



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Hepatotoxicidad en el lactante sano expuesto a nevirapina durante el embarazo



Pablo Iveli^a, Antoni Noguera-Julian^b, Pere Soler-Palacín^{a,*}, Andrea Martín-Nalda^a, Núria Rovira-Girabal^c, Clàudia Fortuny-Guasch^b y Concepció Figueras-Nadal^a

^a Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Pediàtriques, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Unitat d'Infeccions, Servei de Pediatria, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Servei de Pediatria, Hospital Sant Joan de Déu, Xarxa Assistencial Althaia Sant Joan de Déu, Manresa, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de mayo de 2014

Aceptado el 17 de octubre de 2014

On-line el 6 de diciembre de 2014

Palabras clave:

Embarazo

Hepatotoxicidad

Nevirapina

Virus de la inmunodeficiencia humana

R E S U M E N

Introducción: En nuestro medio, el uso de nevirapina en la embarazada infectada por el VIH se desaconseja por su potencial hepatotoxicidad. Existen pocos datos sobre dicha toxicidad en el neonato no infectado por el VIH y expuesto a este fármaco durante la gestación. Se pretende determinar el grado de hepatotoxicidad en el recién nacido expuesto a nevirapina y VIH durante la gestación.

Métodos: Estudio transversal observacional multicéntrico en una cohorte de recién nacidos hijos de madre VIH positivas no infectados en los que se revisó la primera determinación de alanina aminotransferasa antes de las 6 semanas de vida. Se establecieron 2 grupos según hubieran estado expuestos o no a nevirapina durante la gestación. La hepatotoxicidad se clasificó según el *AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events* (DAIDS).

Resultados: Se incluyeron 160 recién nacidos de 159 gestaciones (88 expuestos a tratamientos combinados con nevirapina y 71 a inhibidores de proteasa). No se observó ningún caso de hepatotoxicidad según la *Grading Table* del DAIDS, pero se registraron 2 casos de ALT superior a los valores de normalidad (2,8%, IC 95%: 0,3-9,8) en los no expuestos a nevirapina y uno (1,1%, IC 95%: 0,0-6,1) en el grupo expuesto ($p = 0,585$).

Conclusiones: La ausencia de diferencias entre ambos grupos sugiere que los regímenes de tratamiento antirretroviral de gran actividad que incluyen nevirapina durante la gestación no asocian un riesgo aumentado de hepatopatía en el lactante con respecto a otros regímenes.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Hepatotoxicity in healthy infants exposed to nevirapine during pregnancy

A B S T R A C T

Background: The use of nevirapine in HIV-infected pregnant women is discouraged due to its potential to cause hepatotoxicity. There is limited information available on the toxicity in non-HIV infected newborn exposed to this drug during pregnancy. The aim of the study is to determine the extent of hepatotoxicity in the newborn exposed to nevirapine and HIV during pregnancy.

Methods: A cross-sectional, observational, multicenter study was conducted on a cohort of healthy infants born to HIV-infected mothers, in whom the first determination of alanine aminotransferase (ALT), before 6 weeks of age, was collected. Patients were allocated to 2 groups according to exposure to nevirapine during pregnancy. Hepatotoxicity was rated according to the *AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events* (DAIDS).

Results: This study included 160 newborns from 159 pregnancies (88 exposed to nevirapine-based regimens and 71 exposed to protease inhibitors-based therapies). No cases of hepatotoxicity were observed

Keywords:

Pregnancy

Hepatotoxicity

Nevirapine

Human immunodeficiency virus

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: psoler@vhebron.net (P. Soler-Palacín).

according to the DAIDS Table for Grading. Two cases of ALT above normal values (2.8%; 95% CI: 0.3–9.8%) were observed in patients not exposed to nevirapine, and one case (1.1%; 95% CI: 0.0–6.1%) in the group exposed to nevirapine ($P = .585$).

Conclusion: The lack of differences between groups suggests that highly active antiretroviral treatment regimens including nevirapine administered during pregnancy do not involve a higher risk of liver disease compared to other treatment combinations.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Nevirapina (NVP) es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido con actividad frente al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Se ha demostrado su eficacia, sola o en combinación con otros fármacos, para la profilaxis de la transmisión vertical (TV) del VIH^{1,2}. NVP ha sido ampliamente utilizada en países de recursos limitados, en los que se calcula que más de un millón de mujeres y sus recién nacidos (RN) han recibido este fármaco como parte del tratamiento para evitar la transmisión del VIH³. Las Guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para países de recursos limitados incluyeron hasta 2013 NVP como parte del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en gestantes, adultos y niños infectados, y tanto las anteriores como las actuales incluyen NVP como profilaxis posnatal de la TV del VIH en el RN. Las Guías de 2010 indicaban la profilaxis con NVP hasta un mes después de interrumpir la lactancia materna, o en niños alimentados con lactancia artificial o tratadas con TARGA hasta las 4-6 semanas de vida (opción A). La Guía OMS 2013 determina que la profilaxis posnatal puede realizarse con zidovudina (AZT) o NVP durante las primeras 4-6 semanas, independientemente del tipo de lactancia⁴⁻⁶. Pautas cortas de tratamiento con NVP en dosis única en el momento del parto, sola o en combinación con AZT o AZT más lamivudina (3 TC), han demostrado ser eficaces y reducir la tasa de TV de la infección por VIH^{1,2,7}.

No obstante, la adición de NVP en el parto y al RN en gestantes tratadas con TARGA en países desarrollados no ha demostrado un beneficio adicional en relación con las gestantes y RN que no recibieron NVP⁸. La utilización de NVP en mujeres no inmunodeprimidas, con recuentos de linfocitos CD4 > 250/mm³, se ha asociado a hepatotoxicidad, habiéndose registrado casos graves asociados a mortalidad en gestantes⁹⁻¹¹. Ello motivó que desde el año 2005 exista una alerta de la FDA¹², y posteriormente de otras agencias del medicamento, que contraindica su uso en embarazadas que no lo recibían previamente con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 250/mm³. En nuestro medio el uso de NVP como parte del tratamiento antirretroviral o profilaxis de la TV en gestantes infectadas se limita en los últimos años a las embarazadas que ya lo recibían previamente y como parte del tratamiento combinado (AZT, 3 TC y NVP) administrado al RN hijo de madre con carga viral (CV) detectable en el parto y elevado riesgo de infección¹³.

Aun cuando NVP atraviesa la placenta y tiene una semivida y eliminación prolongadas en el RN¹⁴, hay poca información en relación con la potencial hepatotoxicidad en el neonato expuesto a la misma, durante el embarazo, el parto y ocasionalmente en el periodo posnatal. Los datos disponibles se basan en los obtenidos de pautas con dosis única de NVP administradas tanto a la madre como al RN, y determina que no existe mayor riesgo de efectos adversos neonatales comparados con el placebo u otras pautas terapéuticas¹⁵⁻¹⁹.

El presente trabajo fue diseñado con el fin de determinar el grado de hepatotoxicidad del RN expuesto de forma crónica a NVP gestacional y VIH, mediante la determinación de alanina aminotransferasa sérica (ALT) en hijos de madre con infección por el VIH, no infectados, en 2 hospitales de referencia de Barcelona (España).

Datos previos de nuestro grupo¹⁶ indicaban que la exposición a NVP prenatal no se asociaba a hepatotoxicidad significativa en los RN no infectados, por lo que el presente estudio pretende validar estos resultados mediante un proyecto multicéntrico con criterios de selección más estrictos.

Métodos

Estudio transversal observacional multicéntrico en un conjunto de RN de madres infectadas por el VIH y en tratamiento con TARGA durante el embarazo, en seguimiento en el Hospital Universitari Vall d'Hebron y en el Hospital Universitari Sant Joan de Déu (Barcelona, España) desde enero de 1998 a enero de 2013. Se recopiló la primera determinación de ALT del RN siempre que se hubiera realizado antes de las 6 semanas de vida, definiéndose hepatitis como la elevación por encima de 40 UI/l según los valores de normalidad de ambos laboratorios. Además, se recogieron otras variables, como la edad gestacional, el sexo, el peso al nacer y el antirretroviral (ARV) administrado al RN para profilaxis de la TV del VIH. De la gestante se recopilaron la edad materna al momento del parto, la etnia, la presencia de criterios diagnósticos de sida del *Centers for Disease Control and Prevention*²⁰, el consumo de tóxicos, el valor de linfocitos CD4+ y la CV más cercana al parto y el tipo y duración del TARGA realizado durante el embarazo. Los datos maternos se basaron en el número de gestaciones, ya que las madres presentaron características clínicas, inmunológicas y virológicas variables en las diferentes gestaciones. Se separaron los pacientes en 2 grupos: grupo 1, hijos de madres infectadas por el VIH que habían recibido un régimen TARGA que incluía NVP durante el embarazo, y grupo 2, hijos de madres infectadas por el VIH que habían recibido un TARGA que no incluía NVP.

Se excluyeron del estudio los RN que presentaran algunas de las siguientes características: uso de NVP intraparto, cualquier profilaxis ARV neonatal diferente del uso de AZT en monoterapia, cualquier patología perinatal susceptible de afectar la función hepática durante el periodo neonatal (sepsis, pérdida del bienestar fetal, dificultad respiratoria, necesidad de ventilación mecánica o nutrición parenteral, etc.), bajo peso al nacer según la edad gestacional, edad gestacional al nacimiento igual o menor a 35 semanas, RN hijos de madres infectadas por el VIH y/o por los virus de la hepatitis B y/o C en los que no se haya podido descartar la infección por cualquiera de estos virus.

El grado de afectación hepática se definió de acuerdo a los valores de ALT en los criterios del *Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events*¹⁹ en grado 1 (leve): 1,25-2,5 veces el límite superior de la normalidad (\times LSN) (50-100 UI/l); grado 2 (moderada): 2,6-5,0 \times LSN (101-200 UI/l); grado 3 (grave): 5,1-10,0 \times LSN (201-400 UI/l), y grado 4 (potencialmente mortal): > 10,0 \times LSN (> 401 UI/l). Cualquier valor entre el LSN y el grado 1 se consideró anormal pero no graduó según las recomendaciones mencionadas en dichos criterios¹⁹.

Se calculó la proporción de pacientes con alteraciones hepáticas en cada grupo con su intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se utilizaron la prueba de Chi al cuadrado y la U de Mann-Whitney

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3400545>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3400545>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)