



Efecto de la exposición prenatal y perinatal a los antirretrovirales

Ton Noguera (ton@hsjdbcn.org)

Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona

13ª Jornada de Tratamiento Antiretroviral en Pediatría

23 de octubre de 2009



Resumen

- Teratogenicidad
- Toxicidad hematológica
- Toxicidad mitocondrial / neurológica
- Carcinogénesis

... importancia del seguimiento a largo plazo



Teratogenicidad

THE ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY

Interim Report

1 JANUARY 1989 THROUGH 31 JANUARY 2009

(Issued: June 2009)

http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf



Teratogenicidad

Primary Registry Analysis (Prospective Reports): In review of the data through 31 January 2009, among the prospective Registry reports, the prevalence of birth defects per 100 live births among women with a first trimester exposure to any of the antiretroviral therapies included in the Registry is 2.9 (95% confidence interval (CI): 2.4, 3.4, i.e., 130 outcomes with defects of 4530 live births (Table 7). The prevalence of defects is not significantly different from the prevalence of defects among women with the first exposure during the second and/or third trimester (2.5 per 100 live births) (prevalence ratio: 1.15, 95% CI: 0.91, 1.45).

Measured against 10405 live births with exposure at any time during pregnancy, there were 278 outcomes with birth defects identified, a prevalence of 2.7 birth defects per 100 live births (95% CI: 2.4, 3.0). This proportion is not substantially different than the CDC's birth defects surveillance system (MACDP)[†] (3, 4, 5, 6) where total prevalence of birth defects identified among births from 1989 through 2003 was 2.72 per 100 live births (95% CI: 2.68, 2.76), and the



Teratogenicidad

Category A

Adequate and well-controlled studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters).

Category B

Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

Category C

Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

Category D

There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

Category X

Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.

→ **Sólo efavirenz**



Teratogenicidad: tenofovir

Earliest Exposure to Drugs		All APR-registered Drugs	All TDF Regimens
1 st Trimester	Number of Defects/ Live Births	126/4329	14/606
	Prevalence (95% CI)	2.9% (2.4 - 3.5)	2.3% (1.3 - 3.9)
2 nd /3 rd Trimester	Number of Defects/ Live Births	145/5618	5/336
	Prevalence (95% CI)	2.6% (2.2 - 3.0)	1.5% (0.5 - 3.4)
Total	Number of Defects/ Live Births	271/9947	19/942
	Prevalence	2.72%	2.02%

Squires K. Póster H-917, 49th ICAAC



Toxicidad hematológica

Anemia y neutropenia en una cohorte
de niños no infectados hijos de madres
positivas para el virus
de la inmunodeficiencia humana

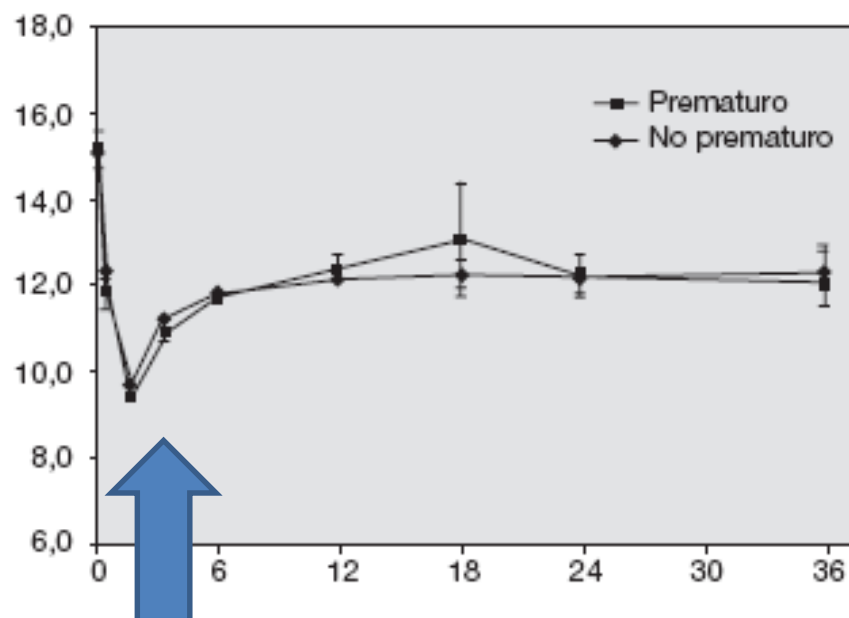
M. Fernández Ibieta^a, J.T. Ramos Amador^a, M.I. González Tomé^b,
S. Guillén Martín^a, J.M. Bellón Cano^c, M. Navarro Gómez^d, M.I. de José^e,
J. Beceiro^f, E. Iglesias^a, B. Rubio^a, P. Relaño Garrido^g, M.J. Santos^h,
N. Martínez Guardia^h, M.A. Roaⁱ y J. Regidor^j

An Pediatr (Barc). 2008;69(6):533-43



Toxicidad hematológica

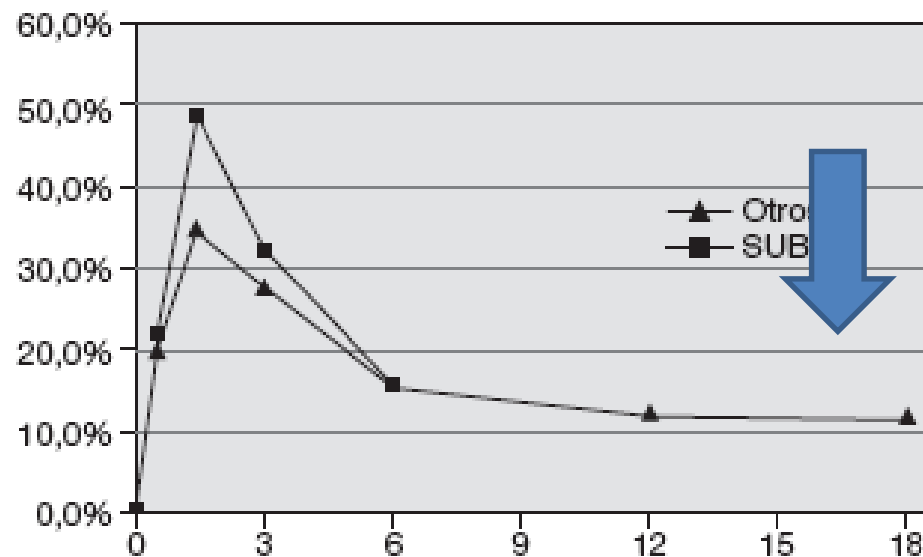
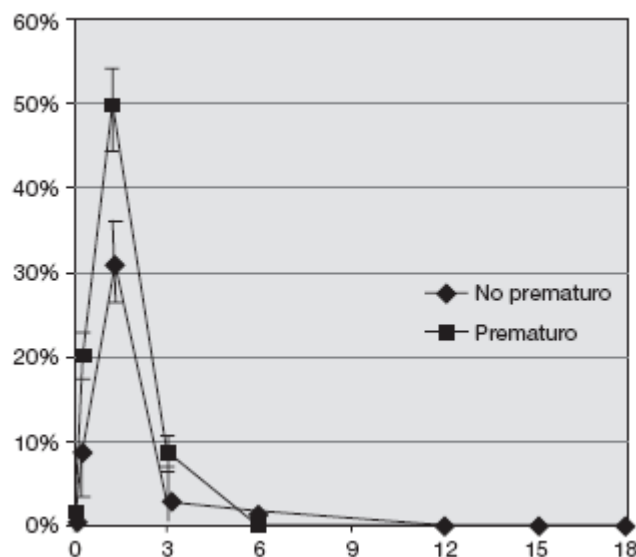
- Anemia grado 1: 25.8%, grado ≥ 2 : 4.3%
- Mayor riesgo si TARGA materno con IPs y/o AZT, y en el prematuro





Toxicidad hematológica

- Neutropenia leve: 25.5%, moderada o grave: 16.4%
- Mayor riesgo en el prematuro, al uso materno de TARGA
- Sin aparente repercusión clínica





Toxicidad hematológica

También afecta a plaquetas, linfocitos totales y linfocitos CD4 y CD8, además de la hemoglobina y los neutrófilos

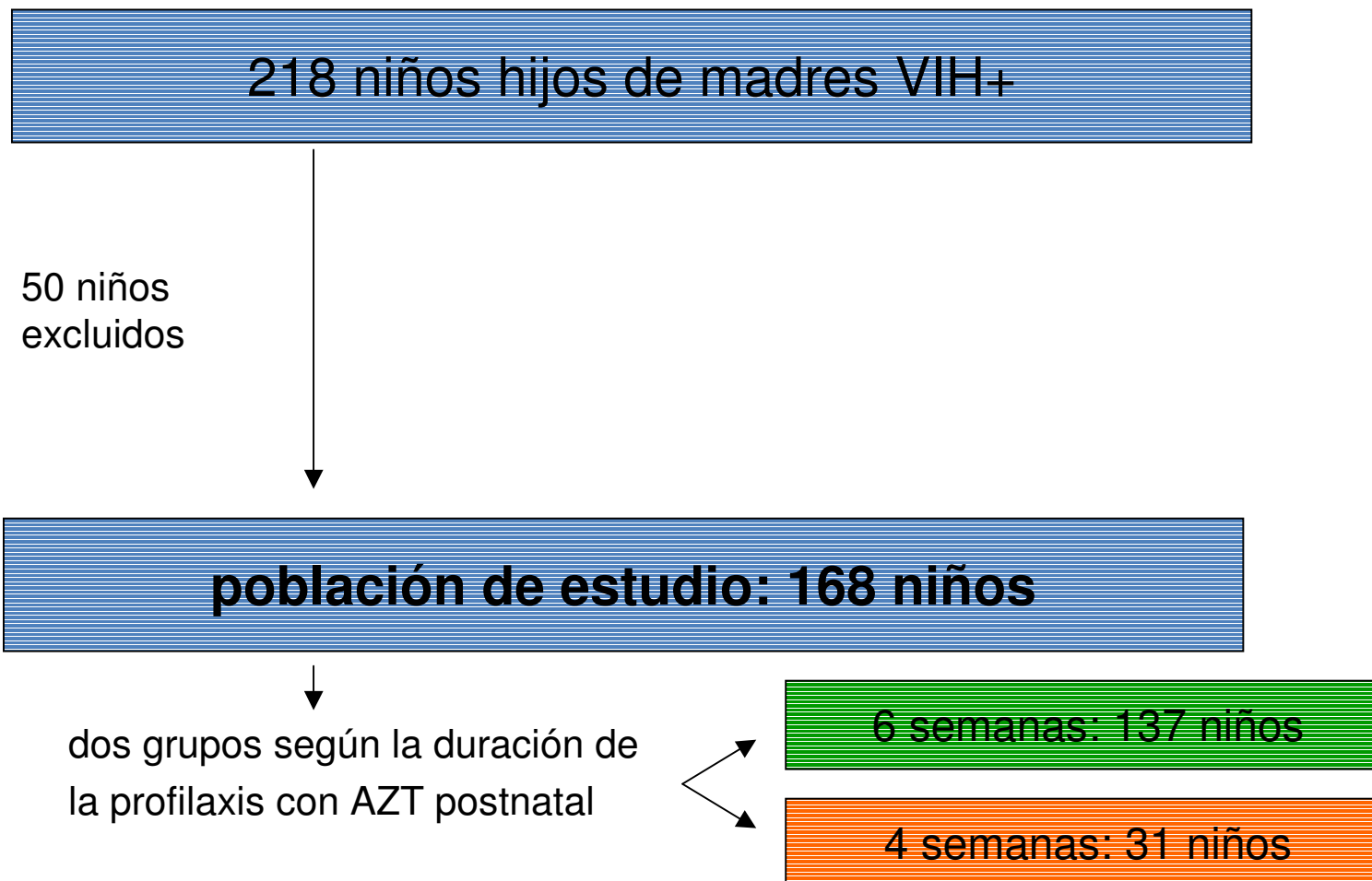
Raramente sintomático

En relación al uso:

- TARGA en el embarazo, sobretodo si incluye AZT
- Tiempo de TARGA
- Tratamientos combinados y/o parenterales en el periodo neonatal

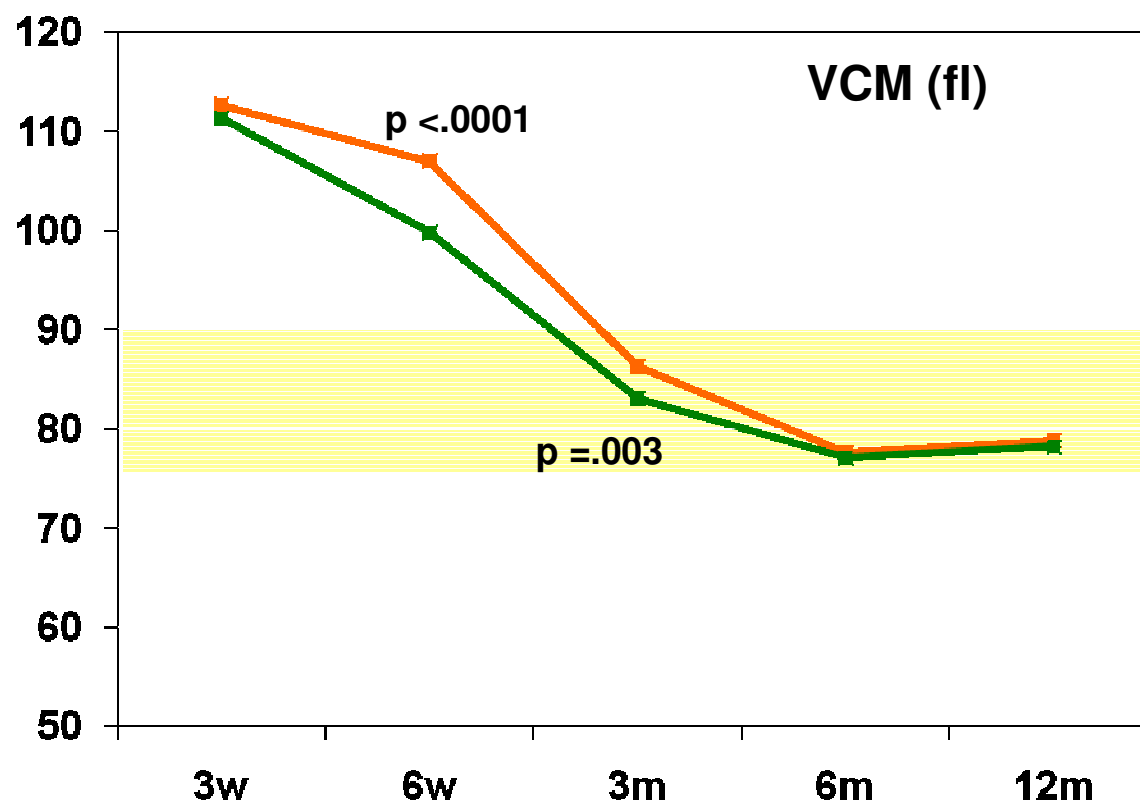


Toxicidad hematológica





Toxicidad hematológica





Toxicidad hematológica

	En el embarazo	Durante el parto	Al neonato
2009	TARGA que incluya	AZT ev	4-6 semanas
En breve...	¿Evitar AZT?	¿Nada?	¿Pautas cortas: 3 días, una semana?

Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), el Grupo de Estudio de Sida (GeSida/SEIMC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical.

Public Health Service Task Force
 Recommendations for Use of Antiretroviral
 Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for
 Maternal Health and
 Interventions to Reduce Perinatal HIV
 Transmission in the United States

July 8, 2008

HIV Medicine (2008), 9, 452–502

© 2008 British HIV Association

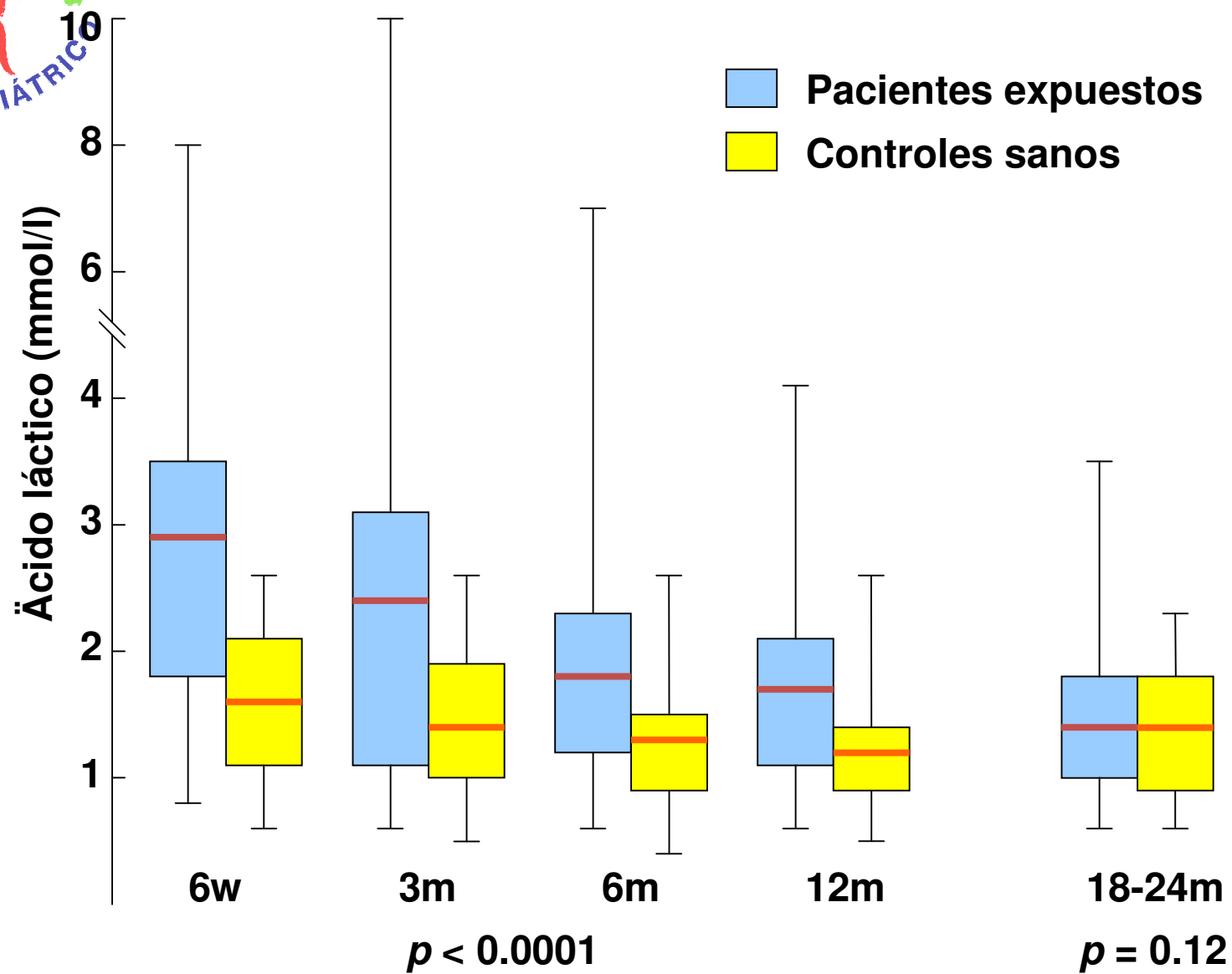
BRITISH HIV ASSOCIATION GUIDELINES

British HIV Association and Children's HIV Association
 guidelines for the management of HIV infection in
 pregnant women 2008



Toxicidad mitocondrial/NRL

- Asociada al uso de análogos de nucleósidos
- Raramente sintomática
- Puede asociar clínica neurológica parecida a la de las **enfermedades mitocondriales congénitas**; más convulsiones febriles
- Ácido láctico o niveles de ADN mitocondrial en sangre periférica





Toxicidad mitocondrial/NRL

- Existen estudios que demuestran un desarrollo neurológico normal hasta los 3 años en estos pacientes (*Alimenti A. Pediatrics 2006, 118:e1139; Williams P. IAS 2008, abs. MOAB0102*)
- Desconocemos el pronóstico a largo plazo



Toxicidad mitocondrial/NRL

OBJETIVO: Estudiar el desarrollo neuro-psicológico en niños de 7 años expuestos a ARV, en comparación a un grupo control con características sociales parecidas nacidos de madres infectadas por el VHC

Estudio transversal; se recogen datos epidemiológicos, clínicos y los antecedentes de exposición a drogas



Toxicidad mitocondrial/NRL

Batería de tests neuropsicológicos en dos sesiones de 90 minutos en días distintos, por psicólogo infantil *ciego* a la condición inicial del paciente

Funciones cognitivas

- Habilidades intelectuales (WISC-IV)
- Memoria visual y verbal (Tomal battery)
- Habilidades del lenguaje (PPVT y ITPA subtests)
- Capacidad visuoconstructiva (VMI)
- Velocidad motora y habilidades psicomotoras complejas (Purdue pegboard)
- Funciones ejecutivas (FAS) y atencionales (CARAS test)

Comportamiento y personalidad: cuestionarios de Achenbach para



Toxicidad mitocondrial/NRL

	Casos (n=68)	Controles (n=21)	<i>p</i>
Females / males, n	33 / 35	10 / 11	-
Age at assessment, years	6.9	7.1	-
Maternal age at birth, years	32	31.5	-
Gestational age at birth, weeks	37	39	<.0001
Weight at birth, g	2780	3010	-
Maternal substance use, n (%)	33 (48)	10 (48)	-
Methadone, n (%)	13 (19)	4 (19)	-
Tobacco, n (%)	24 (35)	5 (24)	-
Multidrug use, n (%)	11 (16)	4 (19)	-

No differences were neither observed in ethnicity, family composition, education level, employment status or income assistance between groups



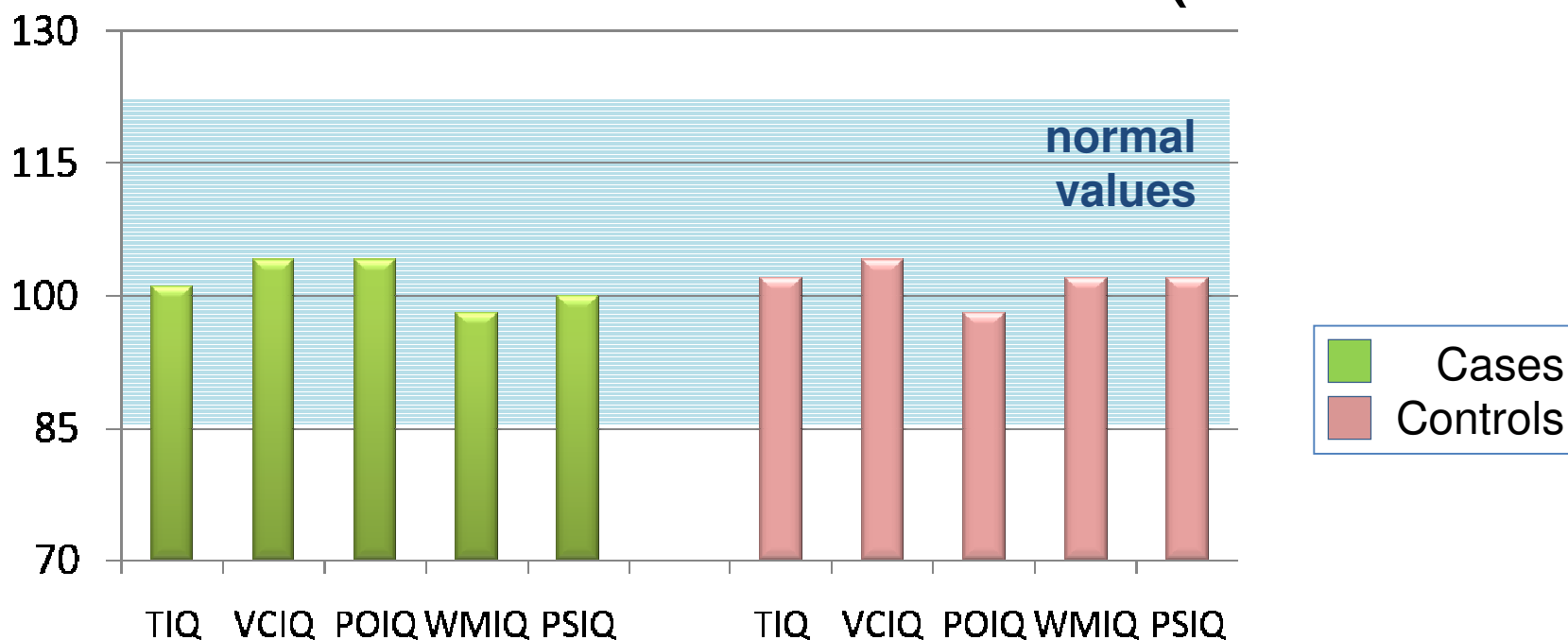
Toxicidad mitocondrial/NRL

ARV-exposed children (n=68)	
Maternal HIV infection B/C CDC category, n (%)	18 (26)
Maternal HIV sexual transmission, n (%)	33 (48)
Maternal HCV co-infection, n (%)	41 (60)
CD4-cell count at delivery, cells/mm ³ (mean)	540
Undetectable RNA-HIV at delivery, n (%)	53 (78)
Elective cesarean section, n (%)	50 (73)
HAART / ZDV use during pregnancy, n	60 / 8
Median (range) duration of prophylaxis, weeks	35 (8-38)
ZDV-3TC / d4T-3TC use during pregnancy, n	26 / 17
NVP / PI-based regimens during pregnancy, n	24 / 36

Most of the mothers (91%) received intrapartum intravenous ZDV, and most of the infants (91%) received the 6-week oral ZDV regimen



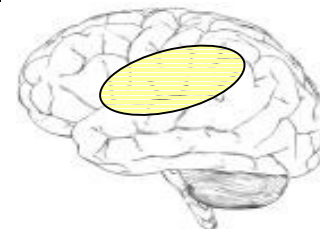
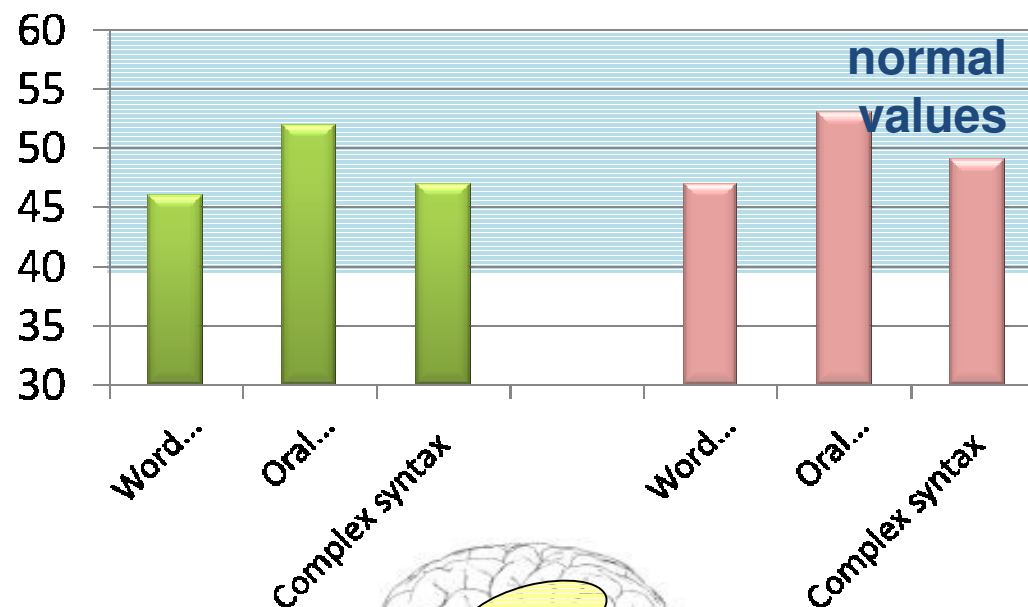
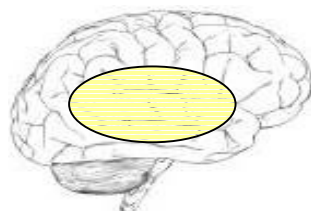
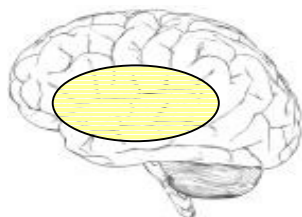
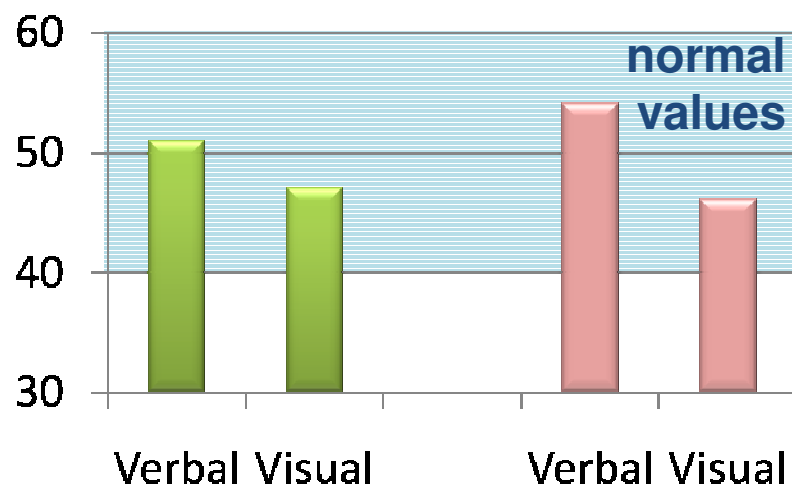
Intellectual abilities (WISC-IV)



TIQ, total IQ; **VCIQ**, verbal comprehension IQ; **POIQ**, perceptual organization IQ; **WMIQ**, working memory IQ; **PSIQ**, processing speed IQ

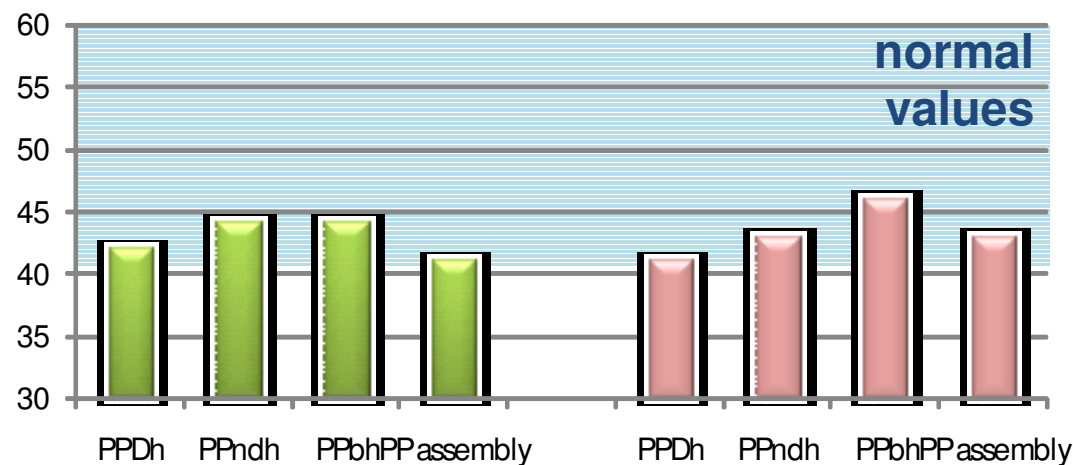
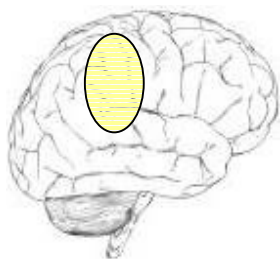
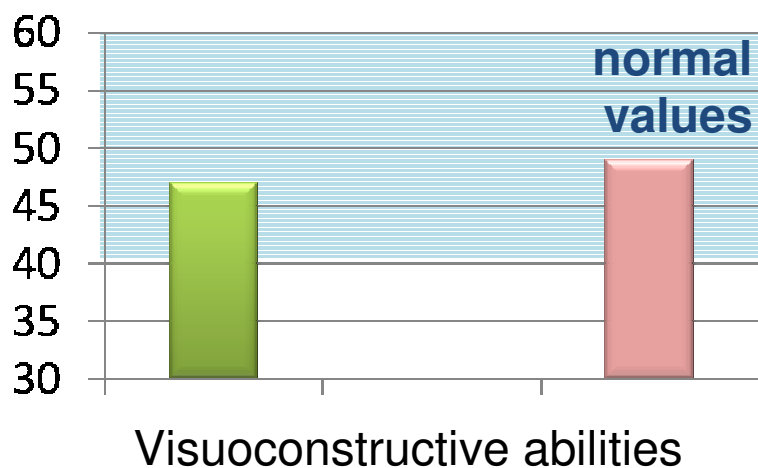
Abnormal results (total IQ score <85) rates did not differ between groups (8/68 vs 2/21, $p>.05$)

Memory and language skills





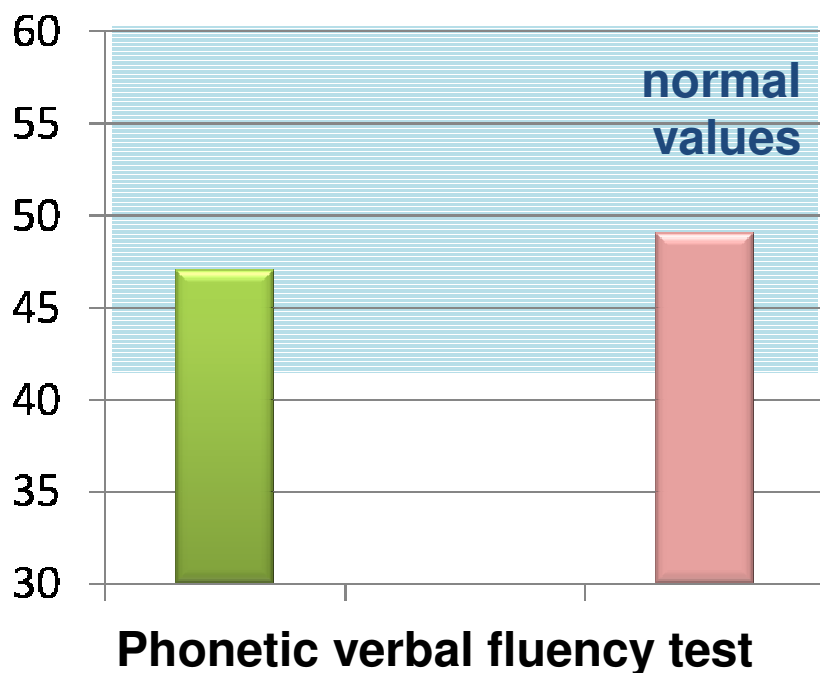
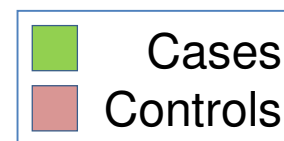
Visuoconstructive abilities and motor speed and complex psychomotor skills



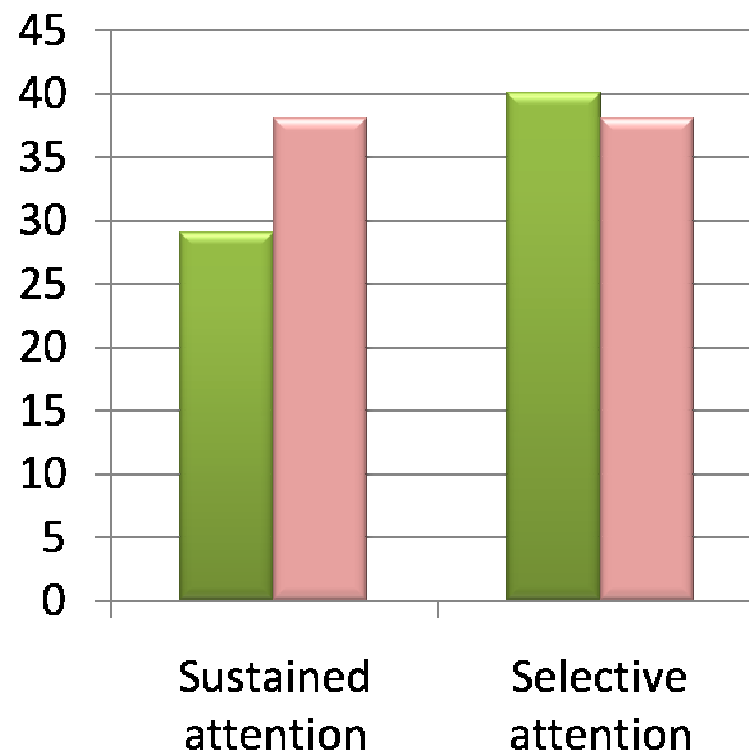
PPdh: Purdue Pegboard dominant Hand; **PPndh:** Purdue Pegboard non-dominant hand; **PPbh:** Purdue Pegboard both hands; **PP assembly:** Purdue Pegboard assembly



Executive functions and attention



Abnormality rate (%)





Toxicidad mitocondrial/NRL

- El uso materno de drogas durante el embarazo (cualquiera, metadona o tabaco) no asoció diferencias en los estudios realizados
- Ni la duración ni el tipo de TARGA, ni tampoco el resto de covariables hicieron variar estos resultados
- Limitaciones: grupos pequeños, diversos factores de confusión difíciles de controlar y desarrollo neuropsicológico en curso (funciones ejecutivas y comportamiento)



Toxicidad mitocondrial/NRL

CONCLUSIONES

- Se observa un desarrollo neuropsicológico normal en niños de 7 años expuestos a ARV, sin diferencias al compararlo al del grupo control
- Es necesario un seguimiento a largo plazo, sobretodo en relación a funciones ejecutivas/atencionales y al comportamiento

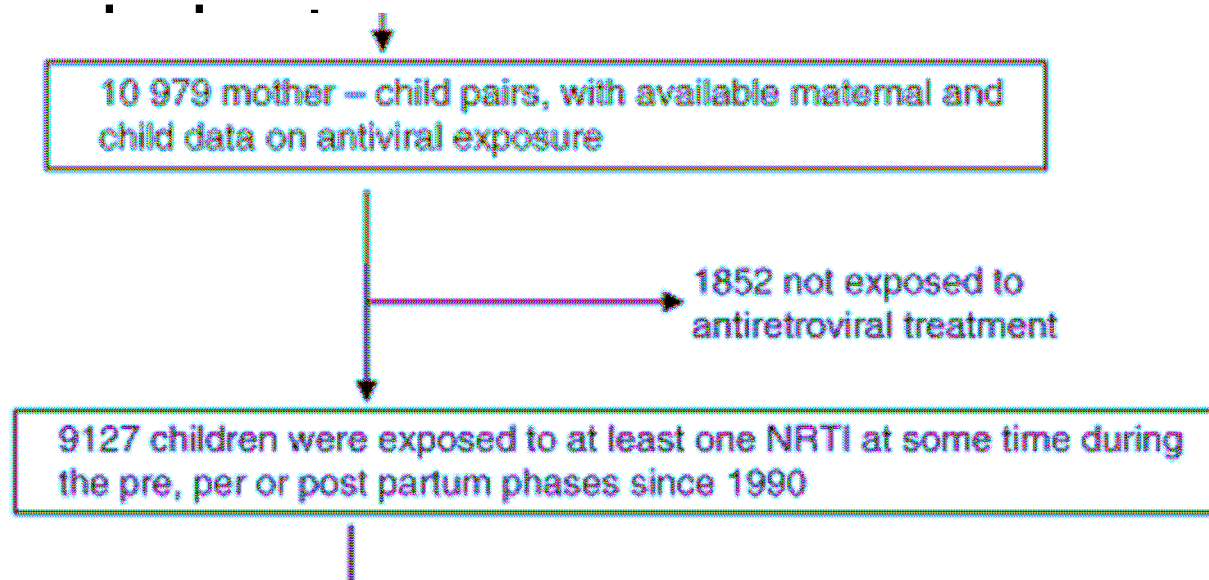


Carcinogénesis

Benhammou V et al. AIDS 2008, 22: 2165

- Cohorte Nacional Francesa; seguimiento desde 1984
- N=9127 pacientes, edad mediana 5.4 años; 53052 personas-año de

S





Patient (sex)	Year of birth and term	Type of tumor
1 (M)	1994, 41 WA ^d	Bilateral retinoblastoma
2 (M)	1994, 37 WA	Acute lymphoblastic leukemia
3 (F)	1995, 31 WA	Pilocytic cerebellar astrocytoma
4 (F)	1995, 39 WA	Acute lymphoblastic leukemia
5 (M)	1998, 30 WA	Pineoblastoma
6 (F)	2000, 37 WA + 4 D	Unilateral (right) Retinoblastoma
7 (M)	2001, 38 WA	Pineoblastoma
8 (M)	2001, 35 WA	Chiasmatic tumor ^f
9 (F)	2002, 40 WA + 1 D	Acute lymphoblastic leukemia
10 (M)	2004, 38 WA + 5 D	Intraventricular fibrillar Astrocytoma



Carcinogénesis

Benhammou V et al. AIDS 2008, 22: 2165

Casos observados, $n=10$

Casos esperados, $n=8.9-9.5$

$p=NS$

... sin embargo:

- Incidencia mayor a la esperada de tumores del SNC, con AP poco frecuentes
- La exposición a ddl+3TC es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer (OR: 12.5, de 2.4 a 66.1)
- Ningún cáncer en pacientes NO expuestos



Conclusiones

- ▶ ¿Teratogenicidad?
 - ▶ Toxicidad hematológica: profilaxis más cortas, cómodas y seguras... pero igualmente eficaces
 - ▶ No aparente afectación del desarrollo neuropsicológico
 - ▶ ¿Carcinogénesis?
-
- ▶ **IMPORTANCIA DEL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO**