

been in place in our hospital for more than a decade and has resulted in zero infections for prolonged periods of time (unpublished results), this is a remainder that surveillance must not be relaxed. Timely detection of the cause of the outbreak in our hospital led to swift actions that prevented further cases. Despite negative cultures in cases, causality is strongly suggested by the following facts: (1) the presence of a common source in cases and its absence in non-affected patients, (2) the rapid onset of symptoms after exposure to the common source by the intravenous route (endotoxin in the infusate could have been the triggering event⁹), (3) the evidence of a pathogen recovered from the common source, (4) the evidence of breaches in the aseptic preparation of propofol infusions, (5) the extinction of the outbreak after reuse of propofol was stopped, and (6) the absence of sepsis cases before manipulation of propofol vials occurred.

Propofol infusate contamination remains an important risk factor for sepsis and bloodstream infections when aseptic practices are not followed in anesthetic procedures. We make a call for continued surveillance and education to prevent further cases, especially in outpatient settings.

Acknowledgments

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, Schmader KE, Weber DJ, Fowler VG Jr, et al. Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: a multicenter cohort study. *PLOS ONE*. 2014;9:e91713. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091713>.
- Robineau O, Robert J, Rabaud C, Bedos JP, Varon E, Péan Y, et al. Management and outcome of bloodstream infections: a prospective survey in 121 French hospitals (SPA-BACT survey). *Infect Drug Resist*. 2018;11:1359–68. <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S165877>.
- Brady M, Oza A, Cunney R, Burns K. Attributable mortality of hospital-acquired bloodstream infections in Ireland. *J Hosp Infect*. 2017;96:35–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.006>.
- Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med*. 2013;173:2039–46. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.9763>.
- Macías AE, Muñoz JM, Herrera LE, Medina H, Hernández I, Alcántar D, et al. Nosocomial pediatric bacteremia: the role of intravenous set contamination in developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:226–30. <http://dx.doi.org/10.1086/502383>.
- Prevalence of nosocomial infections in general hospitals of the principal public healthcare institutions. Mexico: Secretariat of Health; 2011. http://www.dged.salud.gob.mx/contenidos/dess/descargas/estudios_especiales/NOSOCOMIAL_IF.pdf [accessed 25.10.19] [Published in Spanish].
- Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med*. 1995;333:147–54. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199507203330303>.
- Yablon BR, Dantes R, Tsai V, Lim R, Moulton-Meissner H, Arduino M, et al. Outbreak of *Pantoea agglomerans* bloodstream infections at an Oncology clinic – Illinois, 2012–2013. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38:314–9. <http://dx.doi.org/10.1017/jice.2016.265>.
- Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem*. 2002;71:635–700. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414>.

Eric Ochoa-Hein^{a,*}, Martha A. Huertas-Jiménez^a, Alfredo Ponce-de-León^{b,c}, Arturo Galindo-Fraga^a

^a Department of Hospital Epidemiology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

^b Department of Infectious Diseases, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

^c Microbiology Laboratory, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

* Corresponding author.

E-mail address: dr.eric.ochoa@yahoo.com.mx (E. Ochoa-Hein).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.08.014>

0213-005X/ © 2020 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Terapia dual inadvertida con dolutegravir y lamivudina en paciente embarazada con VIH. A propósito de un caso



Inadvertent dual therapy with dolutegravir and lamivudine in a pregnant patient living with HIV. A case report

Todas las mujeres embarazadas con infección por VIH deben recibir tratamiento antirretroviral (TAR). Debe iniciarse de forma precoz, independientemente del estado inmunoviológico. El objetivo es tanto prevenir la transmisión al feto o al recién nacido (transmisión perinatal) como mejorar la salud materna frente a la infección por VIH¹.

El TAR disminuye la tasa de progresión de la infección del VIH reduciendo la carga viral en sangre periférica o manteniendo la supresión virológica (<50 copias/mL) una vez conseguida. Esto reduce notablemente el riesgo de transmisión perinatal².

Ioannidis et al. establecieron una tasa de transmisión perinatal del 1% en mujeres cuya carga viral por VIH-1 se mantenía por debajo de 1.000 copias/mL. El riesgo se reducía casi por completo si la supresión de la viremia materna, además, se acompañaba de profilaxis antirretroviral³.

En la mujer embarazada, las pautas preferentes del TAR difieren de las recomendadas para adultos no gestantes, por la falta de evidencia científica disponible en cuanto a eficacia y seguridad con algunos antirretrovirales en el embarazo. Se recomienda un TAR basado en triple terapia con combinaciones de *inhibidores de la*

transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) e *inhibidores de integrasa* (INI), como raltegravir o *inhibidores de la proteasa* (IP) como darunavir potenciado con ritonavir^{4–6}.

Documentamos el caso de una mujer de 33 años, natural de Maruecos, diagnosticada de infección por VIH-1 en 2011 en Grecia. Se inició TAR con lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) y pareja de análogos de nucleósidos: emtricitabina/tenofovir (FTC/TDF). La paciente estaba asintomática al diagnóstico, con nadir de CD4 superior a 500 células/mm³ (categoría A1). En 2017 se trasladó a Almería e inició seguimiento en nuestro centro.

Mantenía buena adherencia y tolerancia al TAR y acudía a las revisiones programadas, sin incidencias en los 3 años sucesivos, con óptimo control inmunoviológico. En marzo de 2019, tras referir que no tenía deseos genésicos y serologías frente al VHB negativas, se decidió, para minimizar la toxicidad a largo plazo, simplificar el TAR a terapia dual con dolutegravir (DTG) + lamivudina (3TC). No se produjo ningún fracaso virológico previo ni posterior al cambio.

En septiembre de 2019 acudió a consulta de forma inesperada, embarazada de 18 semanas de gestación. En ese momento mantenía un óptimo control inmunológico con 544 CD4+/mm³ y supresión virológica (cv-VIH < 20 cp/mL). Se decidió mantener la misma terapia dual, intensificando los controles obstétricos, que no habían detectado ninguna anomalía ni malformaciones fetales. Las sucesivas ecografías y analíticas fueron óptimas, con buen estado inmunológico y carga viral indetectable en todas las determinaciones, incluyendo el parto. Se produjo un embarazo a término,

parto eutócico de un recién nacido sano sin transmisión perinatal (aclaramiento progresivo de anticuerpos maternos en el recién nacido y carga viral de VIH no detectable). Se siguieron recomendaciones universales y se evitó la lactancia materna.

En junio de 2020 se optimizó la terapia dual a comprimido único con DTG/3TC sin incidencias.

DTG está considerado como uno de los agentes preferentes por las guías de las principales sociedades científicas a nivel mundial. Sin embargo, su recomendación en el primer trimestre de embarazo es controvertida y, sobre todo, en la fase periconcepcional. Encontramos datos discordantes en varios estudios. Zash y Holmes postulan un mayor riesgo de defectos del tubo neural⁷. Por otro lado, Zash y Jacobson midieron las tasas de muerte fetal, neonatal, pérdida de peso y parto prematuro con regímenes basados en DTG, iniciados antes o durante el embarazo, que eran comparables a las de otros regímenes antirretrovirales⁸. La Organización Mundial de la Salud propone DTG como tratamiento preferido de primera y segunda línea para todas las poblaciones, incluidas las mujeres embarazadas y las que tienen potencial de procreación⁹.

La terapia dual con DTG/3TC dispone de evidencia creciente de seguridad y eficacia en pacientes con infección VIH, incluyendo la recomendación como TAR de inicio en pacientes *naïve* tras descartar coinfección por VHB¹⁰. Dicho régimen podría ser igualmente eficaz en situaciones de embarazo como la expuesta en nuestro caso. Sin embargo, se necesitan estudios bien diseñados que permitan demostrarlo.

Las guías de práctica clínica recomiendan mantener el TAR previo al embarazo en gestantes con buen control inmunoviroológico siempre y cuando sea compatible con la fase de la gestación en la que se encuentren y se eviten combinaciones con riesgo elevado de toxicidad¹⁰. Esta premisa estaría en consonancia con la hipótesis de seguridad y eficacia, aún no demostrada, de la terapia dual con DTG/3TC en el embarazo. En este caso documentado, la paciente prefirió continuar con el TAR, con el que mantenía un óptimo control inmunoviroológico, pese a explicarle los riesgos potenciales derivados de la escasa experiencia de la terapia dual en embarazo.

Gliga et al. evaluaron la eficacia de la biterapia con 3TC+IP frente a 3TC/ZDV+IP en una cohorte de mujeres embarazadas que dieron a luz entre 2006 y 2012 en el hospital Pitié Salpêtrière (París, Francia): proponen que el régimen basado en 3TC+IP en terapia dual podría controlar la carga viral materna y prevenir toxicidades en mujeres embarazadas *naïve* y pretratadas¹¹. Aunque el diseño y metodología no permiten obtener conclusiones definitivas para su aplicación práctica, sienta algunas bases para proponer la hipótesis de seguridad y eficacia de la terapia dual en embarazo, que deberá ser demostrada o refutada en estudios bien diseñados.

Reconocemos que, con la evidencia científica disponible, la decisión de mantener la terapia dual en este caso es controvertida, si bien la experiencia favorable y la robustez del régimen DTG + 3TC en otros escenarios complejos (como son los pacientes *naïve* y pretratados con mutaciones archivadas)^{12,13} podrían apoyar la decisión, sin olvidar que la propia paciente prefirió no modificar el TAR, que mantenía con unas correctas adherencia y tolerancia, y que aseguró que no lo abandonaría durante el embarazo, lo que minimizaba las posibilidades de transmisión perinatal derivadas de un abandono terapéutico.

Financiación

Confirmamos que la elaboración de este manuscrito no ha sido financiada por ninguna entidad ni institución.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Department of Health and Human Services (HHS). 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 9 Jul 2020]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0/>.
2. Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, Brophy JC, Bitnun A, Samson LM, et al. A national review of vertical HIV transmission. *AIDS*. 2012;26:757–63.
3. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulters M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. *J Infect Dis*. 2001;183:539–45.
4. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Grupo de Estudio de sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. 2018 [consultado 9 Jul 2020]. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/05/gesida_VIH_embarazo.pdf.
5. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1715–25.
6. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanter S, Mills EJ, Renaud F, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017;4:e21–30, 6.
7. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381:827–40.
8. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M, et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: An observational study. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e804.
9. World Health Organization (WHO). Policy brief: Update of recommendation on first-and second line antiretroviral regimens. 2019 [consultado 9 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/22-07-2019-who-recommends-dolutegravir-as-preferred-hiv-treatment-option-in-all-populations>.
10. Panel de expertos de GESIDA y plan nacional sobre el sida. Documento de consenso de GeSIDA/plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización 2020 [consultado 9 Jul 2020]. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR.GUIDA.GESIDA.2020.COMPLETEA_Julio.pdf.
11. Gliga S, Clavel C, Alix A, Dommergues M, Quetin F, Marcelin AG, et al. Dual Therapy with lamivudine + protease inhibitor during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63:e159–63.
12. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: 96-week results from the GEMINI-1 and GEMINI-2 randomized clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83:310–8.
13. Van Wyk J, Ajana F, Bishop F, De Wit S, Osinyemi O, Portilla J, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine fixed-dose two-drug regimen versus continuing a tenofovir alafenamide-based three- or four-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults with HIV-1: Phase 3, randomized non-inferiority TANGO. *Study Clin Infect Dis*. 2020;ciz1243, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz1243>.

Sergio Ferra-Murcia*, Elena María Gázquez-Aguilera,
Luis Felipe Díez-García y Antonio Ramón Collado-Romacho

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería (Andalucía), España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sergio.ferra.sspa@juntadeandalucia.es
(S. Ferra-Murcia).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.08.016>

0213-005X/ © 2020 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.