



VIH y embarazo

Rosa Bravo Jover
Medicina Interna. HGU Eida

13/2/13

Caso clínico.

Antecedentes personales - familiares

- Mujer de 24 años
- No RAM. No IQ. No antecedentes médicos de interés
- No hábitos tóxicos
- G – A – RNV (3 – 1 - 1)
- Marroquí. Reside en España desde Septiembre 2011.
Casada. Marido refiere relaciones sexuales de riesgo hasta 2009
- AF: abuelo paterno: SIDA
- Tto: Ferbisol

Caso clínico. Enfermedad actual

- Remitida desde Ginecología de forma urgente. Gestante 24 semanas con serología + para VIH
- Asintomática

Caso clínico. Exploracion física

- BEG. TA 120/60.
- CyC: no adenopatias
- AC: rítmica a 60 lpm, soplo sistolico III/VI polifocal
- AP: mvc
- ABD: anodino
- EEII: no edemas no signos TVP

Caso clínico.

Exploraciones complementarias

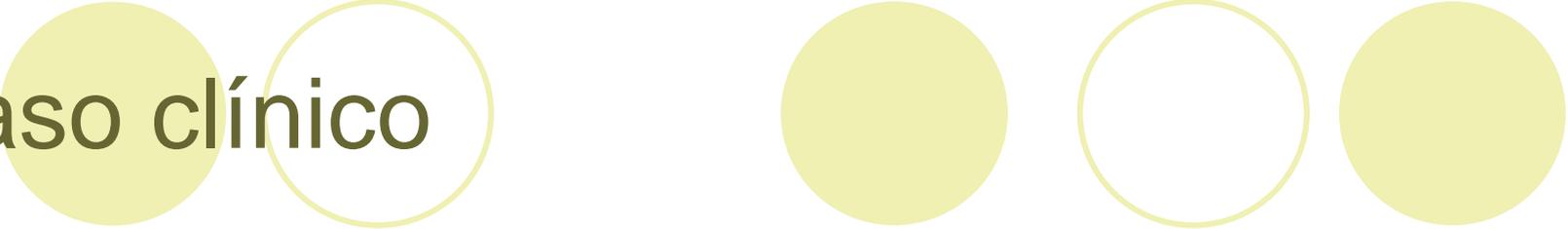
- AS (Enero 2011):
 - Hb 11,1. Leucos 9800 (fórmula normal), plaquetas 314000. Funcion renal, transaminasas normales. TSH normal
 - VHB , VHC, toxoplasma -. IgG rubeola +
 - VIH +
 - Orina: leucocituria

Caso clínico.

Exploraciones complementarios

- AS (Febrero 2012)
 - Perfil lipídico, función renal, transaminasas, Na, K, PT normales
 - VHA -; IgG toxo indeterminado, CMV IgM -, IgG +. RPR -
 - VIH +. **CV 26 copias** (1,4 log)
 - **CD4 1026**
 - HLA B - 5701: negativo
 - Test resistencias: ninguna
- Mantoux negativo
- Rx torax: sin alteraciones relevantes

Caso clínico



- Se inicia TAR:

- Kaletra (lopinavir/ritonavir) 2-0-2
- Combivir (lamivudina,zidovudina) 1-0-1

Caso clínico. Evolucion

- Revision CCEE a las 4 semanas inicio TAR
 - 36-37 semanas de gestacion
 - Buena tolerancia y adherencia
 - AS:
 - Hb 10,7. Leucocitos 8600. Plaquetas 297000.
 - TG 336, Na 134, FA 164, resto BQ normal.
 - CV 33 (1,5 log)
 - CD4 1200

Caso clínico. Evolucion

- Parto espontaneo y eutocico a las 39 semanas de gestacion
- Zidovudina iv intraparto
- Mujer AEG. Peso 2960 g. Presentacion cefalica. Apgar 9/10

Caso clínico. Evolucion

- Revision CCEE al mes del parto
 - Epigastralgia y cefalea en relación con TAR
 - AS:
 - Hb 11,5, leucocitos 5000, plaquetas 300000.
 - CG normal.
 - TG 287, FA 125, resto sin alteraciones relevantes.
 - GAB: pH 7,4, pO₂ 116, pCO₂ 30, HCO₃ 18
 - CD4 990. CV no detectable
 - Se suspende TAR

Caso clínico. Evolucion

- Revision CCEE a los 2 meses (sin TAR)
 - Estable
 - AS:
 - Hb 11,9, leucocitos 5000 (fórmula normal), plaquetas 242000.
 - CG normal. BQ normal.
 - CV 4200 copias. CD4 1222
 - Pareja seronegativa, relaciones sexuales con proteccion
 - Control en 1 mes. TAR si disminucion CD4

Introducción

- Prevalencia madres VIH+ de RN vivos durante 2003-2009 fue del 1,47/1.000. Disminución estadísticamente significativa en los últimos años (1,37/1000 en 2009 frente al 1,73/1000 en 2003)
- TAR durante el embarazo y parto, y la profilaxis en el RN disminuían significativamente la probabilidad de infección neonatal.
- Embarazo de una mujer VIH + se considera de alto riesgo
 - evaluación completa de la infección por el VIH
 - evaluación analítica
 - TAR anteriores y actual
 - valoración de la necesidad de recurrir a servicios de apoyo

Farmacocinetica durante el embarazo

- Durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre se han observado cambios en los parámetros farmacocinéticos de algunos FAR.
- No obstante estos hallazgos no se reproducen en todos los estudios y, además, no parece existir una correlación clínica
- Las variaciones interindividuales, la distinta metodología empleada y el tamaño muestral podrían explicar estas diferencias entre las distintas publicaciones

TAR durante el embarazo

- Se recomienda realizar la serología frente al VIH a todas las embarazadas independientemente de sus antecedentes epidemiológicos
- Principal objetivo en una mujer gestante es la prevención de la transmisión materno-infantil y, para ello, es fundamental que la mujer embarazada infectada por el VIH realice **TAR**, **independientemente** del número de **CD4** que tenga.
 - Pautas combinadas, la transmisión vertical (TV) en nuestro medio < 2%
 - TV 0.1% en mujeres que reciben triple terapia y CV parto < 50 copias

Factores para valorar el TAR durante el embarazo.

- **Estado inmunológico materno y riesgo de transmisión vertical.**
 - Riesgo de transmisión → modo del parto, CVP y CD4.
 - Objetivo principal del TAR → CVP indetectable durante la gestación. (< 1.000 copias/ml) para realizar una cesárea electiva
 - Tasa de transmisión de 0,96% en ♀ CVP < 1.000 cop/ml + TAR
9,8% en ♀ sin TAR en el mismo rango de CVP
Importancia del TAR incluso en madres con CVP baja.



Factores para valorar el TAR durante el embarazo.

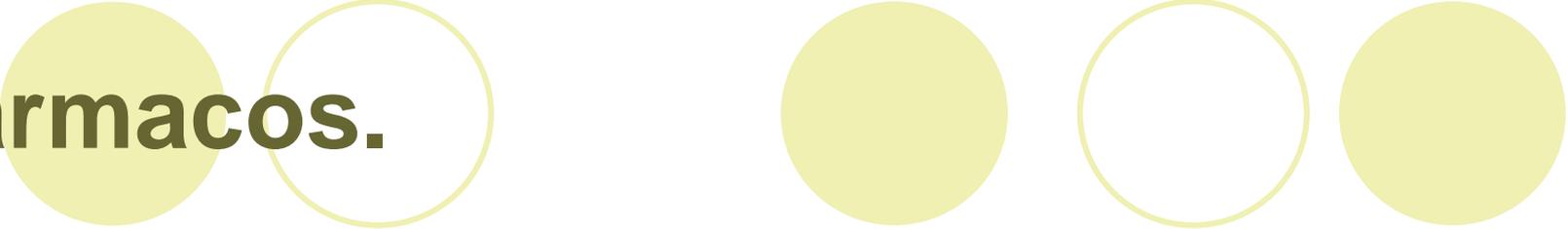
- **TAR y riesgo de resistencias**

- TAR subóptimo / ARV de baja barrera genética → aparición frecuente de mutaciones de resistencia,
- Evidencias que son fundamentales
 - Tto elección en el embarazo siempre es el TAR eficaz,
 - Estudio de resistencias
 - TAR previo.

Toxicidad y efectos adversos

- Destacar:
 - ZDV es segura al menos a corto y medio plazo.
 - EFV es un fármaco potencialmente teratogénico. (contraindicado 1º trimestre).
 - IP se asocian con bajo peso al nacer o prematuridad
 - Los datos disponibles de seguridad, especialmente a largo plazo, son limitados.
- Malformaciones entre los expuestos AR durante 1º trimestre (2,9%), similar al de la población no expuesta (2,7%)
- Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en gestantes → d4T
3 muertes maternas (acidosis láctica) y 3 fetales → d4T + ddl
- Hepatotoxicidad por NVP más frecuente (x12) con CD4 >250 células/ μ L
- IP pueden desencadenar DM o exacerbar DM preexistente.

Fármacos.



- seguridad de la madre y del niño/a.
- evitarse los fármacos potencialmente teratógenos
- ZDV debe formar parte del TAR .
Existen datos que justifican el uso de ZDV intraparto en una mujer con resistencia demostrada a ZDV para prevenir la TV.

Tabla 3. Datos preclínicos y clínicos relevantes del uso de ARV en el embarazo

Nombre genérico ARV	Categoría FDA	Paso placentario. Ratio RN-madre	Estudios sobre potencial carcinógeno en animales a largo plazo	Estudios sobre teratogenicidad en animales
Análogos de nucleósidos/t				
Abacavir	C	SI (ratas)	Positivo	Positivo
Didanosina	B	SI (humanos) 0,5	Negativo	Negativo
Emtricitabina	B	SI (ratones y conejos) 0,4-0,5	Negativo	Negativo
Lamivudina	C	SI (humanos) ~ 1	Negativo	Negativo
Estavudina	C	SI (monos) 0,75	Positivo	Negativo
Tenofovir	B	SI 0,95-0,99	Positivo	Negativo
Zidovudina	C	SI (humanos) 0,85	Positivo	Positivo
No Análogos de nucleósidos				
Efavirenz	D	SI ~ 1	Positivo	Positivo
Etravirina	B	Desconocido	Positivo	Negativo
Nevirapina	B	SI (humanos) ~ 1	Positivo	Negativo
Inhibidores de la Proteasa				
Atazanavir	B	Mínima/variable (humanos)	Positivo	Negativo
Darunavir	C	Desconocido	Positivo	Negativo
Fosamprenavir	C	Desconocido	Positivo	Negativo
Indinavir	C	Mínima (humanos)	Positivo	Negativo
Lopinavir *	C	SI (humanos) 0,20±0,13	Positivo	Positivo
Neftonavir	B	Mínima/variable (humanos)	Positivo	Negativo
Ritonavir	B	Mínima (humanos)	Positivo	Positivo
Saquinavir	B	Mínima (humanos)	Negativo	Negativo
Tipranavir	C	Desconocido	Positivo	Negativo
Inhibidores de la Entrada				
Enfivirtide	B	No	No realizados	Negativo
Maraviroc	B	Desconocido	Negativo	Negativo
Inhibidores de la Integrasa				
Raltegravir	C	SI (ratas y conejos)* Ratas: 1,5-2,5 Conejos: 0,02	En marcha	Negativo

* En la vigilancia post-comercialización del APR no se ha notificado un incremento del riesgo en defectos en el nacimiento por exposición a LPV/r en 600 mujeres expuestas en el 1er trimestre. La prevalencia en defectos en el nacimiento en mujeres expuestas a LPV/r en cualquier trimestre es comparable con la prevalencia observada en la población general.

Basándose en estos datos es improbable un riesgo de malformación en humanos

Cuando iniciar el TAR.



- Mayoría de los casos de TV del VIH se producen durante el parto y/o en las últimas semanas de gestación
- Casos de transmisión materno-fetal durante las primeras semanas de gestación detectándose el virus en el líquido amniótico.
- Norma general, en una gestante sin terapia previa, el inicio de la misma se realizará en la semana 14

Gestante con TARV previo y sin replicación vírica	Gestante con terapia y con replicación vírica	Gestante sin terapia y que acude en el momento del parto
<p>Mantener la terapia, sustituyendo los ARV con potencial teratógeno</p> <p>Si la paciente estuviera recibiendo una pauta sin ZDV, se aconseja modificar el TAR e incluir ZDV siempre y cuando no existan mutaciones que condicionen resistencias a ZDV.</p> <p>En los casos de cesárea programada en pacientes en tratamiento con d4T, se deben suspender la toma matutina de d4T y administrar ZDV intravenosa, dado que existe antagonismo entre ambos fármacos.</p> <p>Plantear cesárea si CV en la 36 semana >1000 cop/ml</p>	<p>Valorar si la falta de eficacia es por un mal cumplimiento o por la presencia de resistencias. Para ello se hará un test de resistencia a ARV.</p> <p>El ajuste del TAR se realizará aplicando los mismos criterios que en el apartado anterior. El objetivo debe ser la supresión de la replicación, al menos en las últimas semanas de gestación.</p> <p>Si es necesario recurrir a fármacos de segunda elección.</p> <p>Cesárea electiva en el momento del parto</p>	<p>Fracaso de la prevención</p> <p>Iniciar triple terapia si acude antes del parto</p> <p>Si acude en el momento del parto INDICACION ABSOLUTA de CESAREA ELECTIVA</p> <p>Siempre AZT IV. 2mg/Kg en bolo a pasar en 1 hora al inicio del parto y luego 1mg/Kg/ hora hasta pinzar el cordón+ dosis única de NVP</p> <p>Mantener el TAR con AZT+3TC durante 1 semana</p>

Cuando suspender el TAR.

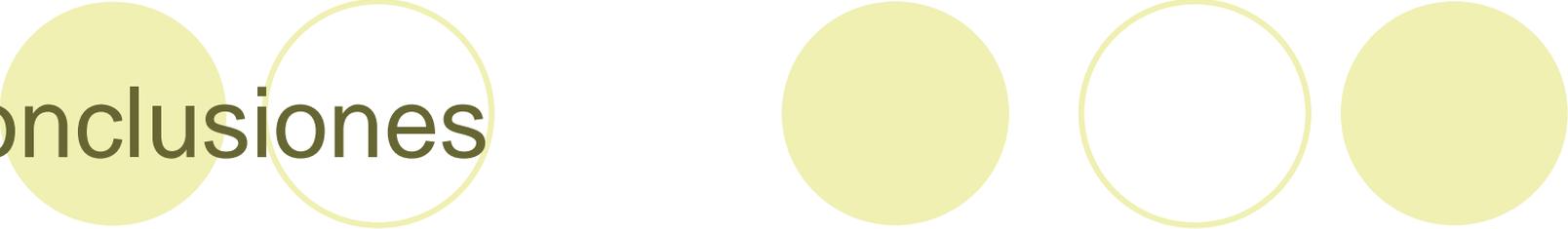
- Se aconseja interrupción TAR ante la sospecha de efectos secundarios (feto, gestante)
- Suspensión se mantendría hasta la resolución. Nueva y cautelosa valoración del empleo de otros fármacos durante las últimas semanas del embarazo
- No se aconseja la interrupción del TAR durante las primeras semanas de gestación en aquellas mujeres que vienen siguiéndolo

TAR postparto

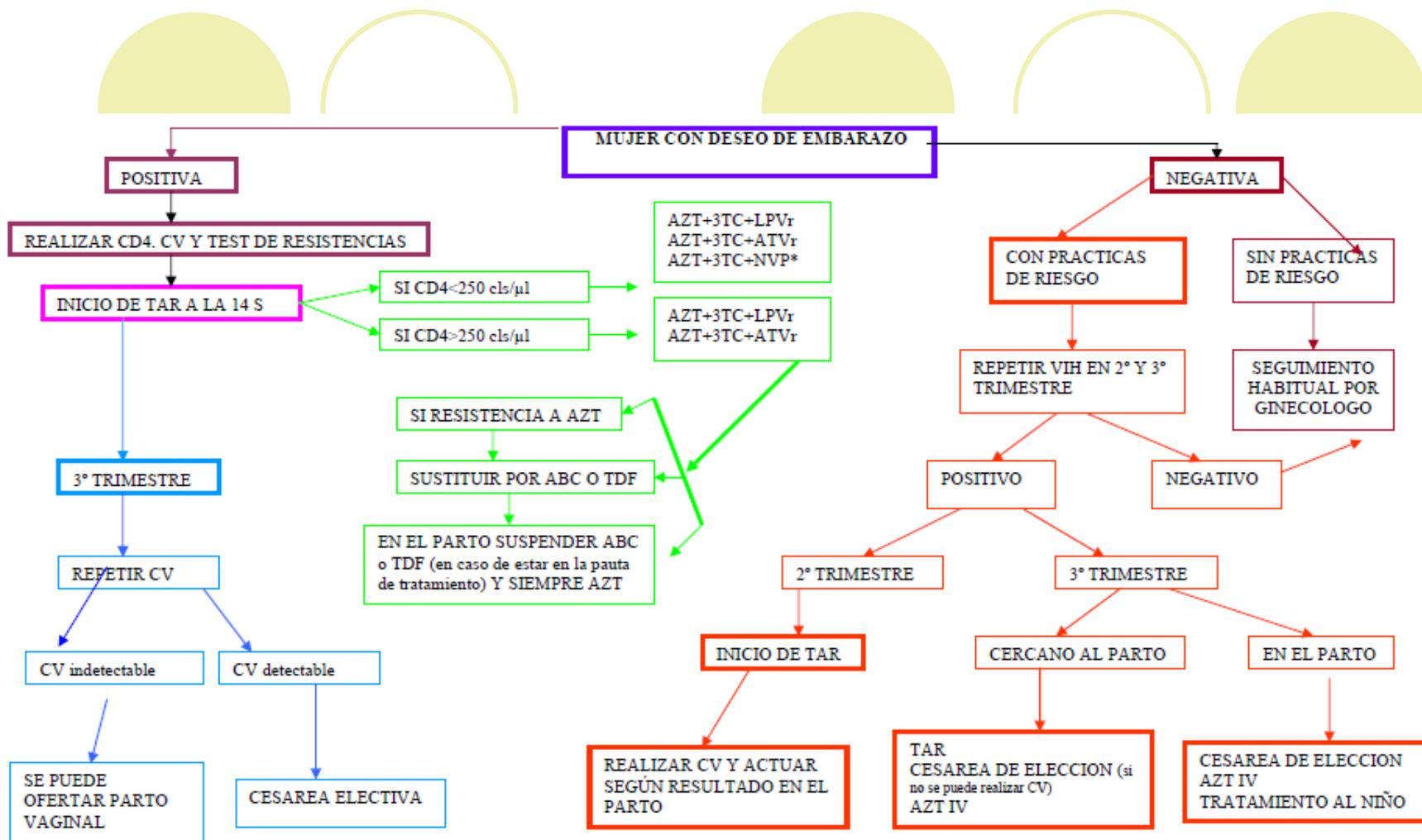


- CD4 < 500 cl/mm³ la mayoría de los autores recomiendan mantener TAR después del parto.

Conclusiones



- Objetivo del TAR es conseguir CVP indetectable
- ZDV durante el embarazo, en el parto (iv) y al recién nacido
- Test de resistencias todas mujeres VIH+ embarazadas sin TAR o CVP detectable
- Control CVP la semana 32-36 para decidir si cesárea electiva.
- No fármacos con riesgo teratogénico y deben evitarse fármacos cuyo riesgo no es bien conocido
- No se recomienda la combinación de d4T+ddl por el riesgo de acidosis láctica.
- Si no CVP indetectable, recomendar una cesárea programada en la semana 37-38



* Siempre que no se pueda utilizar la pauta con LPVr o ATVr

Tabla 3. Diferentes Guías de TAR en embarazo

	PNS/GeSIDA/SEGO/SEIP (en prensa)		EACS (Noviembre 2012)		DHHS (Departamento of Health and Human Services (Julio 2012)	
Pautas Recomendadas	Zidovudina (ZDV) Lamivudina (3TC)	Lopinavir/r 400/100 (LPV/r) Atazanavir/r ^{5,6} 300/100/24h Nevirapina ⁴ (NVP) CD4<250 cel/μl	Abacavir ¹ (ABC) Tenofovir ² (TDF) Emtricitabina (FTC)	Lopinavir/r 400/100 (LPV/r) Atazanavir/r ^{5,6} 300/100/24h Saquinavir/r (SQV/r) 1000/100/12h	Zidovudina (ZDV) Lamivudina (3TC)	Lopinavir/r 400/100 (LPV/r) Atazanavir/r ^{5,6} 300/100/24h Nevirapina ⁴ (NVP) CD4<250 cel/μl
Pautas Alternativas*	Abacavir ¹ (ABC) Tenofovir ² (TDF) Emtricitabina (FTC)	Darunavir/r (DRV/r) 800/100/24h Saquinavir/r (SQV/r) 1000/100/12h Raltegravir (RAL) 400/12h		Nevirapina y Efavirenz no de inicio si de continuación	Abacavir ¹ (ABC) Tenofovir ² (TDF) Emtricitabina (FTC)	Darunavir/r (DRV/r) 800/100/24h Saquinavir/r (SQV/r) 1000/100/12h
Uso en circunstancias especiales	Didanosina (DDI) Estavudina (D4T)	Fosamprenavir/r (FVP/r) Tipranavir/r (TPV/r) Enfuvirtida (T20)		Darunavir/r (DRV/r) 800/100/24h Raltegravir (RAL) 400/12h	Didanosina (DDI) Estavudina (D4T)	Efavirenz ⁵ Raltegravir (RAL) 400/12h Indinavir/r Nelfinavir
No recomendado por falta de datos					Etravirina (ETV) Rilpivirina (RPV)	Fosamprenavir/r (FVP/r) Tipranavir/r (TPV/r) Enfuvirtida (T20) Maraviroc (MVC)
Contraindicados	D4T+DDI ³	Efavirenz ⁵		D4T+DDI ³		

*Usar cuando no puedan utilizarse los fármacos de 1ª elección.

1Si HLA-B 5701 es negativo, aunque con pequeño riesgo de hipersensibilidad.

2Riesgo potencial de alteraciones renales y óseas y alteraciones del metabolismo calcio-fósforo tanto en animales como en pacientes VIH. No se recomienda aunque puede considerarse para el tratamiento de la hepatitis B si los beneficios son superiores al riesgo.

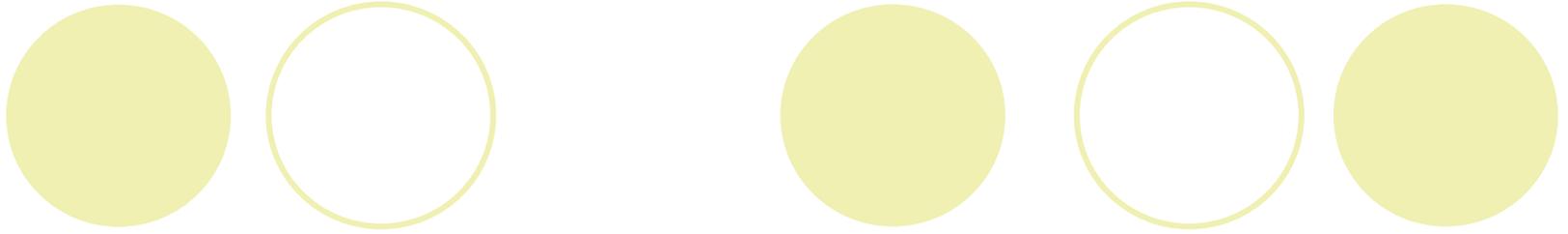
3Riesgo de acidosis láctica grave.

4Mayor riesgo de hepatotoxicidad en gestantes coinfectadas por VHC, VHB o linfocitos CD4> 250 cel/mm3.

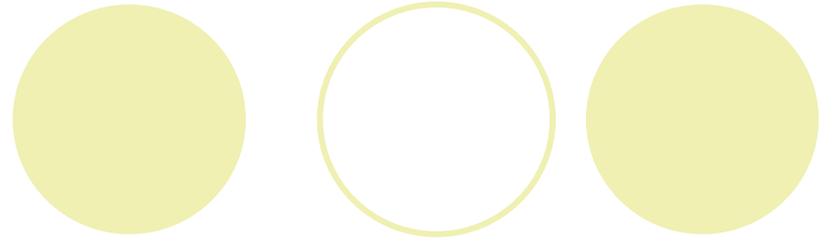
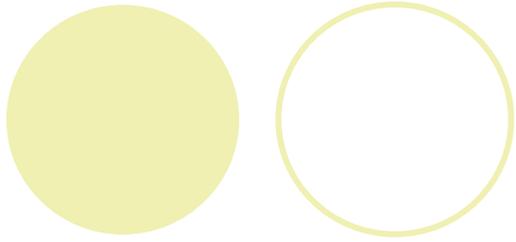
5Categoría D, teratógeno. Ver texto si el diagnóstico de embarazo se hace a partir de 6ª semana y la paciente ya estaba en tratamiento con EFV

6Hiperbilirrubinemia, riesgo potencial de kernicterus. En adultos se ha descrito un aumento de la bilirrubina no conjugada con el uso de este fármaco. Sin embargo, en una pequeña serie de 40 gestantes tratadas con este fármaco no se ha descrito una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia en los neonatos con respecto a la población general.

7Cuando se acompaña de tenofovir en lugar de ZDV, es imprescindible utilizar la dosis de 400/100 en el segundo y tercer trimestre, dadas la interacción existente entre TDF y ATV/r y las especificidades farmacocinéticas de la gestación.



- Documento de consenso de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida /GeSIDA sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH (diciembre de 2012)



Gracias.