

# Is protease inhibitors based antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm birth? Systematic review and a meta-analysis

Yonatan Moges Mesfin<sup>1</sup>, Kelemu Tilahun Kibret<sup>2\*</sup> and Amsalu Taye<sup>2</sup>  
Reproductive Health (2016) 13:30

# Antecedentes

- El tratamiento antirretroviral (TAR) está recomendado durante el embarazo para disminuir la transmisión de la infección por VIH (PMTCT) y mejorar la salud de la madre.
- La OMS recomienda el TAR para PMTCT en todas las mujeres infectadas por VIH que tengan una cifra de linfocitos CD4+ inferiores a 350 cel/mm<sup>3</sup>.

# Antecedentes

- En los últimos años se han publicado varios estudios y una revisión sistemática sobre el uso de inhibidores de la proteasa (IP) durante el embarazo y su posible asociación con parto pretérmino .
- Los resultados son controvertidos por lo que, dada la importancia de la cuestión se plantea hacer una revisión sistemática y un metanálisis para estimar la asociación entre el uso prenatal de los IP y la prematuridad.

# Diseño

- **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:** ¿El uso de IP por parte de mujeres infectadas por VIH iniciados antes de la concepción o en cualquier momento de la gestación producen un mayor riesgo de prematuridad?
- Se identificaron publicaciones en inglés de Medline, Google Scholar and HINAR (health Inter Network Access to Research Initiative). Se incluyeron originales, tesis no publicadas y tesis doctorales.
- Los términos de búsqueda fueron: “risk factors”, “antiretroviral therapy”, “HIV”, “pregnancy”, “pre-maturity”, “protease inhibitors”, “preterm delivery” and “low birth weight”.

# Diseño

- Se incluyeron los estudios que tuvieran un **grupo control** para la comparación (mujeres tratadas con ARV sin IP durante el embarazo).
- Se definió parto prematuro a aquel que aconteció en la **semana 37 o antes**.
- Los **resultados** de los estudios incluidos debían estar **ajustados** como : odds ratios, rate ratios, risk ratios y hazard risk ratio.
- Los estudios con más de un **20% de pérdidas** de seguimiento o de falta de respuesta se excluyeron.

# Diseño

- Los estudios se clasificaron según si **calidad** en función de unos **criterios preestablecidos**:
  - Uso de análisis estadístico correcto para evaluar la asociación entre el parto prematuro y la exposición a IP durante el embarazo
  - Evaluación y ajuste por todos las variables de confusión posibles (características basales demográficas y socioeconómicas)
  - Presentación de tasas de respuesta, pérdidas de seguimiento y evaluación de la validez interna
- Se incluyeron **los estudios de calidad media o alta**:
  - Media: cumplían al menos 50% de los criterios de calidad
  - Alta: cumplían más del 80% de los criterios de calidad

# Resultados

- Inicialmente se identificaron 324 estudios, 290 se excluyeron por título y abstract. Otros 24 se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión y/o los de calidad.
- Se incluyeron **un total de 10 estudios** en el metanálisis: 8 de cohortes prospectivas, un ensayo clínico aleatorizado y un estudio de surveillance.
- Los tamaños de los estudios fueron de 183 a 5009 y databan de 2002 a 2013. Representaban 19 países de los 5 continentes.

# Resultados

**Table 1** Summary of the 10 observational studies assessing the association between Protease Inhibitors based ART and preterm birth included in the meta-analysis

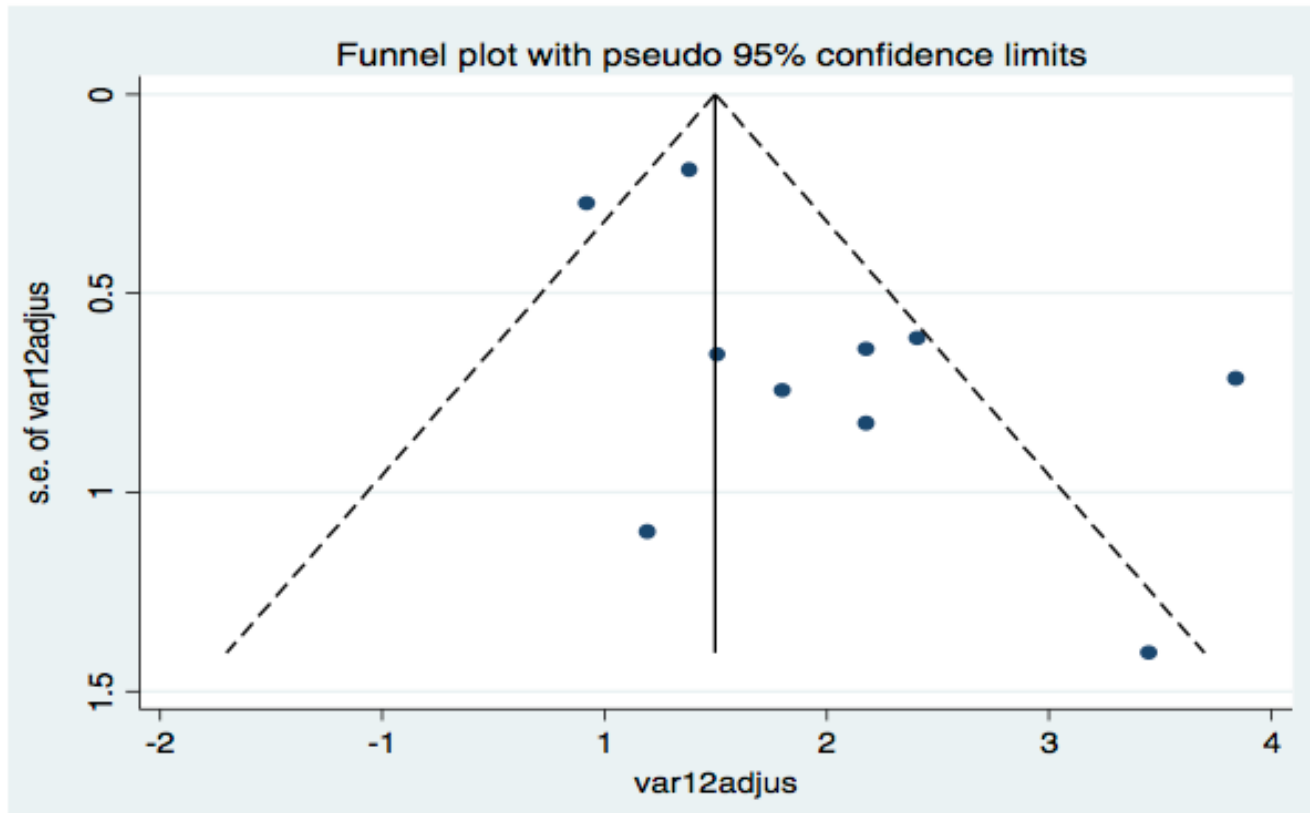
First author, ref year	Design	Sample size	Setting/country	Comparison regime	Time of initiation during pre/before pre	PTD type	AOR (95 % CI)
Cotter AM et al., 2006 [8]	Prospective	999	Miami, Florida, USA	Combination without PI	<12wk,12–23wk, 3rd trimester	<37wk	1.8 (1.1,3.0)
Powis KM, et al., 2011 [23]	Randomized	730	Botswana	Triple NRTI based ARTwout PI	Between 26 and 34 weeks	<37wk	2.02 (1.25–3.27)
Grosch-Woerner I et al., 2007 [11]	Prospective	183	Germany & Austria	Mono therapy	>2wks before conception) or during pregnancy	<36wk	3.40 (1.13–10.2)
Schulte J, et al., 2012 [12]	Prospe	8793	Atalanta, Georgia	2drugs	26–42wk	37	1.21 (1.04–1.40)
Watts DH et al., 2013 [24]	Cohort	1869	USA	Mono or dual therapy	1st -3rd trimester	37	1.49 (0.83,2.66)
Tuomala RE et al., 2002 [13]	Trial & cohort	2123	Boston USA	Combination without PI	1st -3rd trimeste	37	1.80 (0.94–3.43)
Patel K et al., 2011 [22]	Prospe cohort	777	USA	Mono/combination without PI	1st -3rd trimeste	37	1.29 (0.77, 2.15)
Szylda EG, et al., 2006 [14]	Prospective cohort	681	Argentina, Bahamas, Brazi, Mexico	1–2 NRTI	Before/during pregnancy	37	1.1 (0.5–2.8)
Townsend CL et al., 2007 [15]	Surveillance	5009	UK	Combination	Before/during pregnancy	37	0.96 (0.78,1.19)
Hankin C et al., 2003 [16]	Prospecti	2326	9 EU country	No ART	>>	37	4.14 (2.36,7.23)



# Resultados

- Se detectó **heterogeneidad** entre los estudios (Cochrane Q test  $p = 0.051$ ).
- Fue una **heterogeneidad media** ( $I^2 = 46.5\%$ ) lo que indicaba la necesidad de utilizar un modelo de efectos aleatorios para el metanálisis.
- Se **demostró sesgo de publicación** mediante funnel plot (Begg's funnel plot y Egger method).

# Resultados

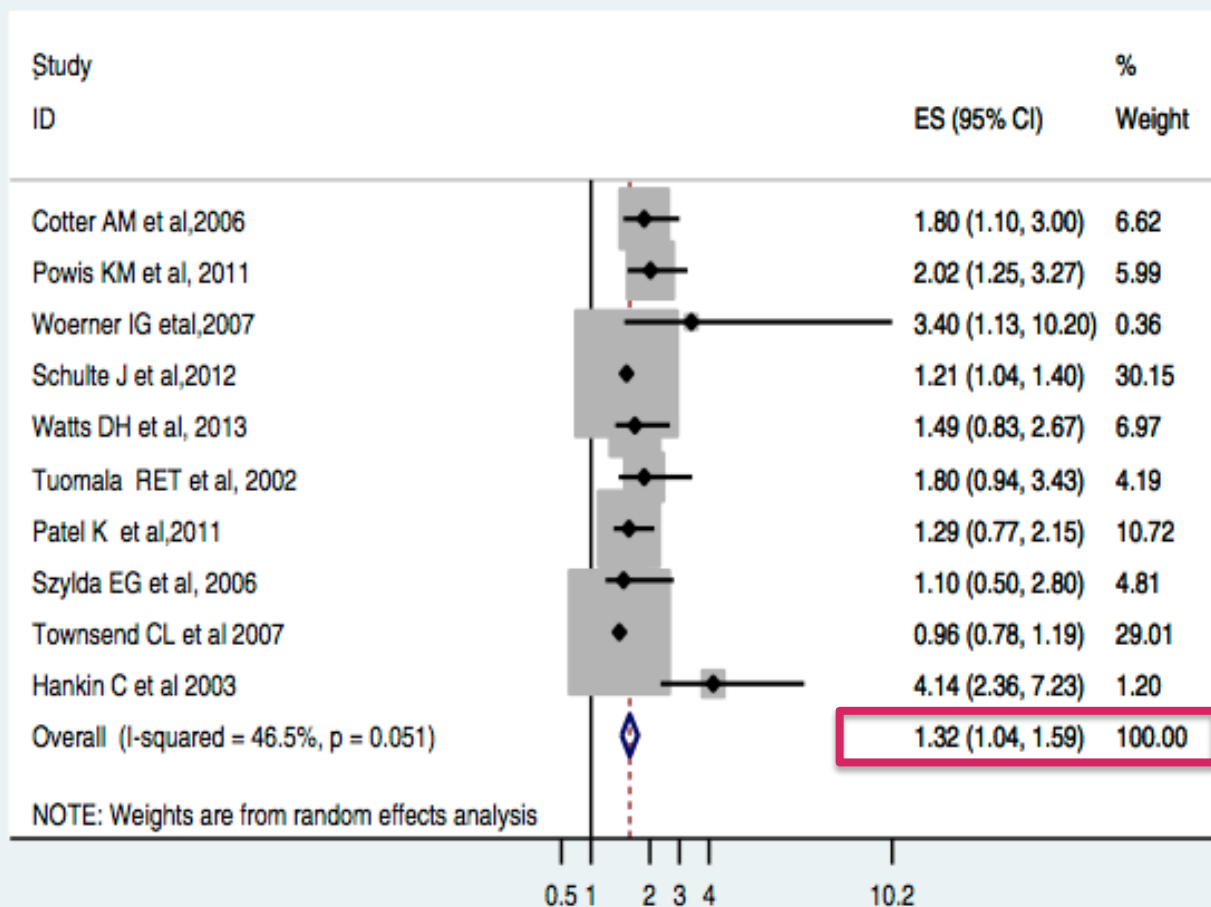


**Fig. 2** Funnel plot of with 95 % confidence limit; the horizontal line in the funnel plot indicates the effect estimate, while the sloping lines indicate the expected 95 % confidence intervals

# Resultados

- El metanálisis demostró una asociación significativa entre el uso de tratamiento antirretroviral basado en IP durante el embarazo y el parto prematuro, **OR agrupado 1.32 (IC 95% 1.04-1.59).**

# Resultados

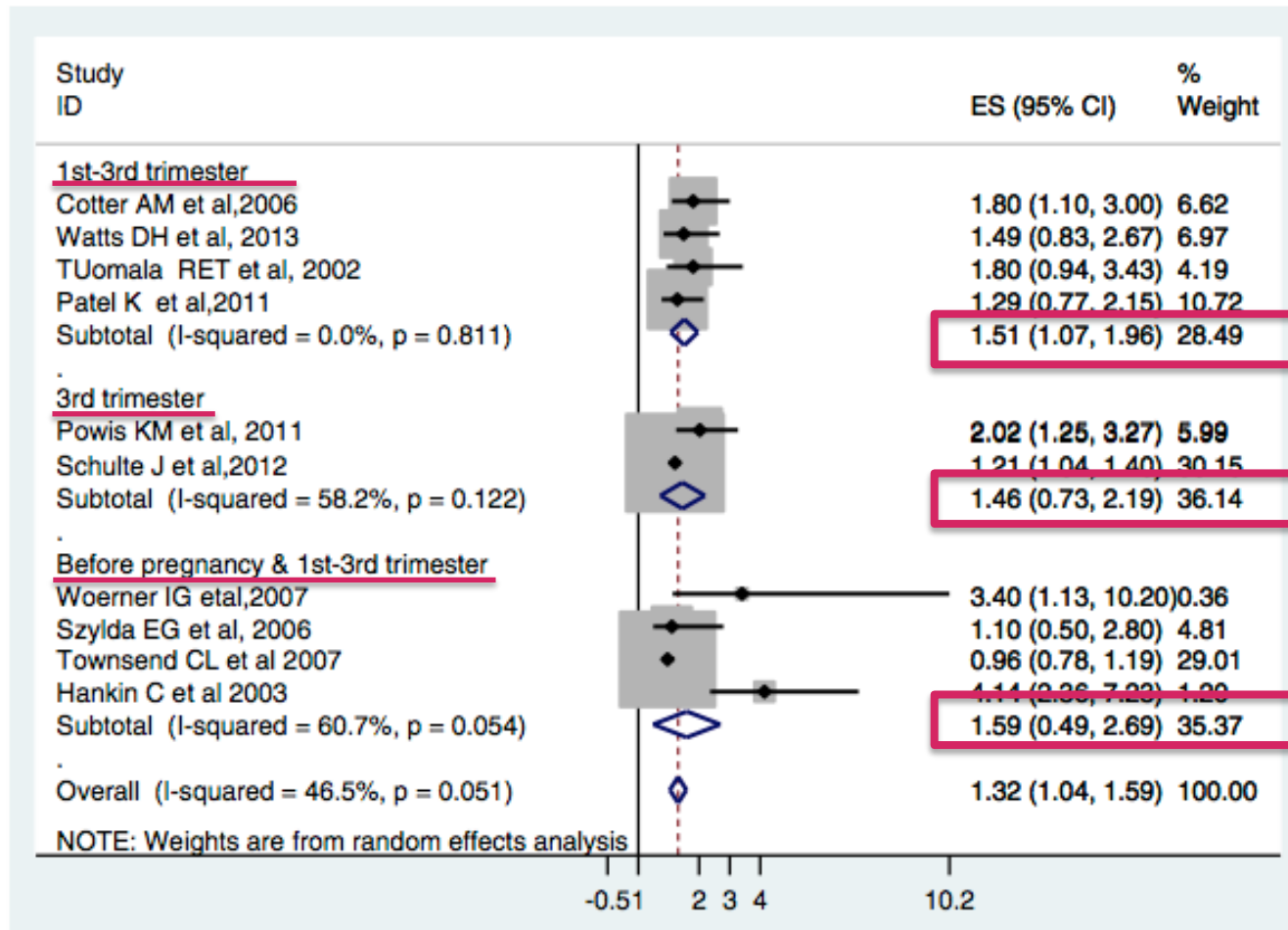


**Fig. 4** Forest plot of the 10 observational studies that quantitatively assessed the association between PI based ART and preterm birth. Size of the square is proportional to the precision of the study-specific effect estimates, and the bars indicate the corresponding 95 % CIs. The diamond is centered on the summary OR of the studies, and the width indicates the corresponding 95 % CI

# Resultados

- En los análisis de subgrupos:
  - Estudios en los que se inicio TAR entre el 1º y 3º trimestre (n=4),  
**OR agrupado 1.51 (IC 95% 1.07-1.9)**
  - Estudios en los que se inició TAR en el 3º trimestre (n=2),  
**OR agrupado 1.46 (IC 95% 0.73-2.1)**
  - Estudios en los que se inició TAR antes del embarazo y entre el 1º y 3º trimestre (n=4), **OR agrupado 1.59 (IC 95% 0.49-2.6)**

# Resultados



**Fig. 5** Forest plot of the 10 observational studies that quantitatively assessed the association between PI based ART and preterm birth by time of ART initiation during pregnancy

# Conclusión

- Este metanálisis concluye que el uso de TAR basado en IP en mujeres infectadas por VIH durante el embarazo se asocia de manera significativa al riesgo de parto prematuro (32%).
- Se debería evitar el uso de TAR basado en IP como tratamiento de primera línea durante el embarazo.

# Fortalezas

- Revisión sistemática bien realizada con búsqueda amplia de estudios publicados o no.
- Criterios preespecificados de selección y de calidad claros.
- Sólo se incluyeron estudios de calidad medio-alta y se realizó un análisis de heterogeneidad.
- Se realizó un análisis de sensibilidad para intentar controlar las posibles variables de confusión y se presentaron análisis separados para los estudios que se ajustaron para posibles factores de confusión importantes y los que no lo hicieron.



# Limitaciones

- Sólo se incluyen estudios en lengua no inglesa.
- No se realizó todo el esfuerzo posible en identificar estudios no publicados (búsqueda manual de resúmenes de congresos, reuniones científicas o contacto directo con investigadores).
- El análisis se basó en estimaciones procedente de estudios observacionales, vulnerables a variables de confusión no conocidas.