



**CLUB
BIBLIOGRÁFICO**

GeSIDA

Dolutegravir versus efavirenz in women starting HIV therapy in late pregnancy (Dolphin-2): an open-label, randomised controlled trial.

K Kintu, T R Malaba, J Nakibuka, C Papamichael, A Colbers, K Byrne, K Seden, E Hodel, T Chen, A Twimukye, J Byamugisha, H Reynolds, V Watson, D Burger, D Wang, C Waitt, M Taegtmeier, C Orrell, M Lamorde, L Myer, S Khoo, for the Dolphin-2 Study Group.

Lancet HIV 2020; 7: 332–39

ClinicalTrials.gov (NCT03249181).

Otilia Bisbal Pardo

Especialista en Medicina Interna.

Unidad de VIH. Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

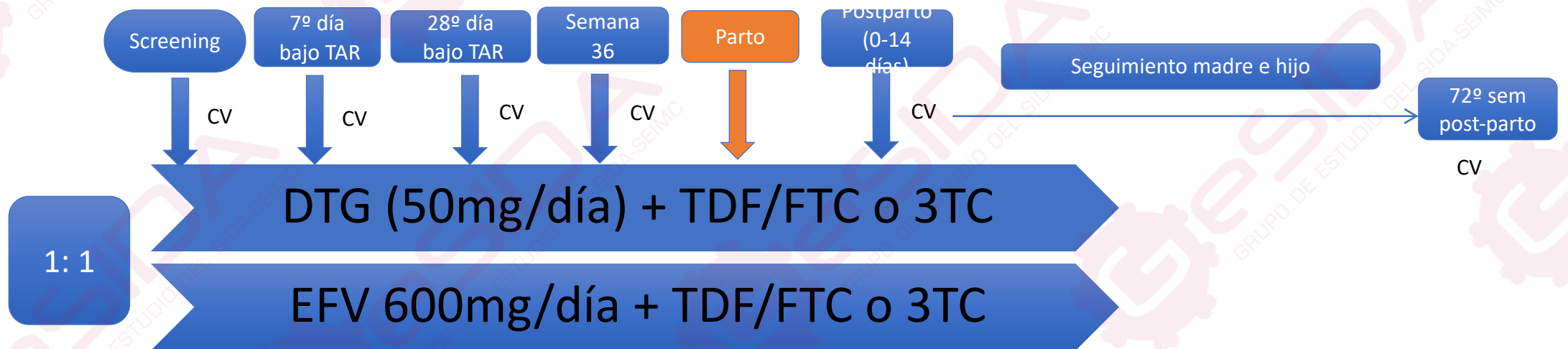
Email: obisbalpardo@salud.madrid.org

METODOLOGIA->DISEÑO

- ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO ABIERTO (DoLPHIN-2)
- Realizado en UGANDA Y SUDÁFRICA
- Reclutamiento desde enero a agosto 2018

Criterios de inclusión

- Mujeres embarazadas (>= 28 semanas)
- Edad > 18 años
- Infección por VIH confirmada
- Sin TAR y CV > 50 cop/ml



METODOLOGIA- OBJETIVOS

- OBJETIVOS PRIMARIOS:

- 1. Eficacia: Carga viral (CV) < 50 cop/ml en el momento del parto.
- 2. Seguridad: proporción de efectos adversos relacionados con el TAR.

- OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- CV < 1000 cop/ml en el momento del parto
- Transmisión materno-infantil
- Seguridad y tolerabilidad del DTG en madres e hijos lactantes.

RESULTADOS

Características generales:

	Dolutegravir (n=125)	Efavirenz (n=125)	Total (n=250)
Age (years)	28.0 (5.3)	27.4 (5.1)	27.7 (5.2)
CD4 cell count (cells per μ L)	464 (329-664)	414 (265-581)	446 (296-633)
Log ₁₀ viral load (copies per mL)	4.4 (3.6-4.7)	4.6 (3.9-4.8)	4.4 (3.8-4.8)
Estimated gestation age (weeks)	31 (29-34)	31 (29-33)	31 (29-34)
Gravidity	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)
Previous livebirths	2 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-3)
Primigravida	16 (13%)	14 (11%)	30 (12%)
Previous stillbirths	2 (2%)	2 (2%)	4 (2%)
Use of herbal or traditional medicine	42 (34%)	45 (36%)	87 (35%)
Use of supplements and vitamins	48 (38%)	46 (37%)	94 (38%)
Other comedications	31 (25%)	38 (30%)	69 (28%)
Tobacco consumption in pregnancy	7 (6%)	7 (6%)	14 (6%)
Alcohol consumption in pregnancy	22 (18%)	27 (22%)	49 (20%)
History of psychiatric disorders	8 (7%)	3 (2%)	11 (4%)
Weight (kg)	75.1 (16.1)	71.8 (15.6)	73.4 (16.0)
Height (cm)	157.2 (7.8)	158.0 (8.1)	157.6 (7.9)
Site			
South Africa	57 (46%)	57 (46%)	114 (46%)
Uganda	68 (54%)	68 (54%)	136 (54%)

Data are mean (SD), median (IQR), or n (%).

268 gestantes randomizadas.

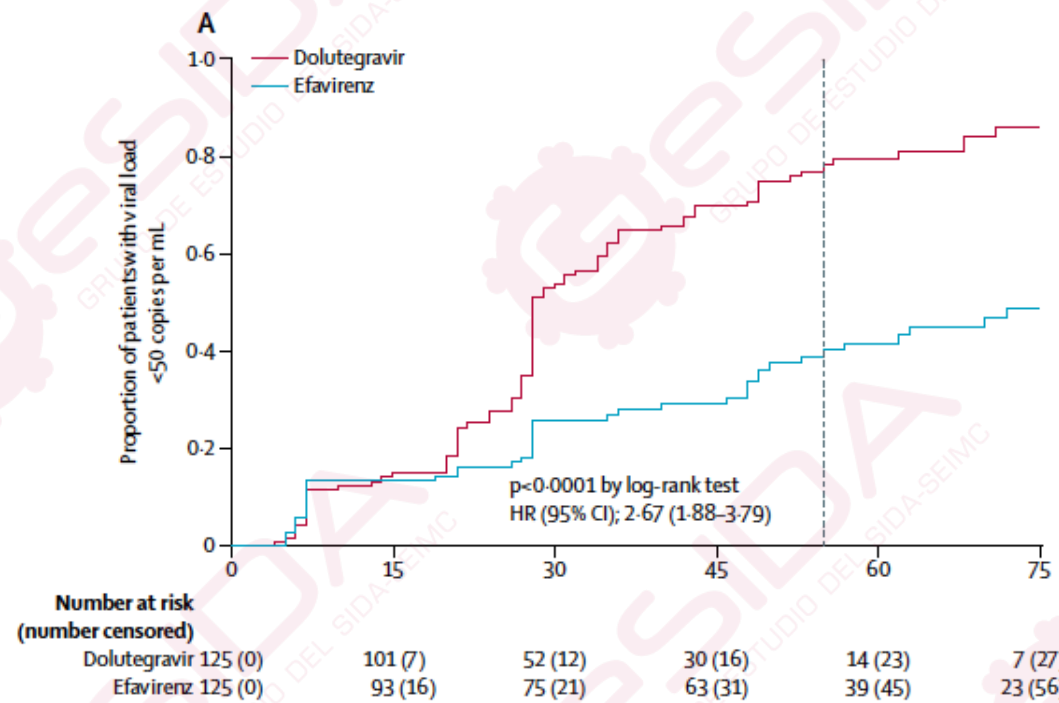
	Pacientes que alcanzan el objetivo (n/%)		Riesgo relativo estimado (IC 95%)
	DTG	EFV	
CV < 50 cop/ml	89/120 (74%)	50/117 (43%)	1,64 (1,31-2,06)* p<0,0001
CV <1000 cop/ml	112/120 (93%)	96/117 (82%)	1,12 (1,00-1,25)* p=0,042
CV < 50 cop/ml			1,65 (1,31 to 2,06)** p<0.0001
CV <1000 cop/ml			1,10 (0,99 to 1,23)** p=0,089

*ajustado por CV basal y CD4

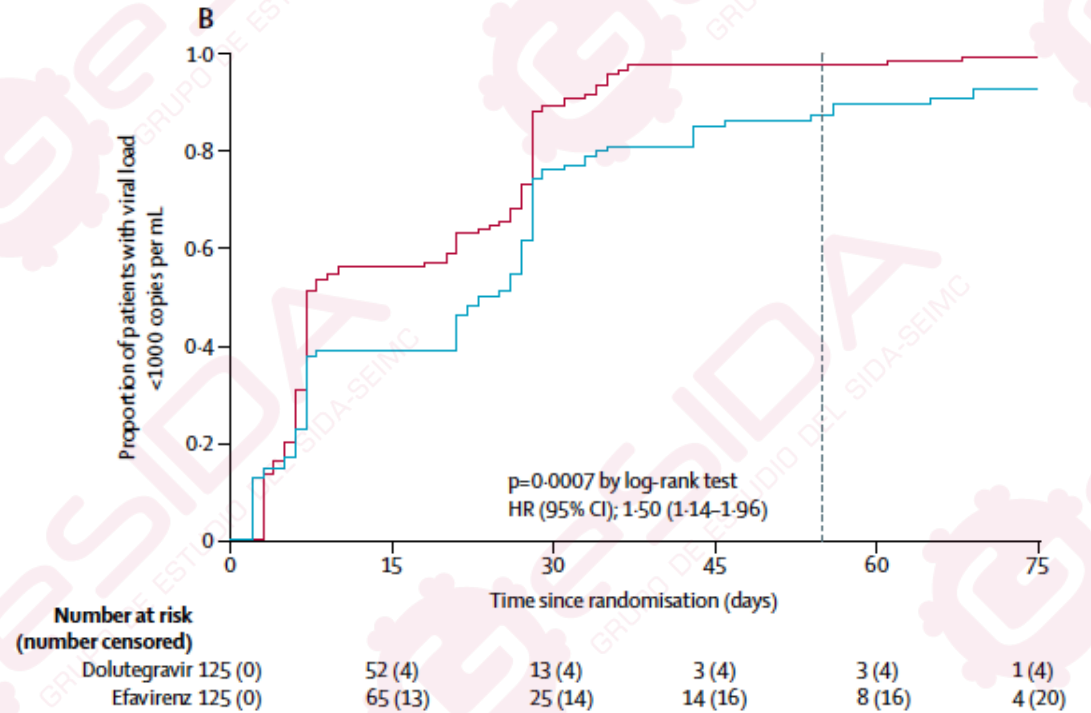
** ajustado por CV basal, CD4, edad, edad gestacional y país.

RESULTADOS

Mediana de tiempo/IC 95% hasta alcanzar el objetivo de carga viral:		
	CV < 50 cop/ml	CV < 1000 cop/ml
DTG	28 días (28-34)	7 días (7-20)
EFV	82 días (55-97)	23 días (21-27)



B
Proporción de mujeres con CV <50 cop/ml durante el seguimiento



Proporción de mujeres con CV <1000 cop/ml durante el seguimiento

RESULTADOS- SEGURIDAD

- **Transmisiones materno-infantiles:** 3 en el grupo de DTG atribuidas a transmisión intraútero dado que las CV en el parto eran bajas (CV< 50 cop/ml en 2 casos y < 200 cop/ml en el tercero), y la PCR-VIH positiva en el recién nacido fue muy precoz.
- **Ganancia de peso:** sin diferencias entre los dos grupos
- **Muertes de recién nacido:** 3 en grupo de DTG (2 relacionadas con lues y 1 con tuberculosis) y 1 en el grupo de EFV (relacionada con distress fetal)
- **Efectos adversos graves en la gestante:** más en el grupo de DTG

Madre	DTG	EFV	
Efectos adversos graves	30 (22%)	14 (11%)	P=0,013
Efectos adversos graves relacionados con TAR	1 (<1%)	0	NS
Efectos adversos graves relacionados con Sd de reconstitución inmune	1 (<1%)	0	NS

¿POR QUÉ HE ELEGIDO ESTE ARTÍCULO?

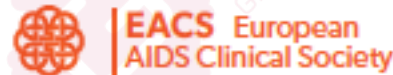
- Las mujeres gestantes son un subgrupo de pacientes menos frecuente en nuestro medio pero por ese motivo pueden generarnos muchas dudas de manejo cuando aparecen.
- La evidencia científica en este subgrupo de pacientes es escasa y la mayoría de las veces proviene de estudios observacionales. Pocos ensayos clínicos.
- Se ha generado “ruido” hacia el uso del dolutegravir en la gestación desde los primeros datos del estudio de Tsepamo en Botswana que lo relacionaba con mayor teratogenicidad sobre el tubo neural frente al efavirenz.
- La presentación tardía en el sistema de salud de estas pacientes (III Trimestre) es una realidad frecuente y un problema grave en Africa: asociada a riesgo de 7 veces más de transmisión materno-infantil y mayor mortalidad en el 1º año de vida

¿CAMBIA MI PRÁCTICA HABITUAL?



Fármacos	
Gestante sin tratamiento ¹	ATV/r, DRV/r o RAL o DTG (except primer trimestre) + 2 ITIAN*

**Las principales guías clínicas de TAR incluyen al dolutegravir como uno de los posibles fármacos preferentes a iniciar durante el embarazo (excluyendo las 8 primeras semanas y el periodo periconcepcional)*



ART for Pregnant Women Who Have Never Received ARV Drugs and Who Are Initiating ART for the First Time	
INSTIs Used in combination with a dual-NRTI backbone ^a	
DTG^a	Preferred
RAL	Preferred

Regimen	Main requirements
Recommended regimens	
2 NRTIs + INSTI (PREFERRED)	
ABC/3TC + DTG or ABC/3TC/DTG	DTG not recommended in first 8 weeks of pregnancy HLA-B*57:01 negative HBsAg negative
TDF/FTC or TDF/3TC or TAF/FTC + DTG	DTG not recommended in first 8 weeks of pregnancy TAF/FTC+DTG not recommended in first 14 weeks of pregnancy
TDF/FTC or TDF/3TC + RAL 400 mg bid	
2 NRTIs + PI/r	
TDF/FTC or TDF/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	With food

¿CAMBIA MI PRÁCTICA HABITUAL?

- Este estudio afianza las indicaciones de la OMS posicionando al dolutegravir como fármaco de elección de tratamiento de inicio en el adulto independientemente de que se trate de una mujer gestante, sobre todo en los países en vías de desarrollo.
- Relativa “tranquilidad” en el uso de dolutegravir en el último trimestre de embarazo (datos de ensayos clínicos), aunque “inquieta” la aparición de mayor número de efectos adversos graves en el grupo de DTG-> más estudios para aclararlo...
- Este estudio también nos aporta datos de EFV como fármaco “seguro”, aunque no tan eficaz en el embarazo.



**WHO recommends
dolutegravir as
preferred HIV treatment
option in all populations**

22 July 2019 | News release | Mexico City

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Datos de eficacia y seguridad de DTG y EFV en gestantes procedentes de ensayo clínico.
- Manejo de la gestante que acude tardíamente (último trimestre). No es una situación frecuente en nuestro medio, pero ocasionalmente se puede dar y supone un reto.
- Clara evidencia de que el DTG alcanza $CV < 50$ mucho antes que el EFV.
- Resaltar: mediana de 7 días para alcanzar $CV < 1000$ cop/ml: Múy útil en casos de presentación tardía extrema.

LIMITACIONES

- Validez interna
- No tiene potencia para medir la transmisión materno-infantil (variable dura) y mide por tanto eficacia virológica. En este contexto las diferencias de alcanzar CV < 1000 cop/ml tras ajustar por más factores se diluyen entre ambos **grupos ¿sería por tanto completamente extrapolable que el riesgo de transmisión es menor con DTG porque la eficacia en alcanzar CV < 50 cop/ml sea mayor?**
- No es estudio ciego
- Validez externa
- Población del estudio: mujeres gestantes africanas.
- Aplicable sólo a mujeres embarazadas que se vinculan al sistema sanitario tardíamente.

Muchas gracias