIH y las embarazadas del grupo control, esta proporción fue de 11.6 para las infectadas por el VIH y de 12.2 ( $p = 0.5$ ) para las pacientes control. Efectuándose un análisis de riesgo el OR calculado fue de 0.13 con un IC 95% de 0.3 a 2.36.

## REFERENCIAS

1. Alberti KG, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–1645
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic síndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. *Diabetes Care* 2014; 34
4. Anzaku AS, Musa J. Prevalence and associated risk factors for gestational diabetes in Jos, North-central, Nigeria. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:859–863.
5. Bastard JP, et al. High incidence and risk factors for diabetes over 9-year follow-up after first generation protease inhibitor initiation in the ARNS CO8 APROCO-COPILOTE cohort. *Antiviral Therapy*. 2009; 14 (Suppl 2):A5.
6. Brown T. Management of the metabolic effects of HIV and HIV drugs. *Nat Rev Endocrinol.* ; 2008(1): 11–21.
7. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-

- infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care*. 2010; 33:2244–2249. [PubMed: 20664016]
8. Carten ML, Kiser JJ, Kwara A, Mawhinney S, Cu-Uvin S. Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012:137192. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536010>.
  9. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV Surveillance Report, 2011*; vol. 23. <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/>. Published February 2013. Accessed 30/06/2014
  10. Daham R (2005) < Friedrich Miescher and the Discovery of DNA> *Dev. Biol* 278 (2): pp. 274-88 . doi:10.1016/j.dbio.2004.11.028. PMID 15680349
  11. Dawson-Saunders, B: TrAPP, R. G: *Basic & Clinical Biostatistics*. Appleton & Lange. East Norkwalk, Connecticut. 1994.
  12. De Hoffer L, Di Biagio A, Bruzzone B, et al. Use of raltegravir in a late presenter HIV-1 woman in advanced gestational age: case report and literature review. *J Chemother*. 2013;25(3):181-183. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23783144>.
  13. Diabetes in pregnancy, management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. (National Institute for Health and Clinical Excellence. 2008).
  14. Diagnosis and Treatment of Gestational Diabetes. Scientific Advisory Committee Opinion Paper 23. Royal College Of Obstetricians and Gynaecologist. January 2011
  15. Flexner Ch. HIV proteaseinhibitors, *N England Journal Med* 1998, 3338 -18 -, 1281-1292.

- 16.Fuente: [www.enlacesmedicos.com](http://www.enlacesmedicos.com), consultado 05/07/2014)
- 17.González Tomé MI, Ramos Amador JT, Guillen S. Gestational diabetes mellitus in a cohort of HIV-1 infected women. PMID 18983478 Pubmed.
- 18.Grunfeld C. Insulin resistance in HIV infection: drugs, host responses, or restoration to health? *Top HIV Med.* 2008; 16:89–93. [PubMed: 18591716]
- 19.Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes en el Embarazo, México: Secretaria de Salud; 2009.Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. CENETEC
- 20.Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Dates: October 29, 2004; April 07, 2005 Developed by the panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection Department of Health and Human Services (DHHS) (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
- 21.Gutierrez A. Dysregulation of Glucose Metabolism in HIV Patients: Epidemiology, Mechanisms and Management *Endocrine.*2012 February ; 41(1): 1–10.
- 22.Guyton – Hall. Tratado de Fisiología médica. 13ª Edición, 2010.
- 23.Hruz PW. Molecular mechanisms for insulin resistance in treated HIV-infection. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25:459–468. [PubMed: 21663839]
- 24.<http://escuela.med.puc.cl/recursos/recepidem/EPIANAL9.HTM> Consultado 29.11.2013.
- 25.IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009.

26. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1327–1334. [PubMed: 19502545]
27. Jao Jennifer, Marcia Wong, Russell Van Dyke, Mitchell Geffner. Gestational Diabetes Mellitus in HIV-infected and Uninfected Pregnant Women in Cameroon. *Diabetes Care*, Vol 36; September 2013.
28. Kim PS, et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care*. 2009; 32:1591– 1593. [PubMed: 19502538]
29. Landon. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 1379-93.
30. Mamabolo RL, Alberts M, Levitt NS, Delemarre-van de Waal HA, Steyn NP. Prevalence of gestational diabetes mellitus and the effect of weight on measures of insulin secretion and insulin resistance in third-trimester pregnant rural women residing in the Central Region of Limpopo Province, South Africa. *Diabet Med* 2007;24:233–239
31. Matthews LT, et al. A risk-factor guided approach to reducing lactic acidosis and hyperlactatemia in patients on antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2011; 6:e18736. [PubMed: 21494566]
32. Mulligan K, et al. The effects of recombinant human leptin on visceral fat, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy and hypoleptinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94:1137–1144. [PubMed: 19174500]
33. Nathan DM, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the

- European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:193–203. [PubMed: 18945920].
34. Ortega-González Carlos, Searching for alternative methods of diagnosing gestational diabetes mellitus in a Mexican urban population. *Med Sci Monit*, 2008; 14(12): CR598-603
35. Paik IJ, Kotler DP. The prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in treated HIV-infection. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25:469–478. [PubMed: 21663840]
36. Panel Departamento de infecciones de transmisión sexual, Sida y Hepatitis virales, Medicamentos; Que son los Antiretrovirales. Disponible en [www.aids.gov.br/es/pagina/que-son-los-antirretrovirales](http://www.aids.gov.br/es/pagina/que-son-los-antirretrovirales). Consultada el 30/06/2014
37. Panel Departamento de infecciones de transmisión sexual, Sida y Hepatitis virales, SIDA. Disponible en [www.aids.gov.br/es/pagina/sida-0](http://www.aids.gov.br/es/pagina/sida-0). Consultada el 30/06/2014
38. Panel Departamento de infecciones de transmisión sexual, Sida y Hepatitis virales, VIH. Disponible en [www.aids.gov.br/es/pagina/VIH](http://www.aids.gov.br/es/pagina/VIH). Consultada el 30/06/2014
39. Rada G. *Temas – Epidemiología analítica*, 2007.
40. Read PJ, Mandalia S, Khan P, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *AIDS*. 2012;26(9):1095-1103.
41. Reyes – Muñoz Enrique: Effect of the diagnostic criteria of the international association of Diabetes and Pregnancy study groups on the prevalence of

- Gestational Diabetes Mellitus in urban Mexican women: a Cross-sectional Study. *Endocrine Practice* Vol. 18 No. 2 March/April 2012.
42. Schneider S, Bock C, Wetzel M, Maul H, Loerbroks A. The prevalence of gestational diabetes in advanced economies. *J Perinat Med* 2012;0:1–10.
43. Seyoum B, Kiros K, Haileselese T, Leole A. Prevalence of gestational diabetes mellitus in rural pregnant mothers in northern Ethiopia. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46: 247–251
44. Shrivastav S, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 viral protein R suppresses transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and inhibits adipocyte differentiation: implications for HIV-associated lipodystrophy. *Mol. Endocrinol.* 2008; 22:234–247. [PubMed: 17932108]
45. Soriano V, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS.* 2008; 22:1–13. [PubMed: 18090386]
46. Stone NJ. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A rof the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Prectice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013.
47. Thompson M. Antiretroviral treatment of Adult HIV infection. 2012 Recomendations of the International Antiviral Society – USA Panel. *JAMA.* July 25, 2012 – Vol 308, No 4
48. Tsiodras S, Perelas A, Wanke C, Mantzoros CS. The HIV-1/HAART associated metabolic syndrome - novel adipokines, molecular associations and therapeutic implications. *J. Infect.* 2010; 61:101–113. [PubMed: 20547180]

49. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV.  
Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV Infection. February 23,  
2009; pp 1-139.