

# GESTACION E INFECCION POR EL VIH

**Dr. Tomás Caro-Patón Carmona**

Servicio de Farmacia Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid

**Dr. Jesús Prada Lobato**

Servicio de Farmacia Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid

## 1. INTRODUCCION

El uso de antirretrovirales durante el embarazo persigue dos finalidades, el tratamiento de la infección VIH de la madre y la reducción del riesgo de transmisión perinatal de la misma. Por ello es necesario que la madre disponga de un régimen terapéutico óptimo. La información relativa al uso seguro de antirretrovirales en el embarazo es limitada, sin embargo hay suficientes datos de algunos de ellos para hacer unas recomendaciones básicas de selección (1) (ver Tabla 1)

Tabla 1

Recomendados	zidovudina, lamivudina, nevirapina, nelfinavir, saquinavir y ritonavir
Alternativos	didanosina, estavudina, emtricitabina, abacavir, indinavir, lopinavir/ritonavir
Datos insuficientes	Tenofovir, fosamprenavir, atazanavir y enfuvirtide
No recomendado	efavirenz, zalcitabina e hidroxiurea

Es importante el suministrar una buena información a mujeres en edad fértil sobre métodos anticonceptivos, ó si desea quedarse embarazada, considerar la elección del mejor momento (emocional, clínico, inmunológico, virológico) y las posibles modificaciones del tratamiento antirretroviral para minimizar el riesgo de transmisión vertical del VIH y los posibles efectos adversos/teratógenos de los fármacos antirretrovirales.

El médico prescriptor y el paciente deben valorar los posibles beneficios y riesgos del tratamiento con antirretrovirales durante el primer trimestre. Se valorará sobre todo el estado inmunológico y carga viral de la madre así como los posibles efectos adversos sobre el feto del tratamiento antirretroviral. Hay pocos datos respecto al riesgo teratogénico de antirretrovirales, aunque algunos de ellos están contraindicados en este periodo. Si se interrumpe el tratamiento durante el primer trimestre, deben suspenderse todos los fármacos de forma simultánea y después reintroducirse a la vez para evitar el desarrollo de resistencias. Si es posible, el tratamiento debe continuar hasta el momento del parto, para que en ese momento la carga viral sea la menor posible.

El seguimiento de las mujeres embarazadas VIH, respecto al tratamiento antirretroviral es similar al de otros pacientes VIH, con recuentos de CV, CD4, bioquímica y hemograma periódicos. No obstante, merece la pena comentar tres apartados específicos basados en el conocimiento de los efectos adversos de los fármacos antirretrovirales.

a. Nevirapina y embarazo

La hepatotoxicidad (aumento de transaminasas, hepatomegalia, ictericia, fatiga, anorexia, náuseas...) y el rash cutáneo son efectos secundarios importantes y relativamente frecuentes asociados al tratamiento con nevirapina, por esta razón cuando se inicia un tratamiento con este fármaco es necesario monitorizar las transaminasas de forma intensa.

El riesgo de hepatotoxicidad y rash asociado a nevirapina es más frecuente en mujeres que en hombres y se ha observado que es 10 veces mayor en mujeres con  $CD4 > 250 \text{ cél}/\mu\text{L}$  que en mujeres con un recuento menor. Se desconoce si este riesgo es mayor en mujeres embarazadas. En una alerta de la FDA aparecida recientemente (en enero del 2005), no se recomienda su uso en mujeres con  $CD4 > 250 \text{ cel}/\mu\text{L}$  a menos que los beneficios superen el riesgo (2). Debido a esto, si se decide utilizar nevirapina durante el embarazo, la precaución y vigilancia deben de ser extremas (control de transaminasas cada 2 semanas durante el primer mes, mensual los siguientes cuatro meses y después bimensual).

b. Toxicidad mitocondrial

Entre los efectos secundarios más habituales e importantes de los análogos de nucleósidos está la toxicidad mitocondrial que puede llegar a manifestarse como neuropatía, miopatía, pancreatitis, acidosis láctica, esteatosis hepática... Debido a las notificaciones de varios casos de muertes de mujeres embarazadas que estaban tomando didanosina y estavudina y puesto que la probabilidad de sufrir estas reacciones adversas pueden estar aumentadas durante el embarazo, la asociación

de estavudina y lamivudina no está recomendada en mujeres embarazadas (3). Esta asociación sólo debería prescribirse si otros análogos de nucleósidos han fracasado o se han suspendido por toxicidad.

#### c. Inhibidores de la proteasa e hiperglucemias

Debido a que la hiperglucemia y la diabetes es un efecto conocido de los inhibidores de la proteasa y a que el embarazo en sí es un factor de riesgo para la hiperglucemia, se recomienda monitorizar la glucemia especialmente en mujeres embarazadas en tratamiento con inhibidores de la proteasa.

El objetivo principal para disminuir al máximo el riesgo de transmisión perinatal de la infección VIH es que en el momento del parto la carga viral de la madre sea indetectable o lo más baja posible. Debido a esto, se recomienda continuar el tratamiento antirretroviral durante el embarazo. Siempre que sea posible, la AZT debe formar parte del tratamiento, aunque en mujeres que tengan otro tratamiento se podría continuar el mismo si la carga viral es baja, ya que el riesgo de infección también es bajo.

Desde que en 1996 se demostró en el ensayo PACTG 076 que la profilaxis con AZT durante el parto reducía la transmisión un 70% no ha habido grandes cambios en el tratamiento, manteniéndose hoy en día la misma pauta (ver Tabla 2) (4). Independientemente del tratamiento administrado durante el embarazo, se debe administrar zidovudina en el periodo del parto y, posteriormente, administrar al recién nacido durante 6 semanas. Si la mujer no ha recibido AZT antes del parto, se debe administrarse AZT IV. En caso de cesárea programada, se debe empezar la infusión de AZT 3 horas antes de la intervención.

**Tabla 2**

Periodo	Régimen
Anteparto	AZT 300 mg/12h a partir de la semana 14 de embarazo.
Intraparto	AZT 2 mg/Kg IV en 1 hora seguido de infusión continua de 1 mg/Kg/h hasta el parto
Postparto	AZT 2mg/Kg/6h oral al RN x 6 sem, empezando 2-12 horas después del nacimiento.

En el caso de que la madre tenga historia de resistencia a AZT o la enfermedad haya progresado mientras está en tratamiento con AZT, se puede plantear la posibilidad de administrar al neonato AZT en combinación con otros fármacos, a pesar de que no existan datos de eficacia de esta asociación.

En los estudios realizados antes de la existencia del test de carga viral y el TARGA quedaba patente que una cesárea realizada antes del parto o de la ruptura de membranas estaba asociada con una reducción del riesgo de transmisión vertical, respecto al parto vaginal, que oscilaba entre el 55% y 80%, independientemente de que hubiera habido profilaxis previa con AZT (5).

Actualmente, con la terapia antirretroviral de alta actividad, es difícil determinar el posible beneficio de la cesárea en pacientes con carga indetectable. Datos observacionales más recientes sugieren que, en mujeres con cargas virales < 1.000 copias/mL en el momento del parto, no hay un menor riesgo de transmisión en la cesárea programada frente al parto (6).

De acuerdo con esto, se recomienda la cesárea programada, siempre que la madre tenga una carga viral > 1.000 copias/mL. En caso de carga viral baja habría que valorar la mayor morbilidad para la madre de la cesárea programada, comparada con el parto vaginal, ya que parece no haber beneficio adicional en la reducción del riesgo de transmisión vertical. En caso de parto vaginal se recomienda evitar situaciones que aumenten el riesgo de transmisión.

En cuanto al seguimiento del recién nacido, es necesario realizar una analítica completa para prevenir una posible anemia producida por AZT, y otro control al terminar las 6 semanas de tratamiento.

En estudios epidemiológicos sobre exposición "in utero" a antirretrovirales se ha observado algún caso de toxicidad mitocondrial en los primeros meses de vida, aunque con una incidencia extremadamente baja (7). Se debe sospechar la posibilidad de toxicidad mitocondrial sólo si aparece clínica neurológica grave de etiología desconocida.

No hay datos actualmente que hagan sospechar que la exposición a antirretrovirales "in utero" puedan provocar un incremento del riesgo de neoplasias o alteraciones neurológicas o de crecimiento a largo plazo. Sin embargo, debido a que la información actual es insuficiente, es recomendable hacer un seguimiento del desarrollo de estos niños para evaluar una posible toxicidad a largo plazo.

Por último, es necesario reforzar la adherencia de la madre al tratamiento en el periodo postparto, ya que los cambios fisiológicos en este periodo junto con el estrés postparto y la nueva responsabilidad de cuidado de un recién nacido puede dificultar la adherencia. Además hay que vigilar posible síntomas que puedan hacer sospechar una depresión postparto que podría comprometer aún más la adherencia.

## 2. CASO CLINICO

Mujer de 36 años de edad, ex usuaria a drogas por vía parenteral (UDVP), que acude a este hospital en julio de 2003, procedente de de otra provincia. Fue diagnosticada de infección por VIH en 2001, con estadío C-3 y coinfectada por virus de hepatitis B y C. Comenta que comenzó el tratamiento antirretroviral con estavudina, didanosina e indinavir en septiembre de 2002, con una carga viral muy alta y linfocitos CD4 muy bajos (no recuerda datos analíticos). Actualmente vive con su compañero en un centro de acogida.

En la primera consulta de Medicina Interna la paciente refiere vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso, que relaciona con intolerancia a indinavir. Se sustituye indinavir (800 mg/8h) por nelfinavir (1.250 mg/12h) y se solicitan analíticas y test de resistencias. En el Servicio de Farmacia se abre hoja de seguimiento y, tras confirmar con la paciente una administración correcta de los fármacos, se dispensa medicación para un mes,. Además, se insiste en la importancia de una buena adherencia y se realizan recomendaciones dietéticas para minimizar la posible diarrea asociada al uso de nelfinavir.

En la siguiente dispensación la paciente refiere buena tolerancia al tratamiento y en la analítica destacan una CV indetectable y 600 CD4/ $\mu$ L. Continúa con el mismo tratamiento con una adherencia >90%, hasta que al saber que está embarazada (enero 2004), sin consultarlo, deja de tomar todo el tratamiento.

Acude a la consulta en marzo, embarazada de 9 semanas y media y refiere que lleva aproximadamente 6 semanas sin tomar el tratamiento. Se pide analítica de control y test de resistencias y debido a que en la última analítica presentaba buen estado inmunológico y carga viral indetectable se recomienda que continúe sin tomar el tratamiento hasta la próxima consulta, donde se valorarán las distintas opciones de tratamiento. Se hace interconsulta al servicio de ginecología para que realice el seguimiento del embarazo.

En abril, acude a la siguiente consulta, con una CV > 100.000 copias/mL y 340 CD4/ $\mu$ L, por lo que se decide iniciar terapia antirretroviral de alta actividad (TARGA) con el siguiente esquema terapéutico: zidovudina 250 mg/12 h, didanosina 400 mg/24 h y nevirapina 200 mg/12 h (los primeros 15 días 200 mg/24 h). La paciente está en la semana 14 de gestación. Se le informa sobre la posibilidad de practicar cesárea en función de su estado virológico.

En la dispensación se constata la interrupción del tratamiento durante el primer trimestre y el cambio posterior de tratamiento. Se dan consejos generales sobre el embarazo (no uso de tabaco ni alcohol), se recomienda utilizar preservativo en relaciones sexuales, ya que sigue existiendo riesgo de contagio, se insiste en la impor-

tancia de una correcta adherencia y se entrega información escrita sobre los fármacos. Al observar que la paciente pesa 52 Kg, se contacta con el prescriptor para disminuir la dosis de ddl a 250 mg.

En la siguiente analítica en junio, la paciente presenta una CV < 400 copias/mL y 469 CD4/ $\mu$ L. Los valores de transaminasas son normales. En julio, la CV es indetectable y los CD4=500 cel/  $\mu$ L.

En agosto, cuando la paciente se encuentra en la semana 35 de gestación, acude a urgencias por presentar intensa ictericia, prurito generalizado, coluria y acolia. Se le pautan dexclorfeniramina 5 mg/8h IV y 1 dosis única de betametasona. El juicio diagnóstico es toxicidad hepática medicamentosa probablemente por nevirapina y se le suspende todo el tratamiento antirretroviral. En la analítica de urgencia la paciente presenta GOT = 492 UI/L, GPT = 443 UI/L, Gamma GT = 52 UI/L y bilirrubina total = 6,52 mg/dL. Dada la situación de la paciente se decide el ingreso para realizar una cesárea.

Como profilaxis de transmisión del VIH se administra una infusión de zidovudina intravenosa de 120 mg en una hora, seguido de una infusión continua de 60 mg/hora durante 2 horas antes de la cesárea. Se mantiene la infusión en quirófano hasta el cierre de la herida.

Nace un varón viable de 2,20 Kg, VIH (-) y una puntuación APGAR 8/10. Como profilaxis de transmisión del VIH se pauta al recién nacido zidovudina solución 4,4 mg cada 6 horas durante 6 semanas. Al día siguiente se administra a la madre 1 mg de cabergolina para suprimir la lactancia y evitar la transmisión del VIH a través de la leche materna. En la analítica destaca GOT = 115 UI/L, GPT = 136 UI/L, Gamma GT = 96 UI/L Bilirrubina total = 3.86 mg/dL. Tiene el TAR suspendido.

En octubre con una CV = 263.000 copias/mL, CD4 = 289 cél/  $\mu$ L y enzimas hepáticas normalizadas se decide reiniciar TARGA con el siguiente esquema terapéutico: zidovudina 250 mg /12 h, didanosina 250 mg/24 h y lopinavir/ritonavir 400/100 mg/12h. En la dispensación, se le da información oral y escrita de los fármacos, se le explica la forma correcta de tomarlos (didanosina en ayunas y lopinavir/ritonavir con comidas) y se insiste en la importancia de la adherencia al tratamiento.

En la analítica realizada en enero de 2005 tiene una CV de 600 copias/mL y 659 CD4 /  $\mu$ L. En cuanto al bebé, las exploraciones y analíticas realizadas después del periodo de profilaxis confirman que es VIH(-) y que no presenta signos de toxicidad medicamentosa.

### 3. DISCUSION Y RESOLUCION

Las mujeres embarazadas que reciben análogos de nucleósidos, especialmente didanosina y estavudina deben recibir una monitorización intensa de transaminasas, electrolitos, ácido láctico...y prestar especial atención si la paciente presenta náuseas, vómitos, dolor abdominal, disnea, debilidad muscular, etc. La paciente se queda embarazada sin haberlo planificado, esta circunstancia hace que tome durante unas semanas una asociación de fármacos (d4T y ddl) no recomendada en mujeres embarazadas debido a su toxicidad mitocondrial.

Cuando se constata que la paciente está embarazada, en el Servicio de Farmacia se le informó sobre recomendaciones generales para prevenir daño fetal (no consumir alcohol, tabaco u otras drogas) y para evitar riesgo de transmisión del VIH (uso del preservativo en las relaciones sexuales).

La paciente estaba recibiendo TARGA cuando se queda embarazada y decide interrumpir el tratamiento por cuenta propia. Cuando acude a la consulta la paciente está preocupada por el efecto de los fármacos durante el embarazo. Se constata que está bien clínicamente y debido a que la carga viral es indetectable y tiene buen estado inmunológico se decide mantener la suspensión del tratamiento durante, al menos, el primer trimestre y reanudarlo dependiendo de la evolución de la CV y los CD4. Sin embargo en el siguiente control analítico, se observa un gran incremento de la carga viral y deterioro del estado inmunológico (CV > 100.000 copias/mL y 340 CD4/ $\mu$ L), por lo que se decide reiniciar TARGA con nevirapina, zidovudina y didanosina. Se utiliza ZDV, fármaco de elección para disminuir el riesgo de transmisión vertical y se evita el uso conjunto de d4T+ddl, sin embargo se añade nevirapina, que de acuerdo con las guías de uso actuales, debido al mayor riesgo de hepatotoxicidad en mujeres con CD4 > 250 cel/ $\mu$ L sólo estaría recomendado si el beneficio supera al riesgo.

A pesar de realizarse controles de transaminasas periódicos, la paciente acudió a urgencias con toxicidad hepática que motivó su ingreso hospitalario.

Se decidió en este momento realizar una cesárea por dos razones, para evitar toxicidad al feto y por otro lado, para evitar que el posible incremento de la carga viral de la madre al suspender el tratamiento antirretroviral aumente el riesgo de transmisión vertical.

En este caso, no se evidenció toxicidad hematológica en las analíticas realizadas al recién nacido antes y después del tratamiento con AZT. El niño no desarrolló infección por VIH.

#### 4.- BIBLIOGRAFIA

1. Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected wimes for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmisión in the United States. December 17, 2004. En: [aidsinfo.nih.gov/guidelines](http://aidsinfo.nih.gov/guidelines). Ultimo acceso: 05/02/2005.
2. Anon. FDA Public Health Advisory for Nevirapine (Viramune) 19-01-2005. En: [www.fda.gov/cder/drug/advisory/nevirapine.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nevirapine.htm). Ultimo acceso 05/02/05.
3. Anon. Nota informativa AEM. Casos de acidosis láctica en mujeres embarazadas tratadas con Zerit® y Videx®. 05/02/2005.
4. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1996; 335(22): 1621-9.
5. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virtus type 1 – a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med 1999; 340(13): 977-87.
6. Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus tipe 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. J Infect Dis 2001; 183(4): 539-45.
7. Poirier MC, Divi RL, Al-Harhi L et al. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-mothers. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33(2): 175-83.