

**RESUMEN DE LOS CAMBIOS
INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO COMPLETO DE:**

IMPAACT P1026s

**Propiedades farmacocinéticas de los medicamentos antirretrovirales durante el embarazo y
posparto**

(DAIDS N° de identificación del documento 10040)

IND # 64,535 – Titular: NIAID

EL PROTOCOLO MODIFICADO SE IDENTIFICA COMO:

Versión 9.0, de 22 de septiembre de 2014

Información/Instrucciones de la División del SIDA para los centros participantes en el estudio

La información que contiene este protocolo modificado afecta al estudio del IMPAACT P1026s y debe entregarse a los Comités de Revisión Institucional o Comités de Ética (CRI/CE) de los centros lo antes posible, para su revisión y aprobación. Esta modificación afecta a los modelos de consentimiento informado del estudio (MCI). Todos los centros que participan en el estudio deben preparar MCI actualizados y obtener la aprobación del CRI/CE para dichos modelos actualizados. También se debe obtener la aprobación de otros organismos reguladores locales si ello resulta aplicable de acuerdo a las políticas y procedimientos de los organismos reguladores. Todos los requisitos de los CRI/CE y organismos reguladores deben cumplirse.

Una vez obtenida la aprobación del CRI/CE y de cualquier otro organismo regulador aplicable, todos los centros participantes deberían comenzar a implementar inmediatamente este protocolo modificado y utilizar los MCI actualizados. Después de obtenerse todas las aprobaciones necesarias, deberían utilizarse los MCI actualizados para todos los participantes nuevos. Además, los participantes inscritos anteriormente, en su siguiente visita como parte del estudio, deberán firmar de nuevo su consentimiento informado utilizando los MCI actualizados, a menos que se disponga otra cosa por parte del CRI/CE.

Todos los centros participantes en el estudio deberán entregar un paquete de inscripción de la modificación a la Oficina de Registro de Protocolos de la DAIDS (DAIDS PRO, *Protocol Registration Office*); sin embargo, no se requiere la aprobación de la DAIDS PRO antes de implementar la modificación del protocolo.

Este Resumen de los Cambios, la Versión 9.0 del protocolo, los correspondientes MCI específicos de los centros participantes, y toda la correspondencia relacionada de los CRI/CE y organismos reguladores, deberían mantenerse en los archivos esenciales de IMPAACT P1026s de cada centro participante.

Resumen de las revisiones y fundamentos

Esta modificación del protocolo añade grupos de estudio adicionales para medicamentos antirretrovirales recientemente aprobados o a punto de ser aprobados, que probablemente se van a empezar a utilizar durante el embarazo; añade grupos adicionales para estudiar la interacción de los medicamentos ARV con los anticonceptivos hormonales; cierra grupos que ya tienen el máximo número de participantes inscritos; cierra grupos en los que no ha habido muchas inscripciones de participantes recientemente; añade las muestras para farmacocinética (FC) de lavado del fármaco en los bebés; elimina referencias a procedimientos para sujetos co-inscritos en P1025; incorpora los anteriores Memos de Aclaración de Información y Cartas de Modificación del protocolo; e incluye otras pequeñas actualizaciones, correcciones y aclaraciones. Los cambios y sus fundamentos se resumen brevemente a continuación, generalmente en el orden de aparición en el protocolo.

- A lo largo de todo el protocolo, se actualizó el número de versión a la Versión 9.0 y la fecha de la versión se actualizó a 22 de septiembre de 2014.
- Se actualizaron el equipo del protocolo y las listas de investigadores para reflejar la membresía actual y los datos de contacto; también se actualizó el glosario.
- Los antecedentes, fundamentos y referencias correspondientes se actualizaron para eliminar la información relativa a medicamentos estudiados en grupos que se cerraron, añadir información relativa a los medicamentos incluidos en los nuevos grupos de estudio, y añadir información relativa a las muestras para FC de lavado del fármaco en los bebés. Secciones 1.1, 1.31, 1.33, 1.35, 1.5, 1.7 y 1.8.
- Debido al cierre de IMPAACT P1025 y al hecho de que no quedan sujetos co-inscritos en P1025 a los que se haga seguimiento en P1026, todas las referencias a P1025 han sido eliminadas del protocolo. Las secciones y apéndices del protocolo se han vuelto a enumerar en consecuencia.
- El desarrollo de una combinación segura y efectiva de regímenes antirretrovirales para su uso en recién nacidos poco después del nacimiento ha adquirido importancia creciente a medida que el diagnóstico temprano de la infección neonatal por el VIH se ha hecho rutinaria. El primer paso para desarrollar regímenes de combinación de antirretrovirales seguros y efectivos para recién nacidos es describir la cinética de la eliminación o lavado de medicamentos adquiridos a través de la placenta. Ahora, los bebés de mujeres inscritas en P1026s durante el embarazo también están inscritos y se les hace el seguimiento en el estudio. Esta modificación añade muestras de estos bebés en cuatro momentos específicos desde el nacimiento hasta los nueve días de vida para la caracterización de la cinética de lavado de antirretrovirales. Para incorporar este elemento añadido se actualizaron las secciones del protocolo como sigue:
 - En el Esquema y en la Sección 2.26 se añadió un objetivo secundario.
 - El objetivo secundario número 4 del Esquema y la Sección 2.24 se modificaron para incluir la genotipificación de los bebés participantes en las muestras para FC de lavado del fármaco.

- En la Sección 3.0 se modificaron los párrafos 1 y 3 para añadir las muestras para FC de lavado del fármaco en los bebés.
 - Se añadió la Sección 3.13 para aclarar el momento de inscripción del bebé y para referenciar los criterios y procedimientos para los bebés que participan en las muestras para FC de lavado del fármaco.
 - Se añadió la Sección 3.5 para especificar el momento de la obtención de las muestras y las instrucciones para el almacenamiento/procesamiento de las muestras.
 - Se añadió la Sección 4.3 para especificar los criterios para la inscripción de los bebés.
 - Se añadió la Sección 4.4 para especificar los criterios relativos la obtención de las muestras para FC de lavado del fármaco de los bebés inscritos.
 - La sección 8.1, 8.22, 8.41, 8.42 y 8.6 se modificaron para analizar la inscripción acumulada y el análisis de los datos de las muestras para FC de lavado del fármaco en los bebés.
 - Las secciones 9.1, 9.243, 9.3, 9.323, y 9.326 se modificaron para describir el análisis de las muestras FC de los bebés.
 - El Apéndice II se modificó para incluir los momentos de obtención de las muestras y sus volúmenes para las muestras de FC de lavado del fármaco y la farmacogenética.
- Se han realizado los siguientes cambios a los grupos del estudio:
 - Se añadieron tres nuevos grupos durante el embarazo- elvitegravir/cobicistat, dolutegravir, tenofovir alafenamide fumarate (TAF).
 - Se añadieron dos nuevos grupos de posparto- efavirenz (EFV) más anticonceptivos orales y EFV más anticonceptivos implantados internamente.
 - Se cerraron dos grupos del embarazo por motivos de futilidad- tipranavir/ritonavir y didanosina de liberación retardada (Videx ®EC).
 - Se cerró la inscripción a nuevos participantes en tres grupos del embarazo- nelfinavir, maraviroc y rilpivirina. Sin embargo, el seguimiento de los participantes en los grupos de maraviroc y rilpivirina continuará bajo la v9.0. (Los participantes en el grupo de nelfinavir ya han completado su seguimiento).
 - Se cerraron dos grupos de posparto que habían alcanzado el número máximo de inscripciones- lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) más anticonceptivos orales, y LPV/RTV mas anticonceptivos implantados internamente.
 - La Sección 1.3 se actualizó para incluir los fundamentos del cierre de grupos de estudio de la versión 8.0.
 - El Esquema y las Secciones 4.111 y 4.114 se actualizaron para eliminar grupos cerrados o de inscripción completa y para añadir nuevos grupos.
 - El Esquema y la Sección 2.13 se actualizaron para reflejar el cierre de los grupos de LPV/RTV más anticonceptivos en el posparto y la adición de los grupos de EFV más anticonceptivos en el posparto.
 - En el Esquema (sección población), Sección 3.0, 4.111, y 4.3, y Apéndice IA (nota de pie de página 17) se añadió una nota indicando que los participantes inscritos bajo la v8.0 en grupos que no continúan bajo la v9.0 y que no hubieran realizado su última visita cuando el centro

- participante haga la conversión a la v9.0, firmarán el consentimiento informado de la v9.0 y se someterán a todos los procedimientos que se especifican en la v9.0.
- Se añadieron las Secciones 3.11 y 3.12 para aclarar el momento de la inscripción de la madre durante el embarazo y en el posparto, respectivamente.
 - Se actualiza la Sección 3.22, Muestras para FC de anticonceptivos hormonales, para reflejar el cierre de los grupos LPV/RTV más anticonceptivos en el posparto y la adición de los grupos EFV más anticonceptivos en el posparto.
 - Se ha actualizado el APENDICE III, Programa materno de obtención intensiva de muestras para FC para medicamentos antirretrovirales, tratamiento para la tuberculosis y anticonceptivos hormonales, eliminando los regímenes para los grupos que se han cerrado e incorporando los regímenes para los nuevos grupos que se han añadido.
 - Se ha actualizado el APENDICE IV, Recomendaciones para la dieta relacionadas con los medicamentos antirretrovirales, medicamentos para la tuberculosis y anticonceptivos hormonales.
 - Se ha actualizado el APENDICE V, Parámetros FC diana maternos, para eliminar los grupos cerrados y añadir grupos nuevos.
- En la Sección 3.0, párrafo 1º y criterio de inclusión 4.17, el límite máximo de inscripción para las mujeres que se inscriben antes del parto se ha modificado, pasando de 34 6/7 semanas a 37 6/7 semanas. Además en los Apéndices IA, IB y IC el periodo para la visita del tercer trimestre se ha modificado, pasando de 30-37 semanas a 30-38 semanas.
 - El periodo de inscripción de los bebés se ha aclarado, indicando que los bebés de las madres inscritas durante el embarazo tienen que ser inscritos, mientras están en el útero, inmediatamente después de la inscripción de la madre. Se añaden la Sección 3.13 y una nota después del criterio de inclusión materna 4.113.
 - Se ha corregido el criterio de inclusión 4.114, punto 1º para indicar que el régimen de medicamentos debe consistir en atazanavir/ritonavir/tenofovir 300/100/300 mg q.d. en el posparto e inicio de anticonceptivos orales (hormonales) combinados cuya formulación incluye 30-35 µg de etinil estradiol, para que sea consistente a lo largo de todo el protocolo.
 - Se actualiza la Sección 4.15 para reflejar la versión más reciente de la definición de infección por el VIH-1 que utiliza IMPAACT para la inclusión en los ensayos clínicos de IMPAACT.
 - El requisito de que solo se utilicen formulaciones innovadoras (es decir de marca registrada o no genérica) de ARV, medicamentos para la TB y anticonceptivos se ha modificado, permitiéndose las formulaciones genéricas con la aprobación del equipo del protocolo. Se añade el criterio de inclusión 4.13 y el texto de la Sección 5.0 se ha actualizado y se ha movido a la nueva sección añadida 4.7.

- Se ha actualizado la Sección 5.1, Monitorización de la toxicidad, para eliminar grupos cerrados y añadir grupos nuevos.
- Se actualizó la Sección 5.3, Criterios para la discontinuación, para reflejar la participación de bebés.
- Se actualizaron las referencias al Manual para comunicación expeditiva de acontecimientos adversos de DAIDS (conocido como *DAIDS EAE Reporting Manual*), de enero de 2010 y la Tabla de DAIDS de calificación del grado de severidad de los acontecimientos adversos en adultos y niños para reflejar las versiones actualizadas, Secciones 6.1 y 6.3.
- Se ha actualizado la Sección 6.2, párrafo 1º para aclarar que los requisitos de presentación de informes se refieren tanto a las madres como a los bebés. Esto no supone un cambio respecto a la v 8.0
- Se ha modificado la Sección 6.2 para indicar que la bilirrubina de grado 3 total o indirecta en madres que toman atazanavir no requiere notificación en forma expeditiva.
- Se ha revisado la lista de medicamentos no permitidos de la Sección 7.0 para reflejar los regímenes de medicamentos bajo estudio en la actualidad.
- Se actualizaron el Esquema, las Secciones 3.0 y 8.42 para proyectar el número de inscripciones maternas e infantiles esperadas bajo la Versión 9.0.
- Se modificó la Sección 9.31, Análisis de laboratorio y notificación de los mismos, para permitir que laboratorios farmacológicos adicionales procesen las muestras de plasma, incluyendo el Laboratorio Farmacológico de la Universidad de Cape Town.
- El periodo para la visita inicial de obtención de muestras para FC de mujeres inscritas durante el embarazo y en el posparto se ha ampliado, comprendiendo desde 72 horas antes hasta 5 días después de la inscripción del sujeto, con la finalidad de aliviar los retos operativos asociados con la obtención de especímenes: Sección 3.11, Apéndice IA- nota de pie de página n. 9, Apéndice IB- nota de pie de página n. 8, Apéndice IC- nota de pie de página n. 6 y Apéndice ID- nota de pie de página n. 12.
- El periodo para la visita materna del parto ha sido definida como +/- 4 días desde la fecha del parto, considerándose el día del parto como día 0 -Apéndice IA- nota de pie de página n. 15, IB- nota de pie de página n. 14 y IC- nota de pie de página n. 9.
- El periodo para la visita materna del 3er trimestre se ha modificado, pasando de 30-37 semanas a 30-38 semanas. – Apéndice IA, IB y IC.

- Se ha añadido documentación sobre la infección por el VIH a los Apéndices IA, IB y ID- tabla y nota de pie de página n. 1 de cada Apéndice. Esto permite realizar las pruebas del VIH que se especifican en el protocolo, para confirmar la infección por el VIH cuando no está disponible en el historial médico de una participante la documentación que especifica el protocolo sobre los resultados de las pruebas del VIH.
- Se ha añadido un indicador X a la columna de la visita de la semana 30-38 para la genotipificación en los Apéndices IA y IB, con la finalidad de aclarar que esta muestra se recoge una vez durante la primera evaluación para FC, que puede ocurrir después de la inscripción bien en las semanas 20-26 o en las semanas 30-38.
- El periodo para la visita infantil del nacimiento se ha delimitado desde el nacimiento hasta los 3 días de vida, considerándose el día del nacimiento como día 0 – Apéndice II- nota de pie de página n. 8.
- El estado de la alimentación infantil y los trastornos mitocondriales han sido añadidos como parte de la extracción de información de la historia clínica en el nacimiento y en todas las visitas de seguimiento, Apéndice II.
- Se han añadido las muestras farmacogenéticas para la genotipificación al ingreso en el Apéndice IC –tabla y nota de pie de página n. 8.
- Se han aclarado el momento y las instrucciones para la detección de la diabetes, indicándose que las pruebas deben realizarse una vez mientras se toma una dosis incrementada de DRV o LPV/r, entre la semana 24 de gestación y el parto. Se ha añadido una X como indicador en la columna de la visita entre la semana 30 y el parto.
- Se ha añadido el estado infantil de infección por el VIH a la tabla del Apéndice II en todos los momentos. Esto no supone un cambio en las evaluaciones respecto a la V8.0.
- Se han actualizado los volúmenes de sangre en los Apéndices IA, IB, IC, ID y II.
- Se actualizó la Tabla A, Guías para el uso del programa de evaluaciones (Apéndices IA hasta ID) y Modelos de consentimiento informado (Apéndices VI-A hasta VI-D) para reflejar la eliminación de apéndices y su nueva enumeración.
- Se han incorporado las aclaraciones y modificaciones de todos los anteriores Memos de Aclaración de Información y Cartas de Modificación del protocolo.
- Se incorporaron por todo el protocolo otras pequeñas correcciones y aclaraciones.

Modificaciones a los Modelos de consentimiento informado

A continuación se muestran las modificaciones a los modelos de consentimiento informado. El texto nuevo se indica en negrita.

Apéndice VI-A:

INTRODUCCIÓN

Usted y su bebé han sido invitados a participar en el estudio de investigación mencionado arriba porque usted está infectada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), el virus que causa el SIDA, está embarazada y está tomando uno o más de los siguientes medicamentos para el VIH durante su embarazo: darunavir/ritonavir dos veces al día, efavirenz, etravirina, maraviroc, rilpivirina, **elvitegravir/cobicistat, dolutegravir, tenofovir alafenamide fumarate (TAF)**, lopinavir/ritonavir (Centros de África únicamente)

¿PARA QUÉ SE LLEVA A CABO ESTE ESTUDIO? Párrafo 1º, últimas dos frases

También estudiaremos cuán bien los medicamentos llegan a las secreciones vaginales, donde pueden ayudar a mantener en bajos **niveles** la cantidad de VIH en la vagina. La cantidad de medicamento en la sangre del cordón umbilical del bebé se comparará con la cantidad de medicamento que usted tiene en su sangre en el momento del parto. **También veremos qué cantidad del medicamento para el VIH que usted tomó le está llegando al bebé y cuan seguros son estos medicamentos para usted y para su bebé.**

Durante el embarazo

- Antes de que se inscriba, deberá venir a la clínica para que se compruebe si usted es elegible para el estudio. Podrá hacerlo como parte de la primera visita del estudio cuando esté en la semana 20-26 del embarazo o en la semana 30-**38** del embarazo, de modo que no será necesaria una visita aparte. **Es posible que le hagamos la prueba del VIH para confirmar su estado de infección.** En cada visita, se obtendrá una historia clínica, le harán un examen físico y unos análisis de sangre. También se le extraerá sangre para examinar cuán bien su organismo es capaz de combatir la infección y examinar la cantidad de VIH en su sangre. Para estas pruebas se le extraerá un total de 13-**16** ml (2½ - **algo más de 3** cucharaditas).
- Medición de la cantidad de medicamento para el VIH presente en la sangre, 2º párrafo

Si ingresa al estudio cuando esté en la semana 20-26 del embarazo, se obtendrán muestras repetidas de sangre para medir la cantidad de medicamento para el VIH en su sangre. Estas muestras de sangre se repetirán cuando esté en la semana 30-**38** del embarazo. Se le colocará un catéter de plástico pequeño (tubo blando) en una vena durante un período de tiempo prolongado, para que podamos extraer sangre varias veces sin tener que pincharla repetidamente con la aguja. El catéter quedará puesto hasta que se hayan extraído todas las muestras de sangre. Según los medicamentos que esté tomando y la hora a que los tome usualmente, se extraerán 7 muestras de sangre en un período de

12 horas, u 8 muestras de sangre en un período de 24 horas. Para estas pruebas se le extraerá una cantidad total de 28-35ml de sangre (aproximadamente 5½ a 7 cucharaditas).

- Prueba genética

Parte de la sangre que se le extraiga para otras pruebas se usará para realizar una prueba genética. **Además, si usted da su consentimiento, entre el nacimiento y los 9 días siguientes, se extraerá una gota de sangre de su bebé para realizar las pruebas genéticas de su bebé.** Esta prueba se lleva a cabo para ver si existen diferencias en genes específicos que puedan afectar a los niveles de ciertos medicamentos. En algunas personas los medicamentos se desintegran de manera diferente según su ADN y esto puede cambiar los niveles de los medicamentos en su cuerpo. Usted puede decidir que no quiere que se realice esta prueba de su ADN **o el de su bebé** en este o en otro momento, poniéndose en contacto con su personal médico durante el estudio. Todavía puede participar en este estudio aunque tome esa decisión. Esta prueba se realizará más adelante en el estudio, por lo que usted no recibirá los resultados de esta prueba. Por favor lea con cuidado la siguiente declaración y a continuación escriba sus iniciales en el espacio correspondiente:

Estoy de acuerdo con que se realice la prueba de mi ADN.

Sí _____ No _____ Iniciales _____ Fecha _____

Estoy de acuerdo con que se realice la prueba del ADN de mi bebé.

Sí _____ No _____ Iniciales _____ Fecha _____

- Pruebas adicionales del estudio si usted está tomando darunavir/ritonavir dos veces al día o lopinavir/ritonavir (centros de África solamente), párrafo 1º, 3ª frase

Si su médico de cabecera no le hizo una prueba para evaluar la diabetes gestacional como parte del tratamiento estándar, **entre las 24 semanas de embarazo y el parto** se le extraerá una cierta cantidad de sangre después de una bebida azucarada para comprobar el nivel de glucosa (azúcar en sangre) en la sangre.

Después del parto, párrafo 1º, 1ª frase

Si está tomando efavirenz, etravirina, maraviroc, rilpivirina, **elvitegravir/cobicistat, dolutegravir, o tenofovir alafenamide fumarate (TAF)**, la verán en la clínica 6-12 semanas y 24 semanas después del parto de su bebé.

Visitas del estudio para el bebé

Después de que nazca, el bebé será examinado 3 veces durante el estudio: **desde el nacimiento hasta 3 días después, 5-9 días después del nacimiento** y a los 6 meses de edad. Durante estas visitas, se medirá el peso y longitud del bebé, y se registrará información sobre la salud del bebé a partir de los registros médicos del bebé. **Si es posible, se obtendrán muestras de sangre de su**

bebé para determinar qué cantidad de la medicación que usted tomó durante el embarazo le llegó a su bebé y cuánto tiempo tarda en eliminarse. Se tomarán muestras de sangre de su bebé en tres momentos puntuales entre el nacimiento y los tres días siguientes y una cuarta muestra se obtendrá entre los días 5 y 9 después del nacimiento. Para cada muestra se extraerá aproximadamente 1 ml o menos de ¼ de cucharadita (*centros: añadir localmente la descripción relevante del volumen de sangre*) de sangre. La cantidad total de sangre que se extraerá para estas pruebas será alrededor de 3-4 ml, aproximadamente 1 cucharadita (*centros: añadir localmente la descripción relevante del volumen de sangre*).

Cada visita de su bebé para el estudio durará aproximadamente [*centros: añadir la información local sobre el tiempo para las visitas del estudio*].

¿POR QUÉ PODRÍA EL MÉDICO RETIRARME/RETIRAR A MI BEBÉ DEL ESTUDIO ANTICIPADAMENTE?

El médico podría tener que retirarla a usted y a su bebé del estudio anticipadamente, sin su permiso, si:

Riesgos relacionados con la extracción de sangre

La extracción de sangre puede producir desmayo o mareo o alguna molestia. Otros riesgos incluyen hemorragia o formación de hematomas en el lugar de entrada de la aguja al cuerpo. Se podría formar un coágulo pequeño donde la aguja entra al cuerpo, o la piel que rodea a ese lugar podría hincharse. Existe también un pequeño riesgo de una infección menor en el sitio de extracción de sangre. **La extracción de sangre de su bebé también puede hacerse pinchando su talón. El punzamiento del talón puede causar alguna molestia, hemorragia o hematoma en el sitio donde se ha punzado el talón. Existe un pequeño riesgo de infección en el sitio donde se ha punzado el talón.**

¿HABRÁ CONFIDENCIALIDAD?, 2º párrafo

[Para los centros de EE.UU.]

Las personas que pueden revisar sus registros o los de su bebé incluyen: la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de EE.UU., el CRI o Comité de Ética del centro, otros organismos nacionales de regulación, los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, *National Institutes of Health*), **la Oficina para la Protección de los Sujetos de Investigación Humanos (OHRP, *Office for Human Research Protection*)**, el personal del estudio y los monitores del estudio. Las publicaciones que pudieran hacerse de los resultados de este estudio no usarán su nombre ni el nombre de su bebé ni los identificarán personalmente.

Apéndice VI-B:

¿PARA QUÉ QUE SE LLEVA A CABO ESTE ESTUDIO?

No se conoce cuál es la cantidad correcta de medicamentos para la tuberculosis necesarios durante el embarazo para tratar la infección de tuberculosis. Cuando los medicamentos para la tuberculosis se toman junto con los medicamentos para el VIH efavirenz, lopinavir/ritonavir y nevirapina, los medicamentos para la tuberculosis pueden reducir la cantidad de medicamentos

para el VIH en la sangre, de manera que se desconocen las dosis correctas de los medicamentos para el VIH necesarias para proteger a su bebé de la infección por VIH y que sean seguras para usted y su bebé. En este estudio, **mediremos** los niveles de medicamentos para la tuberculosis y de estos medicamentos para el VIH **en mujeres embarazadas infectadas por el VIH.**

Compararemos los niveles de medicamentos para la tuberculosis con los niveles de los mismos medicamentos en mujeres embarazadas no infectadas por el VIH. También compararemos los niveles de medicamentos para el VIH con los niveles de los mismos medicamentos para el VIH que reciben adultos que no tienen un embarazo ni tuberculosis.

Si vemos que los niveles de medicamentos para el VIH en su sangre son muy bajos, es posible que recomendemos una nueva dosis que no está todavía aprobada por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA, *Food and Drug Administration*). También estudiaremos cuán bien los medicamentos llegan a las secreciones vaginales, donde pueden ayudar a mantener en bajos niveles la cantidad de VIH en la vagina. La cantidad de medicamento que se encuentre en la sangre del cordón umbilical del bebé se comparará con la cantidad de medicamento que usted tiene en su sangre en el momento del parto. También estudiaremos cuanta cantidad de los medicamentos que usted tomó están llegando al bebé y **cuán seguros son estos medicamentos para usted y para su bebé.**

Durante el embarazo

- Antes de que se inscriba, deberá venir a la clínica para que se compruebe si usted es elegible para el estudio. Podrá hacerlo como parte de la primera visita del estudio cuando esté en la semana 20-26 del embarazo o en la semana 30-38 del embarazo, de modo que no será necesaria una visita aparte. **Es posible que le hagamos la prueba del VIH para confirmar su estado de infección.** En cada una de estas visitas, se obtendrá una historia clínica, le harán un examen físico y análisis de sangre de rutina. También se le extraerá sangre para examinar cuán bien su organismo es capaz de combatir la infección y examinar la cantidad de VIH en su sangre. Para estas pruebas se le extraerá un total de 13-16 ml (algo más de 3 cucharaditas).
- Medición de la cantidad de medicamento para el VIH y medicamentos para la tuberculosis presentes en la sangre
Si ingresa al estudio cuando esté en la semana 20-26 del embarazo, se obtendrán muestras repetidas de sangre para medir la cantidad de medicamento para el VIH y medicamentos para la tuberculosis en su sangre. Estas muestras de sangre se repetirán cuando esté en la semana 30-38 del embarazo. Se le colocará un catéter de plástico pequeño (tubo blando) en una vena durante un período de tiempo prolongado, para que podamos extraer sangre varias veces sin tener que pincharla repetidamente con la aguja. El catéter quedará puesto hasta que se hayan extraído todas las muestras de sangre. Según los medicamentos que esté tomando y la hora a que los tome usualmente, se extraerán 7 muestras de sangre en un período de 12 horas, u 8 muestras de sangre en un período de 24 horas. Para estas pruebas se le extraerá una cantidad total de 31-35 ml de sangre (**unas 7** cucharaditas).
- Prueba genética
Parte de la sangre que se le extraiga para otras pruebas se usará para realizar una prueba

genética. **Además, si usted da su consentimiento, entre el nacimiento y los 9 días siguientes, se extraerá una gota de sangre de su bebé para realizar las pruebas genéticas de su bebé.** Esta prueba se lleva a cabo para ver si existen diferencias en genes específicos que puedan afectar a los niveles de ciertos medicamentos. En algunas personas los medicamentos se desintegran de manera diferente según su ADN y esto puede cambiar los niveles de los medicamentos en su cuerpo. Usted puede decidir que no quiere que se realice esta prueba de su ADN **o el de su bebé** en este o en otro momento, poniéndose en contacto con su personal médico durante el estudio. Todavía puede participar en este estudio aunque tome esa decisión. Esta prueba se realizará más adelante en el estudio, por lo que usted no recibirá los resultados de esta prueba. Por favor lea con cuidado la siguiente declaración y a continuación escriba sus iniciales en el espacio correspondiente:

Estoy de acuerdo con que se realice la prueba de mi ADN.

Sí _____ No _____ Iniciales _____ Fecha _____

Estoy de acuerdo con que se realice la prueba del ADN de mi bebé.

Sí _____ No _____ Iniciales _____ Fecha _____

- Pruebas adicionales del estudio si usted está tomando lopinavir/ritonavir , párrafo 1º, 3ª frase

Si su médico de cabecera no le hizo una prueba para evaluar la diabetes gestacional como parte del tratamiento estándar, **entre las 24 semanas de embarazo y el parto** se le extraerá una cierta cantidad de sangre después de una bebida azucarada para comprobar el nivel de glucosa (azúcar en sangre) en la sangre.

Después del parto, 4ª frase

La cantidad total de sangre que se extraerá para estas pruebas será de **13-48 ml (entre 3 y 10** cucharaditas), según las pruebas que se realicen. En la visita de la semana 24 después del parto, le harán una historia clínica, un examen físico y unos análisis de sangre de rutina. También se le extraerá sangre para examinar cuán bien su organismo es capaz de combatir la infección y examinar la cantidad de VIH en su sangre. Para estas pruebas se le extraerá un total de 13 ml (**algo más de 2** cucharaditas).

Visitas del estudio para el bebé

Después de que nazca, el bebé será examinado 3 veces durante el estudio: **desde el nacimiento hasta 3** días después del nacimiento, **5-9** días después del nacimiento y a los 6 meses de edad. Durante estas visitas, se medirá el peso y longitud del bebé, y se registrará información sobre la salud del bebé a partir de los registros médicos del bebé. **Si es posible, se obtendrán muestras de sangre de su bebé para determinar cuanta cantidad de la medicación que usted tomó durante el embarazo le llegó a su bebé, se tomarán muestras de sangre de su bebé en tres momentos puntuales entre el nacimiento y los tres días siguientes y una cuarta muestra se obtendrá entre los días 5 y 9 después del nacimiento. Para cada muestra se extraerá**

aproximadamente 1 ml o menos de ¼ de cucharadita (centros: añadir la descripción local relevante del volumen de sangre) de sangre. La cantidad total de sangre que se extraerá para estas pruebas será alrededor de 3-4 ml, aproximadamente 1 cucharadita (centros: añadir la descripción local relevante del volumen de sangre).

Cada visita de su bebé para el estudio durará aproximadamente [centros: añadir la información local sobre el tiempo para las visitas del estudio].

¿POR QUÉ PODRÍA EL MÉDICO RETIRARME/RETIRAR A MI BEBÉ DEL ESTUDIO ANTICIPADAMENTE?

El médico del estudio podría tener que retirarla a usted **y a su bebé** del estudio anticipadamente, sin su permiso, si:

Riesgos relacionados con la extracción de sangre

La extracción de sangre puede producir desmayo o mareo o alguna molestia. Otros riesgos incluyen hemorragia o formación de hematomas en el lugar de entrada de la aguja al cuerpo. Se podría formar un coágulo pequeño donde la aguja entra al cuerpo, o la piel que rodea a ese lugar podría hincharse. Existe también un pequeño riesgo de una infección menor en el sitio de extracción de sangre. **La extracción de sangre de su bebé también puede hacerse pinchando su talón. El punzamiento del talón puede causar alguna molestia, hemorragia o hematoma en el sitio donde se ha punzado el talón. Existe un pequeño riesgo de infección en el sitio donde se ha punzado el talón.**

¿HABRÁ CONFIDENCIALIDAD?, después de centros de EE.UU.

[Para centros fuera de EE.UU.]

Se hará todo lo posible para mantener la confidencialidad de su información personal y la de su bebé. No podemos garantizar un grado absoluto de confidencialidad. La información personal suya o de su bebé puede ser divulgada a terceros si así lo exige la ley. Las publicaciones que pudieran hacerse de los resultados de este estudio no usarán su nombre ni el nombre de su bebé ni los identificarán personalmente.

Sus registros o los de su bebé pueden ser revisados por el ministerio de salud pública de su país, la FDA, la Oficina para la Protección de los Sujetos de Investigación Humanos (OHRP, *Office of Human Research Protections*), el NIH, el CRI de (*inserte el nombre del centro*), el Comité de Ética (CE), el personal del estudio y los monitores del estudio.

Apéndice VI-C

¿PARA QUÉ SE LLEVA A CABO ESTE ESTUDIO?

No se conoce cuál es la cantidad correcta de medicamentos para la tuberculosis necesarios durante el embarazo para tratar la infección de tuberculosis. En este estudio, **mediremos los niveles de medicamentos para la tuberculosis en la sangre de mujeres embarazadas y en el posparto. También estudiaremos cuán seguros son estos medicamentos para usted y para su bebé.**

Durante el embarazo

Antes de que se inscriba, deberá venir a la clínica para que se compruebe si usted es elegible para el estudio. Podrá hacerlo como parte de la primera visita del estudio cuando esté en la semana 20-26 del embarazo o en la semana 30-38 del embarazo, de modo que no será necesaria una visita aparte. En cada una de estas visitas, se obtendrá una historia clínica, le harán un examen físico y análisis de sangre de rutina. Se le entregarán los resultados de estos análisis. En cada visita se le extraerán unos 6 ml (poco más de una cucharadita) de sangre.

- Medición de la cantidad de medicamento para la tuberculosis presente en su sangre

Si ingresa al estudio cuando está en la semana 20-26 del embarazo, se obtendrán muestras repetidas de sangre para medir la cantidad de medicamento para la tuberculosis en su sangre. Estas muestras de sangre se repetirán cuando esté en la semana 30-38 del embarazo. Se le colocará un catéter de plástico pequeño (tubo blando) en una vena durante un período de tiempo prolongado, para que podamos extraer sangre varias veces sin tener que pincharla repetidamente con la aguja. El catéter quedará puesto hasta que se hayan extraído todas las muestras de sangre. Se le extraerán (7) muestras de sangre en un período de 12 horas. Para estas pruebas se le extraerá una cantidad total de 17 ml de sangre (aproximadamente de 3½ cucharaditas) dependiendo del número de medicamentos para la tuberculosis que tome. Se le pedirá que informe las horas de sus dosis previas de medicamento(s) y que describa la hora y la cantidad de las dos comidas previas. Antes de repetir la extracción de estas muestras de sangre, el personal del estudio revisará junto con usted las recomendaciones para la dieta relacionadas con los medicamentos para la tuberculosis que está tomando. Los niveles de medicamentos para la tuberculosis y pruebas se harán en lotes más tarde en el estudio, de modo que ni usted ni su médico tendrán los resultados de estas pruebas.

Después del parto

La verán en la clínica 2-8 semanas y 24 semanas después del parto de su bebé. En la visita de la semana 2-8 después del parto, le harán una historia clínica, un examen físico y unos análisis de sangre de rutina. Se le entregarán los resultados de estos análisis. Si usted aún está tomando medicamentos para la tuberculosis, se repetirá la obtención de muestras de sangre para examinar la cantidad de medicamentos para la tuberculosis en su sangre tal como se hizo durante su embarazo. La cantidad total de sangre que se extraerá en esta visita es **6-23 ml (unas 2-5 cucharaditas)**, según las pruebas que se realicen. En la visita de la semana 24 después del parto, le harán una historia clínica, un examen físico y unos análisis de sangre de rutina. La cantidad total de sangre que se le extraerá para esta visita es 6 ml (un poco más de una cucharadita).

Visitas del estudio para el bebé

Después de que nazca, el bebé será examinado 3 veces durante el estudio: **desde el nacimiento hasta los 3 días** después del nacimiento, **5-9 días** después del nacimiento y a los 6 meses de edad.

Cada visita de su bebé para el estudio durará aproximadamente [centros: añadir la información local sobre el tiempo para las visitas del estudio].

Prueba genética

Parte de la sangre que se le extraiga para otras pruebas se usará para realizar una prueba genética. Además, si usted da su consentimiento, entre el nacimiento y los 9 días después, se extraerá una gota de sangre de su bebé para realizar las pruebas genéticas de su bebé. Esta prueba se lleva a cabo para ver si existen diferencias en genes específicos que puedan afectar a los niveles de ciertos medicamentos. En algunas personas los medicamentos se desintegran de manera diferente según su ADN y esto puede cambiar los niveles de los medicamentos en su cuerpo. Usted puede decidir que no quiere que se realice esta prueba de su ADN o el de su bebé en este o en otro momento, poniéndose en contacto con su personal médico durante el estudio. Todavía puede participar en este estudio aunque tome esa decisión. Esta prueba se realizará más adelante en el estudio, por lo que usted no recibirá los resultados de esta prueba. Por favor lea con cuidado la siguiente declaración y a continuación escriba sus iniciales en el espacio correspondiente:

Estoy de acuerdo con que se realice la prueba de mi ADN.

Sí _____ No _____ Iniciales _____ Fecha _____

Estoy de acuerdo con que se realice la prueba del ADN de mi bebé.

Sí _____ No _____ Iniciales _____ Fecha _____

Riesgos relacionados con la extracción de sangre

La extracción de sangre puede producir desmayo o mareo o alguna molestia. Otros riesgos incluyen hemorragia o formación de hematomas en el lugar de entrada de la aguja al cuerpo. Se podría formar un coágulo pequeño donde la aguja entra al cuerpo, o la piel que rodea a ese lugar podría hincharse. Existe también un pequeño riesgo de una infección menor en el sitio de extracción de sangre. **La extracción de sangre de su bebé también puede hacerse pinchando su talón. El punzamiento del talón puede causar alguna molestia, hemorragia o hematoma en el sitio donde se ha punzado el talón. Existe un pequeño riesgo de infección en el sitio donde se ha punzado el talón.**

¿HABRÁ CONFIDENCIALIDAD?, 2º párrafo

Centros de EE.UU.

Las personas que pueden revisar sus registros o los de su bebé incluyen: la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de EE.UU., el CRI de (inserte el nombre del centro), los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, *National Institutes of Health*), **la Oficina para la Protección de los Sujetos de Investigación Humanos (*Office for Human Research Protection*)** el personal del estudio y los monitores del estudio. Las publicaciones que pudieran hacerse de los resultados de este estudio no usarán su nombre ni el nombre de su bebé ni los identificarán personalmente.

Apéndice VI-D:

¿PARA QUÉ QUE SE LLEVA A CABO ESTE ESTUDIO?

Algunos medicamentos anti-VIH interactúan con los anticonceptivos hormonales, lo que puede potencialmente cambiar los niveles de esos anticonceptivos (incrementar la probabilidad de efectos secundarios o de embarazo) o cambiar los niveles de los medicamentos anti-VIH (aumentar los efectos secundarios o disminuir la actividad anti-VIH). Queremos estudiar si los anticonceptivos orales que contienen el agente estrogénico etinil estradiol o el implante anticonceptivo con etonogestrel tienen interacciones importantes con dos medicamentos comúnmente usados, **efavirenz** y atazanavir. Queremos estudiar los niveles de **efavirenz** o atazanavir presentes en su sangre antes de que comience con uno de los dos tipos de anticonceptivos hormonales. Posteriormente, volveremos a medir los niveles de estos medicamentos después de que haya estado recibiendo anticonceptivos durante varias semanas para ver si los niveles han cambiado. También mediremos los niveles de las hormonas en su sangre que provienen de los anticonceptivos y compararemos esos niveles con los de mujeres que utilizan el mismo anticonceptivo pero no toman medicamentos antirretrovirales. Podemos ver si las hormonas y los medicamentos antirretrovirales interactúan o no y ver si los anticonceptivos hormonales actúan también en mujeres que reciben **determinados medicamentos ARV**. **También estudiaremos cuán seguros son estos medicamentos para usted.**

De 2 a 12 semanas después del nacimiento de su bebé, párrafo 1º, 2ª frase

Antes de que se inscriba, deberá venir a la clínica para que se compruebe si usted es elegible para el estudio. Podrá hacerlo como parte de la primera visita del estudio, de modo que no será necesaria una visita aparte. **Es posible que le hagamos la prueba del VIH para confirmar su estado de infección.** Se le hará una historia clínica, un examen físico y análisis de sangre de rutina para ver si participar en el estudio es seguro para usted. También se le extraerá sangre para examinar cuán bien su organismo es capaz de combatir la infección y examinar la cantidad de VIH en su sangre. Para estas pruebas se le extraerá una cantidad total de **13-16 ml** de sangre (aproximadamente desde **2½ hasta algo más de 3 cucharaditas**). Se le entregarán los resultados de estos análisis. Se le pedirá que firme este formulario de consentimiento.

Si usted puede participar en este estudio, se repetirán los análisis de sangre para medir la cantidad de medicamentos VIH en su sangre. Se le colocará un catéter de plástico pequeño (tubo blando) en una vena durante un período de tiempo prolongado, para que podamos extraer sangre varias veces sin tener que pincharla repetidamente con la aguja. El catéter quedará puesto hasta que se hayan extraído todas las muestras de sangre. Según los medicamentos que esté tomando, se le extraerán 7 muestras de sangre en un período de 12 horas u 8 muestras de sangre en un período de 24 horas. Para estas pruebas se le extraerá una cantidad total de **17-19 ml** de sangre (**unas 4 cucharaditas**). Se le pedirá que informe las horas de sus dosis previas de medicamento(s) y que describa la hora y la cantidad de las dos comidas previas. Antes de repetir la extracción de estas muestras de sangre, el personal del estudio revisará junto con usted las recomendaciones para la dieta relacionadas con los medicamentos para el VIH que está tomando. Después de esta primera obtención de muestras, comenzará a tomar los anticonceptivos orales como le recetó su médico normal, o bien su médico le aplicará el implante de etonogestrel.

De 6 a 7 semanas después de haber comenzado con los anticonceptivos hormonales

Vendrá a la clínica 6-7 semanas después de haber comenzado con los anticonceptivos hormonales y se repetirán las mismas pruebas que se realizaron 2-12 semanas después del nacimiento de su bebé. **Le haremos preguntas sobre cuán bien le sientan sus medicamentos.** También se le hará una prueba de embarazo. Tomará sus medicamentos para el VIH a la misma hora que toma los anticonceptivos hormonales tres días antes de que se le vuelvan a extraer muestras de sangre y el día en que le extraigan repetidamente de muestras de sangre para examinar los niveles de hormonas en su sangre. Si está utilizando un implante de etonogestrel se le extraerán 4 ml (aproximadamente una cucharadita) de sangre. Si está usando anticonceptivos orales se le extraerán ocho (8) muestras de sangre (aproximadamente 3 cucharaditas) a lo largo de 24 horas. Para estas pruebas se le extraerá una cantidad total de **35-49** ml de sangre (aproximadamente **7 a 10** cucharaditas) dependiendo del método anticonceptivo que utilice. Estas pruebas se realizarán en lotes después del estudio, de modo que ni usted ni su médico obtendrán los resultados de las evaluaciones.

¿HABRÁ CONFIDENCIALIDAD?, 2º párrafo

Centros de EE.UU.

Las personas que pueden revisar sus registros son: la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de EE.UU., el CRI de (inserte el nombre del centro), los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, *National Institutes of Health*), **la Oficina para la Protección de los Sujetos de Investigación Humanos (*Office for Human Research Protection*)**, el personal del estudio y los monitores del estudio. Las publicaciones que pudieran hacerse de los resultados de este estudio no usarán su nombre ni la identificarán personalmente.