

## Uso de raltegravir en embarazadas infectadas por VIH-1: experiencia en diferentes escenarios clínicos



### *Use of raltegravir in pregnant HIV-1 infected women: Experience in different clinical scenarios*

Raltegravir (RAL) es el primer inhibidor de la integrasa disponible para el tratamiento de la infección por VIH-1. Este fármaco ha demostrado excelentes resultados en el control de la replicación viral en pacientes *naïve* y pretratados. Es categoría C de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos en embarazo, debiendo usarse solo si el beneficio justifica el riesgo potencial<sup>1-3</sup>. A pesar de que la experiencia en el embarazo es limitada, reportes preliminares han mostrado un buen perfil farmacocinético y transferencia placentaria<sup>4,5</sup>.

El objetivo de la presente comunicación es describir nuestra experiencia con el uso de RAL en gestantes en diferentes escenarios clínicos. Desarrollamos un estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Hospital General de Agudos Cosme Argerich (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina), durante el período enero de 2009 a mayo de 2013. Las características y la metodología de trabajo de nuestro equipo han sido previamente descritas<sup>6</sup>.

Durante el período estudiado se asistieron 179 gestantes, indicándose RAL en 10 (5,5%). En los 10 casos las pacientes fueron hispanicas, sin antecedente de tabaquismo, adicción intravenosa o coinfecciones relevantes. El RAL se indicó en los siguientes escenarios clínicos: 1) presentación tardía a la consulta (edad gestacional >33 semanas): 3 pacientes, incluyendo una seroconversión; 2) intensificación (agregado transitorio del fármaco) por insuficiente supresión viral en tercer trimestre: 5 pacientes; 3) tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA basal) de VIH-1 previo al embarazo, donde el RAL forma parte estable del tratamiento seleccionado: 2 pacientes. Los escenarios 2 y 3 corresponden a gestantes adolescentes con VIH-1 adquirido por transmisión vertical; en las pacientes del escenario 1 la infección fue por vía sexual (tabla 1).

La mediana (rango) de edad fue 19 años (18-31); número de gestaciones: 1 (1-5); carga viral basal: 2.445 copias/ml (<50-28.100) y de recuento de linfocitos T CD4+: 273/ $\mu$ l (43-769). Cinco tenían antecedentes de eventos categoría C de los CDC. En los escenarios de presentación tardía e intensificación la mediana de exposición a RAL fue 31 días (7-46), con el fin de lograr la supresión viral en

el momento del parto. Todas las pacientes del escenario de intensificación y TARGA basal presentaron antecedente de adherencia irregular a su tratamiento durante la gestación. La tolerancia digestiva al RAL fue óptima. Una paciente del grupo de presentación tardía presentó hepatotoxicidad moderada (con una dosificación de transaminasa glutámico-pirúvica de 123 UI/l) sin expresión clínica, que se resolvió tras suspender el fármaco. En cuanto a la supresión viral, se logró en 8 de 10 pacientes una carga viral <50/ml en fin de gestación. En el escenario de presentación tardía se observó un descenso de la carga viral superior a 1,5 log<sub>10</sub>. En un caso se obtuvo un descenso de 1,89 log<sub>10</sub> con solo 7 días de exposición a TARGA estándar + RAL. En cuanto al escenario de intensificación, el RAL fue adicionado al TARGA de base en tercer trimestre, lográndose la supresión viral (con descensos de carga viral plasmática >0,6 log<sub>10</sub>), lo cual también podría atribuirse a una mejor adherencia global de las gestantes al tratamiento, dado que se efectuaron intervenciones para mejorar la misma. En cuanto a las complicaciones obstétricas, una paciente presentó amenaza de parto pretérmino que se resolvió con uteroinhibición (en este contexto se intensifica con RAL [caso F]) y otra hipertensión arterial que llevó a retraso de crecimiento intrauterino y cuadro de feto muerto (caso G).

Dado que en la mayoría de los casos la carga viral de fin de gestación fue extraída el mismo día del parto (o muy cercano al mismo), los nacimientos fueron por cesárea programada excepto en un caso, que fue de urgencia. Todas las gestantes recibieron infusión de AZT intraparto. No hubo nacidos vivos pretérmino. La mediana (rango) de peso neonatal fue de 2.895 g (2.200-3.450). Se realizó profilaxis posnatal en todos los casos: con AZT en 7 y con 3 fármacos (AZT, 3TC y nevirapina) en 2. A la fecha, todos los recién nacidos presentan al menos 2 determinaciones de PCR en ADN proviral obtenidas por encima de las 8 semanas de vida ya sin profilaxis antirretroviral, presentando alguna de estas con más de 4 meses de seguimiento.

El uso de RAL en gestantes se limita a «circunstancias especiales» en diferentes guías de tratamiento. Nuestra casuística permite identificar algunas de dichas circunstancias. Observamos, como otros autores, un rápido descenso de la carga viral con perfil de seguridad similar a reportes previos<sup>7-9</sup>. Presentamos lo que, a la fecha, es una de las mayores experiencias en el uso de RAL en embarazadas y la mayor casuística en uso de este fármaco en gestantes con infección perinatal, población de difícil manejo infectológico<sup>10</sup>. Si bien el carácter retrospectivo de nuestros datos puede limitar su extrapolación, el RAL ofrece un rol prometedor en estos escenarios clínicos complejos.

**Tabla 1**

Escenarios clínicos de uso de raltegravir en embarazadas VIH+. Características basales, evolución y respuesta virológica

| Caso | Escenario clínico   | Edad (años) | Vía de transmisión | Tratamientos ARV previos (n) | CV basal <sup>a</sup> | CD4 <sup>b</sup> | Edad gestacional basal <sup>c</sup> | Edad gestacional (inicio de RAL) <sup>c</sup> | Fármacos ARV concomitantes | CV al inicio de RAL <sup>a</sup> | Días de uso de RAL | Evento adverso  | Complicación obstétrica                                                               | Descenso de CV intra-RAL <sup>d</sup> | CV fin de gestación <sup>a</sup> |
|------|---------------------|-------------|--------------------|------------------------------|-----------------------|------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| A    | Presentación tardía | 31          | Sexual             | Ninguno                      | 19.339                | 197              | 37                                  | 37                                            | 3TC-AZT-LPV/r              | Ídem basal                       | 7                  | No              | Ninguna                                                                               | 1,89                                  | 233                              |
| B    | Presentación tardía | 23          | Sexual             | Ninguno                      | 2.234                 | 373              | 34                                  | 34                                            | 3TC-AZT-LPV/r              | Ídem basal                       | 31                 | No              | Ninguna                                                                               | 1,6                                   | < 50                             |
| C    | Presentación tardía | 30          | Sexual             | 1                            | 6.000                 | 769              | 34                                  | 34                                            | 3TC-AZT-LPV/r              | Ídem basal                       | 30                 | Hepatotoxicidad | Ninguna                                                                               | 2,3                                   | < 34                             |
| D    | Intensificación     | 19          | Perinatal          | 3                            | 2.656                 | 170              | 29                                  | 34                                            | 3TC-TDF-LPV/r              | 428                              | 21                 | No              | Ninguna                                                                               | 0,9                                   | < 50                             |
| E    | Intensificación     | 18          | Perinatal          | 3                            | 1.467                 | 274              | 9                                   | 34                                            | 3TC-AZT-TDF-DRV/r          | 2.060                            | 31                 | No              | Ninguna                                                                               | 1,62                                  | < 50                             |
| F    | Intensificación     | 20          | Perinatal          | 3                            | 3.828                 | 43               | 11                                  | 31                                            | FTC-TDF-ATV/r              | 1.979                            | 46                 | No              | Amenaza de parto pretérmino HTA asociada a embarazo, RCIU con feto muerto (semana 32) | 1,62                                  | < 50                             |
| G    | Intensificación     | 20          | Perinatal          | 2                            | < 50                  | 765              | 19                                  | 27                                            | FTC-TDF-ATV/r              | 173                              | 37                 | No              | Ninguna                                                                               | 0,66                                  | < 50                             |
| H    | Intensificación     | 19          | Perinatal          | 5                            | 108                   | 201              | 11                                  | 31                                            | FTC-TDF-ATV/r              | 696                              | 50                 | No              | Ninguna                                                                               | 1,25                                  | < 50                             |
| I    | TARGA basal con RAL | 19          | Perinatal          | 4                            | 28.100                | 276              | 8                                   | Preconcepcional                               | FTC-TDF-DRV/r-MVC          | N/A                              | N/A                | No              | Ninguna                                                                               | N/A                                   | 513                              |
| J    | TARGA basal con RAL | 18          | Perinatal          | 4                            | 4.234                 | 273              | 7                                   | Preconcepcional                               | FTC-TDF-FPV/r              | N/A                              | N/A                | No              | Ninguna                                                                               | N/A                                   | < 50                             |

ARV: antirretrovirales; ATV/r: atazanavir/ritonavir; AZT: zidovudina; CD4: recuento de linfocitos T-CD4+ en sangre periférica; CV: carga viral plasmática; DRV/r: darunavir/ritonavir; FPV/r: fosamprenavir/ritonavir; FTC: emtricitabina; HTA: hipertensión arterial; LPV/r: lopinavir/ritonavir; MVC: maraviroc; N/A: no aplica; RAL: raltegravir; RCIU: retardo de crecimiento intrauterino; TARGA basal: tratamiento antirretroviral de gran eficacia; TDF: tenofovir; 3TC: lamivudina.

<sup>a</sup> Expresado en copias/ml.

<sup>b</sup> Expresado en células/ $\mu$ l.

<sup>c</sup> Primer control durante la gestación (expresado en semanas).

<sup>d</sup> Expresado en log<sub>10</sub> copias/ml.

## Agradecimientos

A la Unidad de Virología del Hospital Francisco J. Muñiz por el procesamiento de las cargas virales; al Dr. Rafael Giesolauro y al Departamento de Obstetricia del Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

## Bibliografía

1. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. 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 [consultado Jun 2013]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>
2. The British HIV Association Writing Group. Guidelines for the Management of HIV Infection in Pregnant Women 2012 (Version 7, 30 April 2012) [consultado Jun 2013]. Disponible en: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/120430PregnancyGuidelines.pdf>
3. Cecchini D. Tratamiento antirretroviral en la embarazada y prevención de la transmisión vertical. En: Laurido M, editor. Tratamiento antirretroviral: Revisión clínica y farmacológica. 1.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Journal; 2013. p. 147-79.
4. Croci L, Trezzi M, Allegrì MP, Carli T, Chigiotti S, Riccardi MP, et al. Pharmacokinetic and safety of raltegravir in pregnancy. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68:1231-2.
5. McKeown D, Rosenvinge M, Donaghy S, Sharland M, Holt D, Cormack I. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. AIDS. 2010;24:2416-8.
6. Cecchini D, Martínez M, Giesolauro R, Astarita V, Nieto C, Rodríguez C. Prevención de la transmisión vertical del VIH-1 en un hospital público de complejidad

terciaria de Buenos Aires, Argentina. Rev Panam Salud Pública. 2011;30:189-95.

7. Westling K, Pettersson K, Kaldma A, Navér L. Rapid decline in HIV viral load when introducing raltegravir-containing antiretroviral treatment late in pregnancy. AIDS Patient Care STDS. 2012;26:714-7.
8. Renet S, Closon A, Brochet MS, Bussièrès JF, Boucher M. Increase in transaminase levels following the use of raltegravir in a woman with a high HIV viral load at 35 weeks of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2013;35:68-72.
9. Murray JM, Emery S, Kelleher AD, Law M, Chen J, Hazuda DJ, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. AIDS. 2007;21:2315-21.
10. Cruz ML, Cardoso CA, João EC, Gomes IM, Abreu TF, Oliveira RH, et al. Pregnancy in HIV vertically infected adolescents and young women: A new generation of HIV-exposed infants. AIDS. 2010;24:2727-31.

Diego Cecchini<sup>a,\*</sup>, Marina Martínez<sup>b</sup>, Laura Morganti<sup>a</sup> y Claudia Rodríguez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Infectología, Hospital General de Agudos Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Servicio de Neonatología, Hospital General de Agudos Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [diegocec@gmail.com](mailto:diegocec@gmail.com) (D. Cecchini).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.01.006>

## Bacteriemia por *Mycobacterium canariense* en un paciente oncohematológico portador de catéter central



### *Bacteriemia due to Mycobacterium canariense in an oncohematological patient with a long-term central device*

Sr. Editor:

*Mycobacterium canariense* es una micobacteria de crecimiento rápido (MCR) no pigmentada, descrita por primera vez en el año 2004 en la isla de Gran Canaria y que se ha relacionado con bacteriemia en pacientes con cáncer hematológico portadores de catéter central de larga duración<sup>1,2</sup>.

Presentamos un nuevo caso de sepsis por *M. canariense* en un paciente varón de 69 años diagnosticado y tratado de linfoma no Hodgkin en 2001. En 2009 presentó una recidiva que respondió bien a tratamiento con quimioterapia, pero volvió a recaer en 2011, y se trató con ciclos de rituximab a través un catéter venoso central tipo Port-a-Cath. En mayo de 2011, durante el tratamiento de esta última recaída, el paciente acudió al hospital de día con fiebre de 39,9 °C, mal estado general y marcadores de infección en la analítica de control: leucocitos 8.200/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 6.200/mm<sup>3</sup>, VSG 24 mm/h, PCR 20,53 mg/dl y procalcitonina > 10 ng/dl. Se le extrajeron muestras de sangre para hemocultivos a través del catéter central y de una vía venosa periférica. El paciente ingresó y se inició tratamiento antibiótico empírico con meropenem 1 g i.v./8 h.

Las botellas aerobias de los hemocultivos (BactAlert<sup>®</sup> bioMérieux) resultaron positivas; la que contenía la muestra de sangre obtenida a través de catéter, a las 40 h, y la que contenía la muestra de punción venosa periférica directa, a las 111 h de incubación. En la tinción de Gram se observaron bacilos grampositivos con tinción irregular, y en la tinción de Ziehl-Neelsen estos bacilos eran ácido-alcohol resistentes. Los hemocultivos se sembraron en agar sangre, agar chocolate y agar MacConkey, así como en medio de Löwenstein-Jensen. A las 48-72 h de incubación a 35 °C había crecimiento de colonias en todos los medios excepto en agar MacConkey.

Las colonias en agar sangre y agar chocolate eran irregulares, rugosas y no pigmentadas. En medio de Löwenstein-Jensen, el aspecto de las mismas era liso, brillante y sin pigmento. Se emitió un informe preliminar comunicando el aislamiento de un bacilo ácido-alcohol resistente de crecimiento rápido y se añadieron ciprofloxacino i.v. 400 mg/8 h y claritromicina 500 mg i.v./12 h al tratamiento en curso.

El resultado de la identificación bacteriana mediante métodos moleculares (GenoType<sup>®</sup> Mycobacterium CM/AS, HAIN Lifescience GmbH) fue de *Mycobacterium* spp. Las pruebas bioquímicas respecto a la reducción de nitratos fueron negativas; por el contrario, la producción de arilsulfatasa (3 días) y la hidrólisis de Tween 80 fueron positivas, así como el crecimiento en presencia de NaCl al 5% y en agar MacConkey sin cristal violeta<sup>3-5</sup>. La cepa se envió al Centro Nacional de Microbiología-Instituto de Salud Carlos III para su identificación, donde se obtuvo como resultado *M. canariense* mediante el análisis de los genes *hsp-65* y 16S rRNA<sup>1</sup>.

El estudio de sensibilidad a antibióticos se llevó a cabo mediante E-test (bioMérieux<sup>®</sup>) en agar Mueller-Hinton<sup>6</sup>. Los criterios de interpretación de las cepas como sensibles o resistentes fueron los recomendados por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) en el documento M24-A de 2003. Todos los antimicrobianos probados (tetraciclina, claritromicina, azitromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, amikacina, kanamicina, tobramicina, imipenem, cefoxitina y linezolid) resultaron sensibles<sup>3</sup>. La evolución del paciente fue buena y se le dio el alta a los 8 días del ingreso, con tratamiento antibiótico con claritromicina v.o. 1 g/24 h y ciprofloxacino v.o. 750 mg/12 h. El catéter venoso central no se retiró, debido a la mejoría clínica experimentada. Tampoco se produjeron recaídas posteriores que indicaran su retirada.

La bacteriemia por *M. canariense* ha sido comunicada con anterioridad solamente en 12 pacientes con cáncer hematológico. Todos padecían fiebre de más de 38 °C y eran portadores de un catéter central de larga duración que, en 8 de ellos, fue retirado por ser la causa aparente de la bacteriemia<sup>2</sup>. Es posible que en nuestro caso este haya sido también el origen, ya que la muestra de sangre de hemocultivo extraída a través del catéter resultó