



Tratamiento anti-retroviral conteniendo raltegravir en mujeres gestantes con infección por VIH. Revisión sistemática

Lisset García-Fernández, Fabián Fiestas, Rubén Vásquez y Carlos Benites

Ministerio de Salud del Perú.
Estrategia Sanitaria Nacional de ITS
VIH/SIDA (LG, CB).
Seguro Social de Salud-EsSalud,
Lima, Perú.
Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e
Investigación-IETSI (FF).
Hospital María Auxiliadora,
Lima, Perú.
Servicio de Medicina (RV).

Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Fuente de financiamiento:
Ministerio de Salud de Perú.

Recibido: 3 de septiembre de 2015
Aceptado: 30 de diciembre de
2015

Correspondencia a:
Lisset García-Fernández
lissetgarciaf@gmail.com

Antiretroviral therapy containing raltegravir in HIV-infected pregnant women. Systematic review

Introduction: The risk of mother to child transmission (MTCT) of HIV increases in pregnant women diagnosed late in pregnancy. Some experts suggest that the use of raltegravir (RAL), as part of the antiretroviral treatment in these pregnant women, could reduce the risk of MTCT, since RAL can quickly decrease the viral load. **Objective:** To evaluate the available scientific information on the efficacy and safety of RAL, during the third trimester of pregnancy, in reducing MTCT of HIV. **Methods:** We conducted a systematic review of the literature. The following databases were consulted: MEDLINE, Tripdatabase, Cochrane, Lilacs and Web of Science. We included systematic reviews, clinical trials, observational studies or case reports. The search was not filtered by language. **Results:** Fourteen studies met the inclusion criteria. Selected studies were case reports or case series. We included, in total, 44 pregnancies (with 45 live births). A case of TMI of HIV was reported. Eight studies reported adverse events, of which four cases can be attributed to the use of RAL. **Conclusion:** There is insufficient evidence on the efficacy and safety of RAL to decrease the risk of MTCT in HIV pregnant women who present in the last trimester of pregnancy.

Key words: Mother-to-child transmission, HIV, third trimester; raltegravir.

Palabras clave: Transmisión materno-infantil; VIH; tercer trimestre; raltegravir.

Introducción

La transmisión materno-infantil (TMI) del VIH ocurre en tres momentos: *in-utero*, durante el parto y a través de la lactancia materna. Si no se realiza intervención alguna durante estos momentos, la TMI del VIH se producirá en 20 a 32% de los casos^{1,2}. Las intervenciones que se realizan para la reducción del riesgo de transmisión consisten en la administración de medicamentos anti-retrovirales durante la gestación, la realización de cesárea electiva, la profilaxis en el neonato con anti-retrovirales y la supresión de la lactancia materna^{3,4}. Con estas medidas, la TMI se reduce drásticamente, llegando incluso a ser menor a 1%, como en Estados Unidos de América (E.U.A.) y Europa^{2,5}. Sin embargo, globalmente la tasa de transmisión de VIH aún se encuentra en 15,7%⁶.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), así como las guías o normas de países latinoamericanos como Brasil, Chile, Colombia y Perú, recomiendan que los esquemas de tratamiento para el VIH durante la gestación deben incluir una combinación de análogos de nucleósidos como tenofovir (TDF) (o zidovudina [AZT] o abacavir [ABC]) + lamivudina (3TC) (o emtricitabina [FTC]) y como tercer fármaco efavirenz (EFV) o lopinavir/ritonavir (LPV/r)⁷⁻¹¹. Sin embargo, en contextos

como Norteamérica, se recomiendan esquemas que incluyen como tercer anti-retroviral a raltegravir (RAL), en casos de contraindicación para el uso de atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir³. Mientras que, en Europa se recomienda RAL, en caso de inicio del esquema ARV luego de las 28 semanas de gestación¹².

Raltegravir es un inhibidor de la integrasa, aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los E.U.A. en el año 2007^{13,14} y su uso en mujeres gestantes está clasificado en la categoría C de la FDA¹⁴. Actualmente, RAL es recomendado para el tratamiento de pacientes nuevos al tratamiento en las guías americana, europea y chilena^{8,12,15}. Sin embargo, en países como Colombia, Brasil y Perú, RAL aún se utiliza como parte de los esquemas de rescate en pacientes multitratados⁹⁻¹¹.

Con el fin de tener evidencia científica que pueda ser utilizada para hacer recomendaciones clínicas en algunos contextos de Latinoamérica, se realizó una revisión sistemática de la literatura médica, con el objetivo de evaluar la información científica existente sobre la eficacia y seguridad de RAL en los esquemas de tratamiento anti-retroviral durante el tercer trimestre de la gestación en la reducción de la transmisión materno-infantil del VIH. Como objetivo secundario, se planteó buscar en la literatura científica información sobre el uso de RAL en el contexto clínico.



Materiales y Métodos

Criterios de inclusión de los estudios

Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, comunicaciones cortas de ensayos clínicos, estudios observacionales (caso control o cohorte) o reportes de caso publicados en revistas indizadas. La búsqueda no se filtró por idioma.

Criterios de exclusión

No se incluyeron revisiones narrativas, estudios en modelos animales o estudios pre-clínicos.

Población

Mujeres gestantes con infección por VIH, diagnosticadas antes o durante el embarazo, que reciben tratamiento anti-retroviral de gran actividad (TARGA), continuadoras o nuevas.

No se incluyó a participantes con regímenes no TARGA (p. ej. monoterapia o biterapia) o aquellas que iniciaron TARGA después del parto.

Intervención

Tratamiento anti-retroviral conteniendo RAL (o RAL adicionado a un esquema anti-retroviral previo) iniciado durante el último trimestre de la gestación (a partir de la semana 29 de edad gestacional).

No se incluyó a participantes con esquemas TARGA que contenían RAL antes de la gestación, o RAL iniciado durante el primer o segundo trimestre.

Comparación

No se considera necesario contar con un grupo de comparación.

Desenlace

Transmisión materno-infantil del VIH (*in-utero* o durante el parto).

Bases consultadas

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos (al 09 de junio de 2015): MEDLINE, Tripdatabase, Cochrane, Lilacs y Web of Science. Las estrategias de búsqueda se presentan en el Anexo 1.

Recopilación y análisis de los datos

Selección de los estudios. La selección de artículos se basó en la metodología PRISMA¹⁶. Los registros obtenidos luego de la búsqueda sistemática fueron vaciados en una hoja de Excel para identificar la presencia de duplicados. Los artículos identificados luego de esta primera selección fueron leídos a texto completo para evaluar si cumplían con los criterios de inclusión de la revisión. Dos autores realizaron de forma independiente

la selección de los registros potencialmente relevantes, en base a la lectura de los títulos, resúmenes y luego, por lectura de texto completo. En caso de discordancia, un tercer autor tuvo el rol de dirimir en cada fase de la selección de publicaciones a ser incluidas en la presente revisión sistemática.

Extracción de los datos

Los datos de los artículos leídos a texto completo fueron recopilados en una matriz de Excel que contenía las siguientes variables: identificación del estudio, tipo de estudio, país, participantes (edad y características), grupo de intervención (expuestos/casos), grupo control (comparador), desenlace medido, inclusión final y razones del rechazo.

Evaluación de la calidad metodológica

Para este propósito se elaboró una matriz de Excel conteniendo las siguientes variables: identificación del estudio, objetivo, tipo de estudio, diseño, tamaño de muestra, criterio de selección, aleatorización (si aplica), asignación (si aplica), cegamiento (si aplica), medición del desenlace, métodos estadísticos, principales resultados, sesgos (si aplica), limitaciones (si aplica), generalización (si aplica) y comentarios. Esta evaluación no se aplicó para los reportes de caso.

Síntesis de datos

El único desenlace evaluado en esta revisión es la TMI del VIH. Para estimar este desenlace se planteó obtener la proporción de TMI de los expuestos entre los no expuestos reportada de cada estudio observacional. En el caso de estudios de supervivencia (tiempo hasta el diagnóstico de TMI) o ensayos clínicos se planteó evaluar la tasa de TMI (o riesgo relativo) y, de ser aplicable, sintetizar esta información en un meta-análisis. Para los reportes de caso, se planteó extraer aquellos casos que cumplan con los criterios de inclusión y presentar los resultados de forma descriptiva mediante frecuencias o medidas de tendencia central, según corresponda.

Resultados

Resultados de la búsqueda

Luego de la búsqueda, se identificaron 107 registros. Se eliminaron 39 registros por tratarse de duplicados o actualizaciones de publicaciones también identificadas en la búsqueda. Se realizó la lectura de los títulos y resúmenes de 68 registros, de los cuales se seleccionaron 24 artículos para su lectura a texto completo (22 en idioma inglés y dos en español).

Con posterioridad a la lectura a texto completo se eliminaron 10 artículos¹⁷⁻²⁶, por no cumplir con alguno

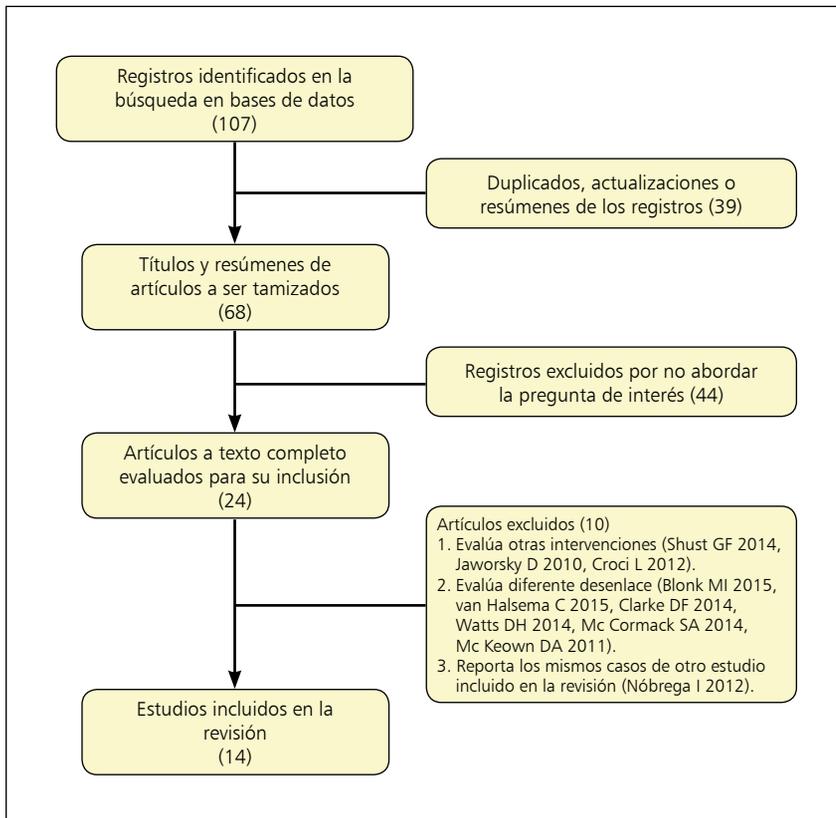


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos.

de los criterios establecidos previamente. Finalmente, se seleccionaron 14 estudios²⁷⁻⁴⁰ que cumplieron con los criterios establecidos inicialmente (Figura 1).

Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos en esta revisión se presentan en el anexo 2. El listado de los estudios excluidos con las razones de exclusión, se muestran en el anexo 3.

Diez de los estudios incluidos se trataron de reportes de caso^{27-34,36,38} y los cuatro restantes fueron cartas al Editor en las que se presentaban también reportes de casos clínicos^{35,37,39,40}. No se encontraron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos comparados o estudios observacionales. En total se analizaron en esta revisión 44 casos de mujeres gestantes (con 45 nacidos vivos).

Nueve estudios provinieron de países europeos y cinco, de países americanos (Tabla 1). La mayoría de estudios europeos reportaron pacientes provenientes de África o inmigrantes^{29,30,33,35,36,39}.

Los países con más estudios reportados fueron Gran Bretaña, con cuatro reportes^{29,33,35,39} e Italia, con dos reportes^{30,40}. Los estudios con más casos reportados fueron el de Nóbrega I, 2013³¹, que reportó 14 casos provenientes de Brasil, y el de Cecchini D, 2014²⁷, que presentó 10 casos clínicos, provenientes de Argentina. Sin embargo, la mitad de los artículos considerados en esta revisión, reportaron un solo caso^{28,30,32-34,37,40}.

El único desenlace evaluado en esta revisión fue la TMI del VIH. La TMI fue evaluada mediante pruebas de ADN proviral para VIH^{27-29,33,35,39,40} o pruebas de ARN del VIH^{31,32,36,37} en los niños nacidos de madres con infección por VIH. En un estudio se utilizaron ambos métodos para establecer la TMI³⁰, mientras que en dos estudios^{34,38} no se señaló cuál fue el método utilizado. El tiempo de seguimiento para evaluar la TMI en los niños fue variable, siendo el tiempo más corto un mes^{30,40} y el más prolongado de 31 meses³⁸, seguido de dos artículos que reportaban un seguimiento a los 18 meses^{32,35}. De todos los artículos revisados, se reportó un caso de TMI del VIH³¹, el que fue considerado por los autores como una transmisión *in-utero*. Este caso presentó al nacimiento rash, hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia; además tuvo una carga viral (CV) de VIH > 500.000 copias/mL a la semana de nacimiento³¹. La madre de este niño con TMI del VIH tuvo una CV al momento del parto de 64 copias/mL, el que fue resuelto por cesárea³¹.

En cuanto a los eventos adversos reportados en los estudios encontrados en la presente revisión, ocho estudios reportaron algún evento^{27,28,34-36,38-40}, dos estudios no reportaron eventos adversos^{31,37} y en cuatro estudios no se mencionó si hubo o no algún evento adverso^{29,30,32,33}. De todos los casos que presentaron algún evento adverso, en cuatro se puede atribuir al uso de RAL. Así, entre los

Tabla 1. Casos reportados en los estudios incluidos en el análisis

Estudio	País	Mujeres gestantes reportadas	Mujeres gestantes incluidas en el análisis	Nacidos vivos incluidos en el análisis
Cecchini D	2014 Argentina	10	7	7
Clavel-Osorio C	2013 Antillas Francesas	1	1	1
Adeyemo A	2013 Gran Bretaña	3	3	3
De Hoffer L	2013 Italia	1	1	1
Nóbrega I	2013 Brasil	14	14	15*
Cha A	2013 Estados Unidos	1	1	1
Hegazi A	2013 Gran Bretaña	1	1	1
Renet S	2013 Canadá	1	1	1
Hegazi A	2012 Gran Bretaña	3	2	2
Westling K	2012 Suecia	4	4	4
López-Varela E	2012 España	1	1	1
Taylor N	2011 Austria	5	5	5
McKeown DA	2010 Gran Bretaña	3	2	2
Pinnetti C	2010 Italia	1	1	1

* Un parto gemelar.



casos reportados por Cecchini y cols., (2014), uno de ellos presentó hepatotoxicidad moderada (transaminasa glutámico-pirúvica de 123 UI/L), que se resolvió tras suspender RAL. Asimismo, en el caso reportado por Renet y cols., (2013), luego de 11 días de uso del fármaco, la aspartato aminotransferasa llegó a 213 U/L y la alanina aminotransferasa a 364 U/L. Taylor y cols., (2011), también reportaron que una mujer gestante presentó elevación de las transaminasas dos veces por encima del valor normal durante las dos primeras semanas de uso de RAL. Finalmente, Clavel-Osorio y cols., (2013) reportaron ictericia neonatal en un niño prematuro, asociado a altas concentraciones de RAL en su sangre (145 ng/ml en sangre de cordón y 106 ng/ml en plasma a los 2 días), a pesar de que la madre recibió sólo tres dosis del fármaco.

Adicionalmente, en base a la información brindada en todos los artículos, se analizaron las características de las mujeres gestantes y el uso de RAL (Tabla 2). Así, la edad promedio de las pacientes fue de 28,4 años, 45,5% había recibido previamente terapia anti-retroviral, aunque al momento de la gestación, sólo 38,6% se encontraban en TARGA. Los esquemas de la terapia contenían, además de RAL, en la mayoría de los casos, inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos nucleósido/nucleótido (NRTI) e inhibidores de la proteasa (IP). En la mayoría de casos, RAL fue indicado por presentación tardía de la paciente, pero otra causa fue la persistencia de CV detectable en los controles. La edad gestacional promedio de inicio de RAL fue de 35 semanas y el parto se produjo a las 38 semanas, por cesárea electiva (77,3%). La duración promedio de uso de este medicamento fue 20 días, lográndose un descenso de la CV promedio a 2,2 log.

Discusión

Se encontró evidencia limitada, proveniente sólo de reportes de casos clínicos y series pequeñas de casos acerca del uso de RAL en mujeres que iniciaron TARGA en el último trimestre de la gestación. Con estos resultados no se puede inferir la eficacia ni seguridad atribuible al uso de RAL en la reducción de la transmisión materno-infantil del VIH, ya que no se han hecho comparaciones con otras intervenciones como el uso de otros anti-retrovirales, la cesárea electiva o la profilaxis para evitar la TMI.

Aunque no se publicó el protocolo de la revisión sistemática previamente, este estudio siguió una metodología establecida, con la que se valoró la evidencia científica disponible para contestar una pregunta de investigación para una población bien definida, una intervención precisa y un desenlace clínico objetivamente medible. Asimismo, si bien para responder preguntas de seguridad y eficacia de un medicamento, usualmente las revisiones sistemáticas incluyen sólo ensayos clínicos, durante la construcción de

Tabla 2. Características de los casos incluidos en el análisis (n = 44)

Característica	Promedio	Mediana	n (%)
Edad	28,4	29,5	
Previamente tratada			
Sí			20 (45,5)
No			24 (54,5)
En TARGA al inicio de la gestación			
Sí			17 (38,6)
No			27 (61,4)
TARGA conteniendo NRTI			
Sí			42 (95,5)
TARGA conteniendo NNRTI			
Sí			3 (6,8)
No			38 (86,4)
TARGA conteniendo IP			
Sí			32 (72,7)
No			9 (20,5)
TARGA conteniendo InhF			
Sí			4 (9,1)
No			40 (90,9)
TARGA conteniendo InhE			
No			41 (93,2)
EG al inicio de TARGA	31,9	34	
EG al inicio de RAL	34,8	35	
Carga viral al inicio de RAL	457.822	11.452	
Carga viral al parto	196	50	
Caída de la carga viral	2,2	2,3	
Días que recibió RAL	20	18	
EG al parto	37,5	38	
Tipo de parto			
Cesárea electiva			34 (77,3)
Cesárea de emergencia			8 (18,2)
Vaginal			2 (4,5)
Profilaxis para TMI			
Sí			43 (97,7)
No			1 (2,3)
TMI (n = 45)			
Sí			1 (2,2)
No			44 (97,8)

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad, NRTI: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleósido/nucleótido, NNRTI: Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, IP: Inhibidor de proteasa, InhF: inhibidor de fusión, InhE: inhibidor de entrada, EG: Edad gestacional, RAL: Raltegravir, TMI: Transmisión materno-infantil



la estrategia de búsqueda de esta revisión se evidenció la existencia de pocos artículos al respecto. Por este motivo, se planteó como objetivo secundario la búsqueda de la experiencia clínica del uso de RAL en la gestación, lo cual conllevó a una búsqueda más extensiva en cuanto al tipo de estudios a incluir. Otra limitación de esta revisión es que para la búsqueda no se consultaron otras fuentes como artículos provenientes de revistas no indizadas o resúmenes de congresos. Sin embargo, la búsqueda fue realizada en varias bases de datos de literatura científica, sin límites de idioma.

No obstante estas limitaciones, estos resultados permiten valorar gran parte de la información existente, al momento, sobre el uso de RAL en el tercer trimestre de la gestación. En esta revisión, en total, se identificaron 14 estudios de tipo reporte de casos y series de casos. La serie de casos más grande encontrada incluyó 14 pacientes³¹. La evaluación del desenlace fue variable entre los reportes, tanto con respecto a la prueba utilizada como al tiempo de seguimiento. Así, de los 45 niños nacidos de madres con infección por VIH, hubo un caso de TMI del VIH, probablemente por infección *in-utero*³¹. El perfil de las embarazadas fue el siguiente: mujeres adultas, que se presentaron a mitad del tercer trimestre, por lo que RAL fue indicado para reducir rápidamente la CV y su uso fue de 20 días en promedio, hasta el momento del parto. Con esta información disponible, no es posible identificar el efecto de RAL en disminuir el riesgo de TMI, ni establecer perfiles de seguridad en comparación con otras medidas estándar.

Actualmente, para el manejo de la mujer gestante con infección por VIH, existe evidencia sobre la eficacia del TARGA en la reducción de la TMI^{3,4}. Además, se sabe que la CV elevada es un factor asociado con la TMI del VIH^{1,41,42}. Sin embargo, aún existen vacíos de información, como por ejemplo cuánto, y en qué tiempo, es necesario reducir la CV para disminuir de manera significativa la TMI en mujeres gestantes que se presentan tardíamente a recibir tratamiento. Así, en la revisión sistemática realizada por Sturt y cols., (2010), se buscó la evidencia sobre los parámetros de laboratorio o la edad gestacional óptimos para iniciar el TARGA⁴³. En la revisión mencionada, no se encontró estudio alguno que evaluara el momento óptimo para el inicio de TARGA en pacientes con infección por VIH para la reducción de la TMI del VIH⁴³.

Entre los hallazgos de la presente revisión, la mayoría de reportes observaron una caída importante de la CV al momento del parto, luego del inicio de RAL [de hasta 4,9 log en uno de los reportes³³]. Sin embargo, como se ha mencionado antes, en ninguno de los estudios es posible atribuir que la no transmisión del VIH se deba únicamente a este factor, ya que además se realizaron otras intervenciones como el parto por cesárea o el uso de profilaxis en la madre o el niño.

Por lo demás, en otros estudios reportados previamente, como el publicado por Aziz, y cols., (2013)⁴⁴, se ha observado que las mujeres gestantes nuevas al tratamiento, que utilizaron esquemas TARGA conteniendo NRTI e IP, tuvieron un descenso de CV desde una media de 11.209 copias/ml (4 log) hasta valores menores a 1.000 copias/ml en una media de 14 días y menor a 400 copias/ml en 25 días; mientras que, las previamente tratadas tuvieron una caída de CV desde una media de 18.482 copias/ml (4,3 log) hasta valores menores a 1.000 copias/ml en una media de 15,8 días y menor a 400 copias/ml en 27 días. Este estudio incluyó a mujeres embarazadas que iniciaron tratamiento durante el tercer trimestre.

Si bien, la indicación principal para el uso de RAL durante el último trimestre de la gestación, es la rápida reducción de la CV, algunos expertos también han argumentado las propiedades farmacocinéticas de este medicamento. Raltegravir tiene una rápida y efectiva penetración en la mucosa cérvico-vaginal⁴⁵, así como altas concentraciones placentarias y neonatales⁴⁶. Sin embargo, la trascendencia clínica de estas bondades del fármaco, requieren ser confirmados con evidencia de mayor solidez mediante ensayos clínicos.

Finalmente, no se deben dejar de lado los potenciales efectos adversos de RAL, tanto en la madre como en el niño. En tres reportes de caso^{27,34,38} se ha evidenciado hepatotoxicidad durante el embarazo en quienes se administró RAL y en un caso, se observó el mismo evento adverso en un recién nacido prematuro²⁸. Asimismo, otros reportes han evidenciado altas concentraciones de RAL en sangre de cordón, así como en el plasma de los neonatos (inclusive en mujeres gestantes que recibieron pocas dosis del medicamento)^{23,35,39,40}, lo cual puede conllevar a mayores riesgos de toxicidad, inclusive kernicterus, dado que RAL se metaboliza vía glucoronidación⁴⁷ (la que está disminuida en el recién nacido).

Con estos antecedentes, es necesario que se realicen estudios que evalúen estas variables y que permitan establecer recomendaciones y protocolos de manejo en mujeres gestantes con estas características. Al respecto, se sabe que actualmente existe un ensayo clínico (P1081), que tiene por objetivo evaluar la respuesta virológica, tolerancia y seguridad de tres regímenes anti-retrovirales, uno de los cuales contiene RAL, en mujeres que inician TARGA entre las 28 a 36 semanas de gestación y sus niños⁴⁸. Asimismo, existe otro protocolo de ensayo clínico (NCT01854762), que evaluará la tasa de TMI en dos grupos de pacientes que inician TARGA con edad gestacional mayor a 32 semanas (AZT+3TC+RAL frente a AZT+3TC+LPV/r)⁴⁹. En el futuro, se espera saber cuál es el impacto del uso de RAL en mujeres gestantes con inicio tardío de TARGA, con respecto a las intervenciones que se emplean rutinariamente.

En conclusión, los resultados presentados en este



estudio indican que no existe evidencia suficiente sobre la eficacia y seguridad de usar RAL en mujeres gestantes con infección por VIH que se presentan en el último trimestre de la gestación, para disminuir el riesgo de TMI del VIH, comparado con otros esquemas recomendados en el embarazo.

Resumen

Introducción: El riesgo de transmisión materno-infantil (TMI) del VIH incrementa en mujeres gestantes diagnosticadas tardíamente en el embarazo. Algunos expertos sugieren que el uso de raltegravir (RAL), como parte del esquema de tratamiento anti-retroviral en estas pacientes, puede reducir el riesgo de TMI al disminuir rápidamente la carga viral. **Objetivo:** Evaluar la información científica

existente sobre la eficacia y seguridad de RAL durante el tercer trimestre de gestación en la reducción de la TMI del VIH. **Materiales y Métodos:** Revisión sistemática de la literatura. Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE, Tripdatabase, Cochrane, Lilacs y Web of Science. En la búsqueda se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales o reportes de caso. La búsqueda no se filtró por idioma. **Resultados:** Catorce estudios cumplieron los criterios de inclusión. Los estudios seleccionados fueron reportes o series de caso. Se incluyeron 44 embarazos (con 45 nacidos vivos), se reportó un caso de TMI del VIH y ocho estudios reportaron eventos adversos, cuatro de ellos atribuibles al uso de RAL. **Conclusión:** No se encontró evidencia suficiente sobre la eficacia y seguridad RAL en mujeres gestantes con infección por VIH que se presentan en el último trimestre del embarazo, para disminuir el riesgo de TMI.

Referencias bibliográficas

- 1.- Cooper E R, Charurat M, Mofenson L, Hanson I C, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29 (5): 484-94.
- 2.- Nesheim S, Taylor A, Lampe M A, Kilmarx P H, Fitz Harris L, Whitmore S, et al. A framework for elimination of perinatal transmission of HIV in the United States. *Pediatrics* 2012; 130 (4): 738-44.
- 3.- Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States [Internet]. Department of Health and Human Services; 2015 [cited 2015 Mar 4]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>
- 4.- Taylor G P, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, Harding K, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. *HIV Med* 2012; 13 Suppl 2: 87-157.
- 5.- Townsend C L, Cortina-Borja M, Peckham C S, de Ruiter A, Lyall H, Tookey P A. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* [Internet]. 2008 [cited 2015 Mar 16]; 22 (8): 973-81. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-200805110-00008>
- 6.- UNAIDS. The gap report. Geneva, Switzerland; 2014.
- 7.- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach 2013.
- 8.- Minsal, editor. Guía clínica AUGÉ “Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida, VIH/SIDA” [Internet]. 2nd ed. Santiago de Chile; 2013 [cited 2015 Dec 15]. Available from: <http://www.sidachile.cl/guias/GPCVIH.pdf>
- 9.- Ministerio de Salud y Protección Social, Fondo de Población de las Naciones Unidas-UNFPA, editors. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos [Internet]. Bogotá; 2014 [cited 2015 Dec 15]. Available from: http://www.acin.org/acin/new/Portals/0/Templates/GPC_Comple_VIHADULTOS_web.pdf
- 10.- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, editors. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2015 Dec 15]. Available from: www.aids.gov.br/pcdt
- 11.- MINSa. Norma técnica de salud para la prevención de la transmisión madre-niño del VIH y la sífilis. NTS N° 108 - MINSa/ DGSP-V.01 2014.
- 12.- European AIDS Clinical Society (EACS), editor. EACS Guidelines [Internet]. London; 2015 [cited 2015 Dec 15]. Available from: www.eacsociety.org
- 13.- Evering T H, Markowitz M. Raltegravir (MK-0518): an integrase inhibitor for the treatment of HIV-1. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2007; 43 (12): 865-77.
- 14.- Center for Drug Evaluation and Research. Drug approvals and databases [Internet]. US Food and Drug Administration. [cited 2015 Mar 16]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/default.htm>
- 15.- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. What to start: initial combination regimens for the antiretroviral naive patient. In: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [Internet]. Department of Health and Human Services; [cited 2015 Dec 15]. p.: F1-5. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
- 16.- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 [cited 2014 Feb 24]; 6 (7): e1000097. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- 17.- Blonk M I, Colbers A P H, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Weizsäcker K, Haberl A E, et al. Raltegravir in HIV-1-infected pregnant women: Pharmacokinetics, safety, and efficacy. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (5): 809-16.
- 18.- van Halsema C van, Whitfield T, Lin N, Ashton K, Torkington A, Ustianowski A. Five years' real-life experience with raltegravir in a large HIV centre. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2015 Apr 29 [cited 2015 Jun 9]; 0956462415584485. Available from: <http://std.sagepub.com/content/early/2015/04/29/0956462415584485>
- 19.- Shust G F, Jao J, Rodríguez-Caprio G, Posada R, Chen KT, Averitt A, et al. Salvage regimens containing darunavir, etravirine, raltegravir, or enfuvirtide in highly treatment-



- experienced perinatally infected pregnant women. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2014; 3 (3): 246-50.
- 20.- Clarke D F, Acosta E P, Rizk M L, Bryson Y J, Spector S A, Mofenson L M, et al. Raltegravir pharmacokinetics in neonates following maternal dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67 (3): 310-5.
- 21.- Watts D H, Stek A, Best B M, Wang J, Capparelli E V, Cressey T R, et al. Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67 (4): 375-81.
- 22.- McCormack S A, Best B M. Protecting the fetus against HIV infection: a systematic review of placental transfer of antiretrovirals. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53 (11): 989-1004.
- 23.- Croci L, Trezzi M, Allegri M P, Carli T, Chigiotti S, Riccardi M P, et al. Pharmacokinetic and safety of raltegravir in pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68 (8): 1231-2.
- 24.- Nóbrega I, Travassos A, Haguilar T, Brites C. Efficacy of raltegravir in late-presenting HIV-infected pregnant women: a case series presentation. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2012 [cited 2015 Mar 31]; 15 (6 (Suppl 4)). Available from: <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/18237>
- 25.- McKeown D, Hegazi A, Donaghy S, Doherholt K, Holt D W, Hay P. Raltegravir in preterm neonates: preloading prior to birth and delayed clearance following transplacental transfer from HIV-1 positive women. In: *Ther Drug Monit*. Stuttgart, Germany; 2011. p.: P089.
- 26.- Jaworsky D, Thompson C, Yudin M H, Bitnun A, Brophy J, Samson L, et al. Use of newer antiretroviral agents, darunavir and etravirine with or without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. *Antivir Ther* 2010; 15 (4): 677-80.
- 27.- Cecchini D, Martínez M, Morganti L, Rodríguez C. Uso de raltegravir en embarazadas infectadas por VIH-1: experiencia en diferentes escenarios clínicos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* 2014; 32 (9): 616-8.
- 28.- Clavel-Osorio C, Cazassus F, Stegmann S, Huc-Anaïs P, Lecam D, Peytavin G. One-month transplacental pharmacokinetics of raltegravir in a premature newborn after short-course treatment of the HIV-1-infected mother. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 [cited 2015 Mar 4]; 57 (12): 6393-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3837897/>
- 29.- Adeyemo A, Wood C, Govind A. Achieving rapid reduction of HIV-1 viral load in HIV-positive pregnant women close to term-an obstetric/medical emergency: a review of three cases. *Int J STD AIDS* 2013; 24 (7): 591-2.
- 30.- De Hoffer L, Di Biagio A, Bruzzone B, Sticchi L, Prinapori R, Gerbaldo D, 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): 181-3.
- 31.- Nóbrega I, Travassos A G, Haguilar T, Amorim F, Brites C. Short communication: Use of raltegravir in late-presenting HIV-infected pregnant women. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2013 [cited 2015 Feb 27]; 29 (11): 1451-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809937/>
- 32.- Cha A, Shaikh R, Williams S, Berkowitz L L. Rapid reduction in HIV viral load in late pregnancy with raltegravir: a case report. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013; 12 (5): 312-4.
- 33.- Hegazi A, Hay P. HIV seroconversion in the third trimester of pregnancy: using raltegravir to prevent mother-to-child transmission. *Int J STD AIDS* 2013; 24 (3): 245-6.
- 34.- Renet S, Closon A, Brochet M-S, Bussièrès J-F, Boucher M. Increase in transaminase levels following the use of raltegravir in a woman with a high HIV viral load at 35 weeks of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35 (1): 68-72.
- 35.- Hegazi A, Mc Keown D, Doerholt K, Donaghy S, Sadiq S T, Hay P. Raltegravir in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: effective transplacental transfer and delayed plasma clearance observed in preterm neonates. *AIDS Lond Engl* 2012; 26 (18): 2421-3.
- 36.- Westling K, Pettersson K, Kaldma A, Navér L. Rapid decline in HIV viral load when introducing raltegravir-containing antiretroviral treatment late in pregnancy. *AIDS Patient Care STDs*. 2012; 26 (12): 714-7.
- 37.- López-Varela E, Rojo-Conejo P, Blázquez-Gamero D, González-Granado L. Carga viral indetectable tras la adición de raltegravir al tratamiento de una adolescente con virus de la inmunodeficiencia humana embarazada de 36 semanas y en fracaso virológico. *An Pediatría* 2012; 76 (5): 296-7.
- 38.- Taylor N, Touzeau V, Geit M, Gisinger M, Egle A, Greil R, et al. Raltegravir in pregnancy: a case series presentation. *Int J STD AIDS* 2011; 22 (6): 358-60.
- 39.- McKeown D A, Rosenvinge M, Donaghy S, Sharland M, Holt D W, Cormack I, et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS* 2010; 24 (15): 2416-8.
- 40.- Pinnett C, Baroncelli S, Villani P, Fantoni M, Tozzi V, Luca AD, et al. Rapid HIV-RNA decline following addition of raltegravir and tenofovir to ongoing highly active antiretroviral therapy in a woman presenting with high-level HIV viraemia at week 38 of pregnancy. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010 [cited 2015 Feb 28]; 65 (9): 2050-2. Available from: <http://jac.oxfordjournals.org/content/65/9/2050>
- 41.- Magder L S, Mofenson L, Paul M E, Zorrilla C D, Blattner W A, Tuomala R E, et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38 (1): 87-95.
- 42.- Mock P A, Shaffer N, Bhadrakom C, Siriwasin W, Chotpitayasonndh T, Chearskul S, et al. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *AIDS Lond Engl* 1999; 13 (3): 407-14.
- 43.- Sturt A S, Dokubo E K, Sint T T. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2015 Feb 27]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008440/abstract>
- 44.- Aziz N, Sokoloff A, Kornak J, Leva N, Mendiola M, Levison J, et al. Time to viral load suppression in antiretroviral-naïve and-experienced HIV-infected pregnant women on highly active antiretroviral therapy: implications for pregnant women presenting late in gestation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2013 [cited 2015 Mar 1]; 120 (12): 1534-47. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.12226/abstract>
- 45.- Else L J, Taylor S, Back D J, Khoo SH. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the male and female genital tract. *Antivir Ther* 2011; 16 (8): 1149-67.
- 46.- Else L J, Taylor S, Back D J, Khoo S H. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the fetal compartment (placenta and amniotic fluid). *Antivir Ther* 2011; 16 (8): 1139-47.
- 47.- Iwamoto M, Wenning L A, Petty A S, Laethem M, De Smet M, Kost J T, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of raltegravir after single and multiple doses in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83 (2): 293-9.
- 48.- P1081 A phase IV randomized Trial to evaluate the virologic response and pharmacokinetics of three different potent regimens in HIV-infected women initiating triple antiretroviral regimens between 28 and 36 weeks of pregnancy for the prevention of mother-to-child transmission [Internet]. International maternal pediatric adolescent AIDS clinical trials network. 2014 [cited 2015 Mar 4]. Available from: <http://impaactnetwork.org/studies/index.asp>
- 49.- NCT01854762 Antiretroviral regimens containing raltegravir for prophylaxis of mother-to-child-transmission of HIV infection (PregnantHIV) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2015 [cited 2015 Aug 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>