

Ateneo Clínico

**Dra. Rosa Flieller
Dra. Mariana Guirado
Noviembre 2013**



Historia Clínica

- Sexo femenino. 15 años. Proveniente de Montevideo. Secundaria incompleta.
- Antecedentes personales: Sin antecedentes a destacar
- Antecedentes gineco-obstétricos:
 - ✓ Menarca a los 8 años. Ciclos regulares 5/28. No uso de métodos anticonceptivos. No gestas previas.



Historia Clínica

- F.I.: 8/11/2013
- M.C.: Diagnóstico de VIH en el embarazo
- E.A.: Paciente primigesta. Cursando 35 semanas de gestación. Embarazo de captación precoz . Bien controlado, mal tolerado:
 - ✓ Episodio febril agudo hace un mes.
 - ✓ Infección genital baja
 - ✓ Ascaridiasis
 - ✓ **Diagnóstico de VIH en rutinas del tercer trimestre.**
- A.E.A.: Serología para VIH no reactivo en rutinas del primer trimestre.



Examen físico

- Vigil, bien orientada en tiempo y espacio. Bien hidratada y perfundida. Apirética. IMC 18,9 Kg/m².
- P y M: normocoloreadas, sin lesiones.
- CV: RR 76 cpm, ruidos de intensidad normal, sin soplos,
- PP: eupneica. MAV positivo bilateral. Sin estertores
- Abdomen: tono uterino normal, altura uterina 29 cm, feto único, presentación cefálica, dorso a derecha. Latidos fetales normales con Doptone.
- Genital: escaso flujo blanquecino. Cuello posterior 2 cm, OCE permeable al pulpejo.
- Resto: normal.



Conducta

- Ingresa a sala de obstetricia el 9 de noviembre.
- Se inicia TARV para profilaxis de transmisión materno infantil (PTMI): AZT/ 3TC/LPV/r.
- Se solicita CV de VIH y población linfocitaria.



Exámenes de laboratorio

Hemoglobina	11,2 g/dL
Leucocitos	8,04 mil/mm ³
Neutrófilos	4,71 mil/mm ³
Linfocitos	1,95 mil/mm ³
PLT	268 mil/mm ³
VDRL	No reactivo
Serología HBV	No reactivo
CV VIH	Sin dato
Población Linfocitaria	Sin dato
Función Renal	Normal
Funcional y Enzimograma hepático	Normal



Problemas

- Embarazo adolescente
- Diagnóstico de VIH en tercer trimestre del embarazo:
 - ✓ Infección reciente con alta probabilidad de carga viral de VIH elevada.
 - ✓ Mayor riesgo de transmisión materno infantil.
 - ✓ Corto plazo para lograr supresión viral previo al parto.
- ✓ ¿Cuál es el plan más adecuado en ésta situación clínica?



Revisión

Raltegravir en prevención de transmisión materno infantil de VIH



Factores asociados a transmisión materno infantil del VIH

- Mayor edad gestacional
- Estado inmunitario materno
- Carga viral plasmática de VIH al momento del parto



Lograr la máxima supresión de carga viral plasmática y del tracto genital materno antes del parto

Senise JF, et al. HIV-1 viremia during the first 28 weeks of pregnancy is not associated with mother-to-child transmission. *Braz J Infect Dis* 2006;10(4): 259–263.

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. Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 11/1/2013.

www.infectologia.edu.uy



When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery?

Phillip J. Read^a, Sundhiya Mandalia^b, Palwasha Khan^c,
Ursula Harrisson^b, Claire Naftalin^d, Yvonne Gilleece^d, Jane Anderson^c,
David A. Hawkins^b, Graham P. Taylor^e, Annemiek de Ruiter^a,
and the London HIV Perinatal Research Group

Conclusion: With a viral load more than 10 000 copies/ml and especially with a viral load more than 100 000 copies/ml, the probability of achieving either less than 50 copies/ml by the time of delivery is compromised by delaying initiation of short-term highly active antiretroviral therapy beyond 20.4 weeks gestation. Current UK and other guidelines for when to commence START may therefore limit the chance of vaginal delivery.

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2012, **26**:1095–1103



Read P et al. *AIDS* 2012;26:1095-1103.

www.infectologia.edu.uy

Raltegravir (RAL MK 0518)

Inhibe la integración del ADN proviral al genoma de la célula huésped.
Regímenes basados en RAL logran una rápida disminución de la CV de VIH. En monoterapia ha demostrado disminuir la CV ~2 log en 10 días en 57% de los casos.

Dosis y vía de adm.	400 mg ^c /12hs v/o
C _{máx} y ABC de 0 a 12 h	4.5 μmol/l y 14.2 μmol. h/l
Unión a proteínas plasmáticas	83%
Metabolización	Glucuronosil-difosfato-transferasa (GDT)
Vida media	7 a 12 hs
Eliminación	Fecal (51%) Urinaria (32%)
Principales efectos adversos	Gastrointestinales, cefalea.
Barrera genética baja	N155H Q148H/K/R

Croxtall J, et al. Raltegravir. *Drugs* 2008; 68: 131-138

Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:509–515.

www.infectologia.edu.uy

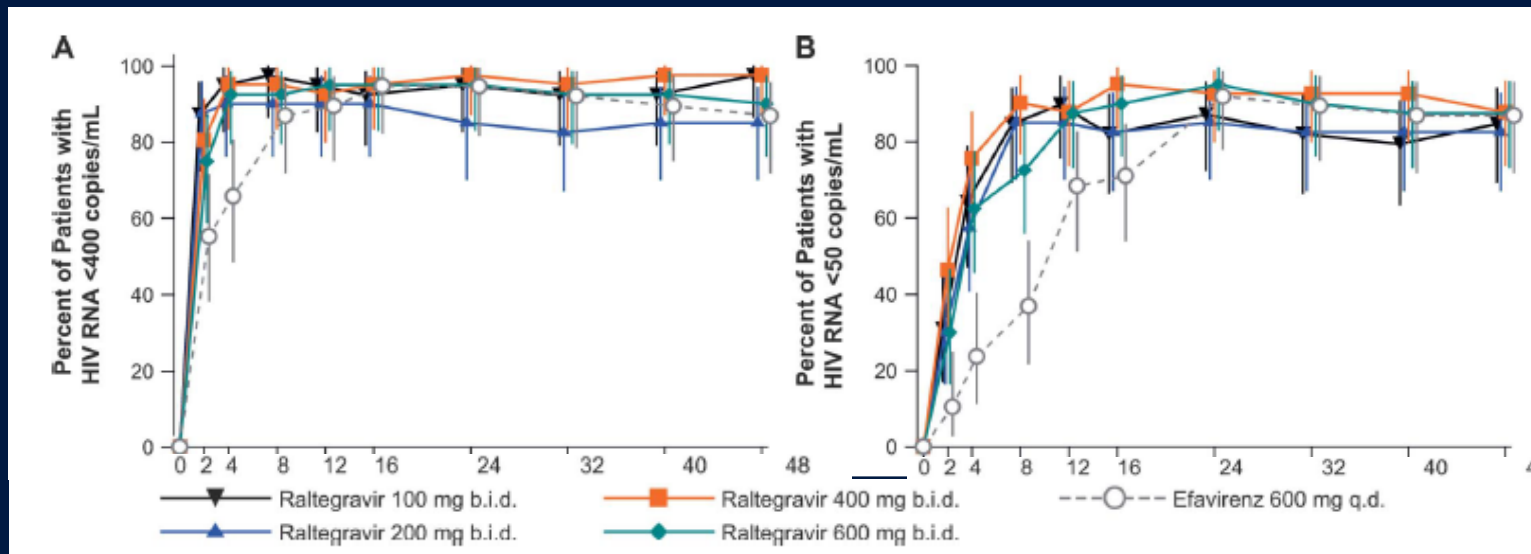


Rapid and Durable Antiretroviral Effect of the HIV-1 Integrase Inhibitor Raltegravir as Part of Combination Therapy in Treatment-Naive Patients With HIV-1 Infection

Results of a 48-Week Controlled Study

Martin Markowitz, MD,* Bach-Yen Nguyen, MD,† Eduardo Gotuzzo, MD,‡ Fernando Mendo, MD,§
 Winai Ratanasuwon, MD,|| Colin Kovacs, MD,¶ Guillermo Prada, MD,#
 Javier O. Morales-Ramirez, MD,** Clyde S. Crumpacker, MD,†† Robin D. Isaacs, MD,‡
 Lucinda R. Gilde, BS,† Hong Wan, MS,† Michael D. Miller, PhD,† Larissa A. Wenning, PhD,†
 Hedy Tepler, MD,† and the Protocol 004 Part II Study Team

Estudio multicéntrico, randomizado, controlado y doble ciego:



Markowitz M., et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:125.



RAL en embarazo

- Se considera su uso en situaciones especiales
- La evidencia actual proviene de reportes de casos
- Pasaje transplacentario efectivo: efecto precarga potencial en RN
- Efectiva y rápida acumulación en secreciones cérvico-vaginales

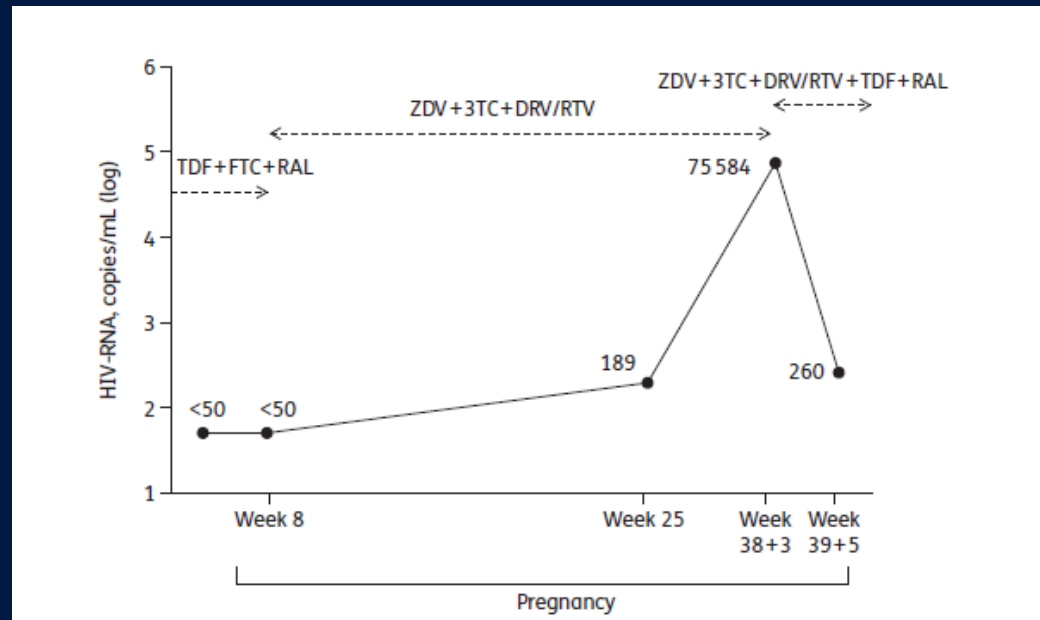
Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 11/1/2013

Hegazi A, Mc Keown D, Doerholt K, et al.: Raltegravir in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Effective transplacental transfer and delayed plasma clearance observed in preterm neonates. AIDS 2012;26:2421–2423.



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

- Reporte de caso: Gestante 38 semanas, coinfectada HVC.



Pinnetti C, *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* 2010;65:2050–2052.



Rapid Decline in HIV Viral Load When Introducing Raltegravir-Containing Antiretroviral Treatment Late in Pregnancy

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF FOUR PREGNANT WOMEN PRESENTING AS HIV POSITIVE LATE IN PREGNANCY

Case	1	2	3	4
Age	25	28	16	29
Gestational age at presentation	37	30	37	34
HIV subtype	HIV-1, A 1	HIV-1, CRF 01AE	HIV-1, F1	HIV-1, C
HIV RNA (copies/per milliliter) at presentation	65,600	69,600	96,100	637,000
CD 4 counts at presentation ($\times 10^6$ cells/per liter)	570	180	230	40
ART	TDF/FTC/LPV/r/RAL	ZDV/3TC/ATV/r/RAL	TDF/FTC/ATV/r/RAL	TDF/FTC/ATV/r/RAL
Zidovudine intravenously	Yes	No	Yes	Yes
Single-dose nevirapine (NVP) before delivery	Yes	No	Yes	No
Mode of delivery	Planned cesarean section	Planned cesarean section	Planned cesarean section	Emergency cesarean section
Days on raltegravir	8	49	12	22
HIV RNA (copies/per milliliter) of the mother at delivery	2700	<20	837	691
Dedline of HIV RNA (log) from presentation to delivery	1.39	3.56	2.06	2.96

RALTEGRAVIR-CONTAINING ART LATE IN PREGNANCY

3

TABLE 2. CHARACTERISTICS OF THE INFANTS TO FOUR WOMEN PRESENTING AS HIV POSITIVE LATE IN PREGNANCY

Case	1	2	3	4
Birth weight (g)	3585	2552	3096	3375
Apgar score (1', 5', 10')	7, 3, 8	9, 10, 10	10, 10, 10	9, 10, 10
Prophylactic treatment to the infant	ZDV 4 weeks 3TC 4 weeks NVP 2 weeks	ZDV 4 weeks	ZDV 4 weeks 3TC 4 weeks NVP 2 weeks	ZDV 4 weeks 3TC 4 weeks NVP 2 weeks
Breastfed	No	No	No	No
Infant HIV RNA (copies/per milliliter) 2 days after delivery	<20	<20	<20	<20
Infant HIV RNA (copies/per milliliter) at 5–8 weeks	<20	<20	<20	<20
Infant HIV RNA (copies/per milliliter) at 4–6 months	<20	<20	<20	<20
HIV status of the infant	HIV negative	HIV negative	HIV negative	HIV negative



Seguridad en el embarazo

- Estudios en animales no demostraron teratogenicidad, ni alteraciones en la supervivencia embrionaria o fetal.
- En conejos no se observaron alteraciones externas, esqueléticas ni viscerales vinculadas a raltegravir.
- En ratas se evidenció un aumento de costillas supernumerarias con dosis 3 veces superiores a la dosis diaria indicada en humanos.



Pasaje transplacentario RAL

Table 1. Summary of case study results.

Case	One	Two	Three
RT mutations	D67N, K70R, M184I, T215F, K219Q, V106A, K103N (accumulation of multiple tests)	M41LM, T215L (base line resistance at diagnosis)	Nil known (no resistance tests)
PI mutations	I54M, M46M/I, V82A, L90M (accumulation of multiple tests)	M46IM, L90M (baseline resistance at diagnosis)	Nil known (no resistance tests)
Gestation RAL initiated	28 weeks	38 weeks	39 weeks
VL at RAL initiation	183	67 100	238
Other ARV in regimen	Tenofovir/emtricitabine, abacavir etravirine	Tenofovir/emtricitabine, darunavir/ritonavir, (IV zidovudine at delivery)	Tenofovir/emtricitabine, efavirenz (IV zidovudine at delivery)
Delivery mode	Elective CS 39 weeks	Emergency CS 40 weeks + 3 days	Elective CS 40 weeks + 1 day
Delivery VL	<40	185 (4 days prior to delivery)	<40
Mother RAL concentration (ng/ml)	493	22	50
Time postmaternal dose	7 h	13 h	12 h
Time after delivery	3 h	1 h	9 h
Baby RAL concentration (ng/ml)	3634	209	776 and 5
Time postmaternal dose	7 h	13 h	5.5 h
Time after delivery	3 h	1 h	2.5 and 72 h
Baby ARV postpartum for 1 month	Zidovudine	Etravirine, lamivudine, darunavir/ritonavir enfuvirtide	Zidovudine lamivudine lopinavir/ritonavir

ARV, antiretroviral; CS, caesarean section; IV, intravenous; PI, protease inhibitor; RAL, raltegravir; RT, reverse transcriptase; VL, HIV-1 viral load (copies/ml)

McKeown DA et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS* 2010; 24:2416–2418.



Evidencia en la región

Short Communication: Use of Raltegravir in Late-Presenting HIV-Infected Pregnant Women

TABLE 1. SUMMARY CHARACTERISTICS OF 14 HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN WHO USED RALTEGRAVIR LATE IN PREGNANCY FOR HIV-1 PREVENTION OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION IN BAHIA, BRAZIL

Case	Gestational age at RGV initiation (weeks)	VL at RGV initiation (copies/ml)	ARV drugs during current pregnancy	Gestational age at delivery (weeks)	Exposure to RGV (days)	VL at delivery (copies/ml)	Decline of VL (log) from RGV initiation to delivery
1	35	61.505	ZDV+3TC+LPV/r+RGV	37	7	Unknown	—
2	36	27.026	ZDV+3TC+TDF+DRV/r+RGV	38	20	<50	2.74
3	37	114.059	ZDV+3TC+RGV	40	18	<50	3.36
4	35	68.891	ZDV+3TC+DRV/r+RGV	38	22	<50	3.14
5	38	959	ZDV+3TC+LPV/r+RGV	39	7	139	0.84
6	35	129.842	ZDV+3TC+LPV/r+RGV	37	9	Unknown	—
7	36	391.535	ZDV+3TC+LPV/r+RGV	39	32	<50	3.90
8	37	7.361	ZDV+3TC+RGV	39	15	64	3.06
9	35	15.957	ZDV+3TC+LPV/r+RGV	38	18	<50	2.51
10	36	95.734	ZDV+3TC+ATV/r+RGV	39	17	457	2.33
11	36	43.703	ZDV+3TC+RGV	38	17	194	2.36
12	34	5.408	ZDV+3TC+RGV	37	7	<50	2.04
13	37	6.168	ZDV+3TC+LPV/r+RGV	39	14	Unknown	—
14	35	4.665	ZDV+3TC+RGV	38	25	<50	1.97

RGV, raltegravir; VL, viral load; ARV, antiretroviral; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; TDF, tenofovir; LPV/r, lopinavir/r; ATV/r, atazanavir/r; DRV/r, darunavir/r.

En 1 caso RN vivo con infección vertical probablemente *in utero*, previa al uso de RAL



Nóbrega I *et al.* *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(11):1451-4.

www.infectologia.edu.uy

Estudio descriptivo retrospectivo en un hospital general de agudos. Hospital General de Agudos Cosme Argerich, Argentina; período 2009-2/2013.

- 9 casos de gestantes
- Indicación de RAL con una mediana de 31 semanas de gestación: captación tardía (2), intensificación del TARV (5 pacientes), tratamiento de virus multirresistente previo al embarazo (2)
- 7 pacientes lograron $CV < 50$ copias/mL al parto
- No se observó intolerancia o efectos adversos atribuibles a RAL ni malformaciones congénitas
- Al momento de la publicación: 7 pacientes habían finalizado el embarazo (5 por cesárea). Todos los RN presentaban al menos 1 PCR para VIH negativa



Conclusiones

- Lograr la máxima supresión viral al momento del parto es el principal objetivo de la profilaxis de la transmisión materno-infantil.
- Las pacientes que adquieren el VIH durante el embarazo son de alto riesgo de transmisión materno fetal.
- En pacientes con CV elevada dicha supresión depende del inicio del TARV precozmente en el embarazo.
- RAL posee una farmacocinética que permite una rápida disminución del ARN viral plasmático, importante pasaje transplacentario y acumulación en secreciones del tracto genital femenino.
- La evidencia actual sobre el uso de Raltegravir en el embarazo proviene de casos aislados y series de casos.



Uso de raltegravir en PTMI en nuestro medio

- Circunstancias especiales:
 - ✓ Seroconversión de VIH en el embarazo
 - ✓ Embarazo de captación tardía (edad gestacional ≥ 30 semanas)
 - ✓ Embarazadas en las que no se ha logrado una supresión de la carga viral en el tercer trimestre del embarazo





Born HIV Free

