



**Hospital Universitario
Ramón y Cajal**




**ENFERMEDADES
INFECCIOSAS**
H.U. RAMÓN Y CAJAL

Otros Temas Destacados

**María Jesús Pérez Elías
Hospital RyC, IRYCIS**

ÍNDICE

- Aspectos Específicos de la Mujer: **Embarazo**
- Comorbilidades/toxicidad:  **peso y sus consecuencias**
- Infecciones Oportunistas: **Intervenciones novedosas**

ÍNDICE

- Aspectos Específicos de la Mujer: **Embarazo**
- Comorbilidades/toxicidad: ↑ *peso y sus consecuencias*
- Infecciones Oportunistas: *Intervenciones novedosas*

130 LB SAFETY AND EFFICACY OF DTG VS EFV AND TDF VS TAF IN PREGNANCY: IMPAACT 2010 TRIAL

Lameck Chinula.

Ensayo en fase III aleatorizado y abierto

- mujeres embarazadas con VIH (14-28 semanas de edad gestacional)
- Aleatorización 1: 1: 1
 - DTG + FTC / TAF (n = 217)
 - DTG + FTC / TDF (n = 215)
 - EFV / FTC / TDF (n = 211)

Situación Basal

- Edad m de gestación: **21,9 semanas**
- células CD4 +: **466 células / mm³**
- **ARN del VIH-1 materno: 903 c / ml**
(<50 c / ml: 16%)
- TAR antes de la entrada: **83%** (mediana 6 días)
- Seguimiento medio antes del parto: **17.4 semanas**

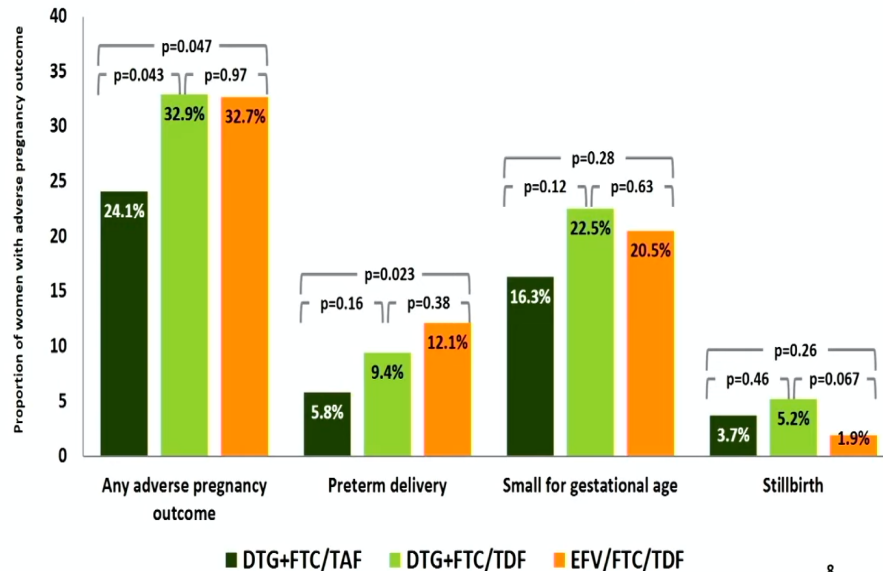
Mujeres con ARN-VIH-1 < 200 c/mL En el parto, %	Grupo combinado de DTG	EFV/FTC/TDF	P	Diferencia de riesgo , % (95% CI)
Población por ITT	97.5	91.0	.005	6.5 (2.0-10.7)
Población por protocolo	97.5	91.4	.008	6.0 (1.6-10.3)

130 LB SAFETY AND EFFICACY OF DTG VS EFV AND TDF VS TAF IN PREGNANCY: IMPAACT 2010 TRIAL

Lameck Chinula.



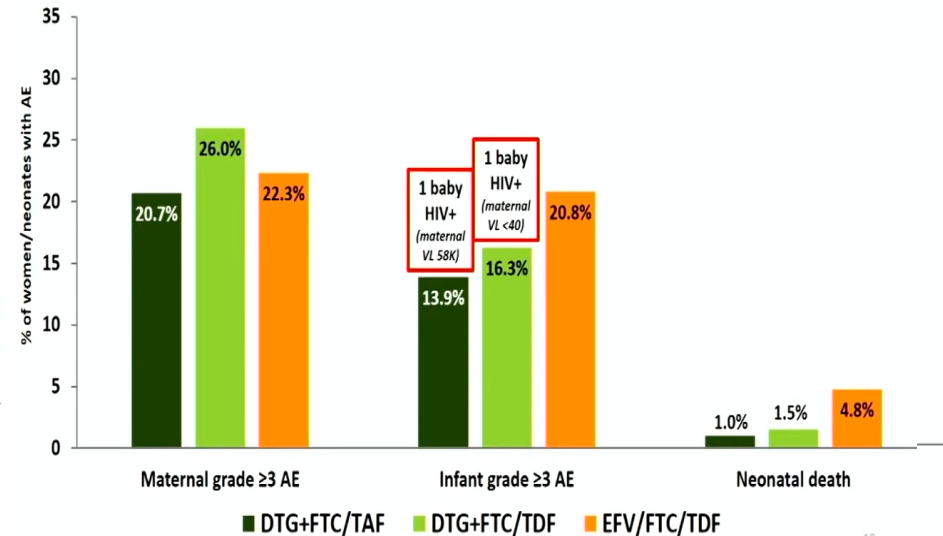
Adverse Pregnancy Outcomes by Arm



* Parto pretérmino, bajo peso, mortinato

8

Maternal and Infant Grade 3 or Higher Adverse Events by Arm



10

> Peso medio semanal

DTG + FTC/TAF 0.378*

DTG + FTC/TDF 0.319

EFV/FTC/TDF 0.291

* P = .011 vs DTG + FTC/TDF y P < .001 vs EFV/FTC/TDF

- Aumento de peso semanal materno recomendado en el segundo y tercer trimestre, según la OIM: 0,45 kg¹

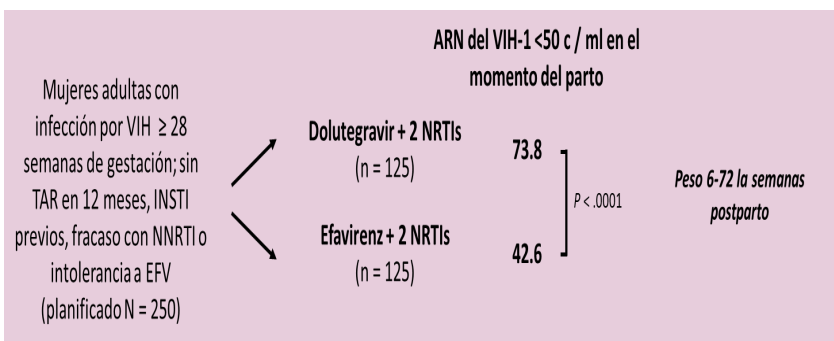
- Mayor eficacia y menores efectos adversos con el régimen que incluye DTG y TAF, iniciado a partir del 2º trimestre de embarazo
- Esto probablemente tendrá impacto en las guías

ÍNDICE

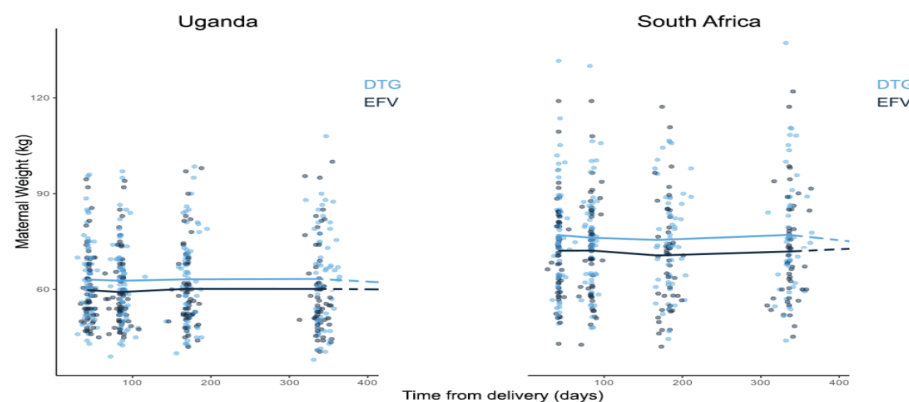
- Aspectos Específicos de la Mujer: *Embarazo*
- Comorbilidades/toxicidad: ↑ *peso y sus consecuencias*
- Infecciones Oportunistas: *Intervenciones novedosas*

771 DolPHIN-2: Postpartum Weight With DTG- vs EFV-Based ART Initiated in Late Pregnancy. NCT03249181. Malaba

- En mujeres embarazadas con infección por VIH que iniciaron TAR en el tercer trimestre,
- **Análisis secundario** de los **cambios posparto en el peso y el IMC** en mujeres embarazadas de Uganda y Sudáfrica inscritas en un ensayo abierto, aleatorizado de fase III (mediana de seguimiento: 60 meses, mediante modelos de regresión lineal de efectos mixtos ajustados por la duración del uso de ART)
 - El análisis incluyó **N = 232 mujeres** (edad media: 28 años) de 6 a 72 semanas posparto
 - Datos iniciales: mediana de gestación, 31 semanas; IMC medio, 30; peso medio, 73 kg
 - Mayor peso medio del tercer trimestre en mujeres de Sudáfrica (80 kg) frente a Uganda (67 kg)



Kintu K, Lancet HIV 2020; 7: 332–39



- Cambio medio general en el peso desde la inscripción hasta las 6 semanas posparto: -6,1 kg
- Diferencias en los resultados principales
 - Peso medio mayor con **DTG vs EFV en 4.35 kg** (IC 95%: 0.64-8.06)
 - **Peso medio mayor en Sudáfrica vs Uganda en 13.00 kg** (IC 95%: 9.28-16.72) Cambio medio de peso según el país 6s → 72s : Uganda, bajó 0.6kg y Sudáfrica, aumentó: 2.8kg
- Resultados similares observados para el IMC

772 Tshilo Dikotla Cohort Study: Postpartum Weight Change With DTG- vs EFV-Based ART, Jao.

- Análisis de los cambios de peso de 1 a 18 meses posparto en mujeres embarazadas con VIH tratadas con DTG vs EFV y sin VIH que participan en el estudio de cohorte Tshilo Dikotla en Botswana. Jao

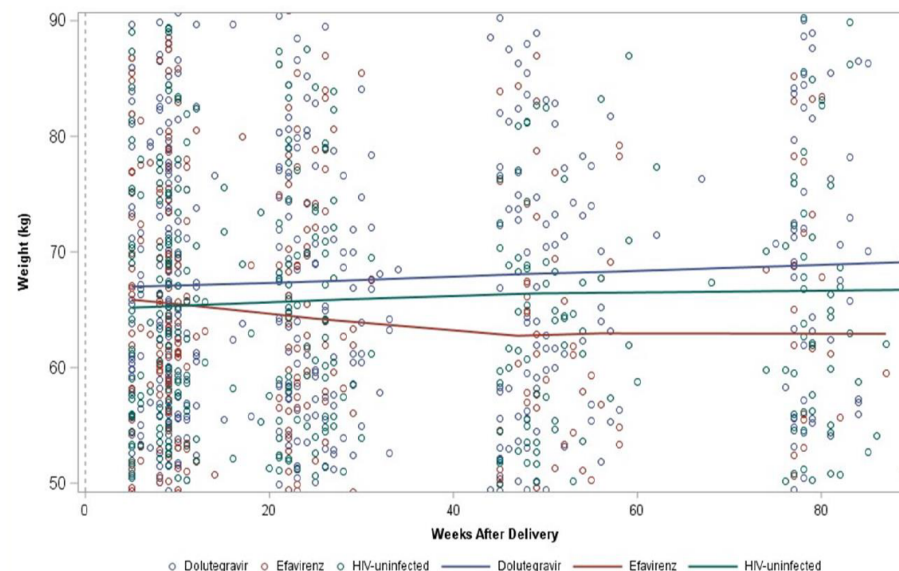
Características que difieren significativamente entre grupos *

Characteristic	DTG + FTC/TDF (n = 170)	EFV + FTC/TDF (n = 114)	No HIV (n = 122)
Median age, yrs	28.5	33.0	25.0
Highest education: secondary school or less, %	86.5	95.6	70.5
Married, %	3.5	9.6	11.5
Median gravidity, n	3.0	3.0	1.0
Median weight gain in second/third trimester, kg/wk	0.2	0.1	0.3
Median breastfeeding duration, wks	19.0	22.6	35.7
On ART before pregnancy, %	35.3	86.0	--

Grupo	Coeficiente	P
VIH en DTG	5.0	< .01
No VIH	6.4	< .01
VIH en EFV	REF	--

Grupo	Coeficiente	P
DTG	2.4	.04
EFV	REF	--

* Todos $P < .05$. Otras características examinadas y que no son estadísticamente significativas: edad gestacional al momento del parto; ingresos anuales; Estado de Empleo; altura; IMC a las 4 semanas posparto; hipertenso a las 4 semanas posparto; diabetes gestacional; Recuento de células CD4 > 500 células / mm³; Nivel de ARN del VIH-1.

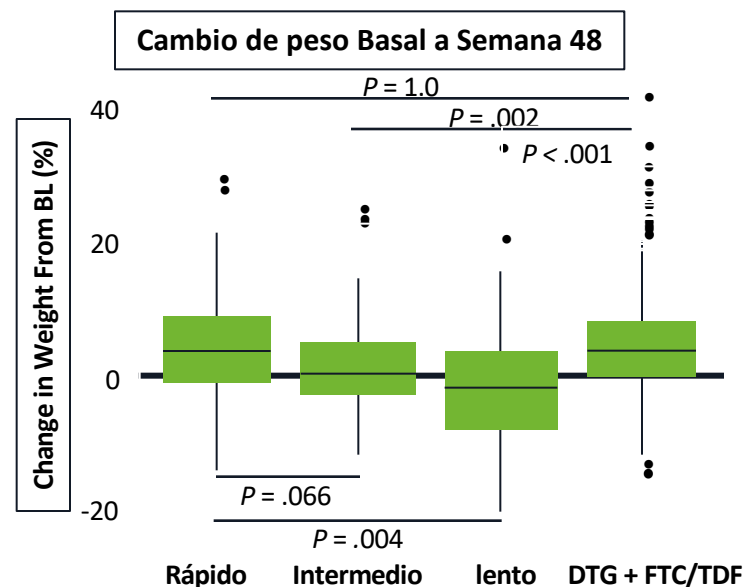


En las mujeres con VIH, el peso posparto (1-18 meses) fue significativamente mayor con el TAR basado en DTG en un promedio de 5 kg frente al TAR basado en EFV ($\beta = 5.0$; $P < .01$). La asociación se mantuvo significativa después de ajustar por factores específicos del VIH ($\beta = 2.4$; $P = .04$). Peso comparable a las mujeres sin VIH

82 ADVANCE Substudy: CYP2B6 Genotype and Weight Gain Differences Between DTG and EFV. Griesel

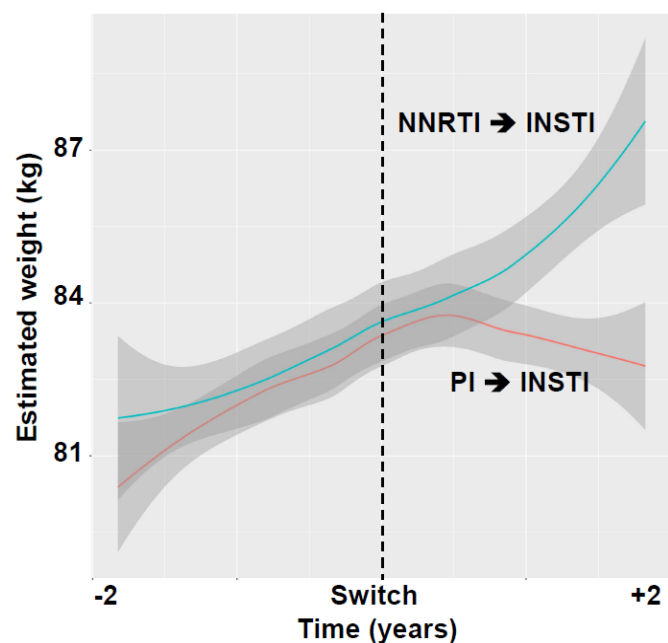
- Las concentraciones de EFV en pacientes con SNPs de CYP2B6 pueden influir en el aumento de peso con asociado al TAR.
- ESTUDIO ADVANCE
 - 171 PVIH en el brazo EFV / FTC / TDF se sometieron a genotipado CYP2B6 (**categorías SNP: metabolizadores rápidos, intermedios y lentos**) Peso medido en cada visita (n = 164) y DXA realizado en BL y Wk 48 (n = 148)
 - 351 en el brazo DTG + FTC / TDF peso (n = 316) y / o DXA hasta la semana 48 (n = 289)
- El objetivo era evaluar la relación entre los niveles potenciales de EFV y un menor aumento de peso con este medicamento, aunque el estudio fue limitado porque no probó los niveles
- Aumento de peso similar para los metabolizadores rápidos CYP2B6 que reciben EFV o DTG + FTC / TDF**

- Los metabolizadores lentos e intermedios de CYP2B6 en EFV habían disminuido significativamente el aumento de peso
- En las mujeres, los metabolizadores lentos ganan menos grasa en las extremidades



668 Greater Weight Gain After Switch to INSTI-Based Regimen From NNRTI vs. PI Regimens. Koethe J.

- Criterios de inclusión
 - NA-ACCORD, PVVIH que cambian de NNRTI o PI a INSTI
 - 1/01/2007 y 31/12/ 2014
 - CV del VIH-1 <1000 copias / ml durante 2 años antes y después del cambio de régimen
- Resultados evaluados
 - Comparación de la pendiente de peso antes y después del cambio
 - 870 PWH (527 IP y 343 NNRTI) cambian a un régimen basado en INSTI y cumpliendo con los criterios de supresión viral



Regimen switch	Pre-switch weight slope (kg/year)	Post-switch weight slope (kg/year)	P-value for slope change
NNRTI → INSTI	0.63	1.13	< 0.001
NNRTI → DTG	0.84	1.73	< 0.001
NNRTI → RAL	0.74	0.97	0.21
NNRTI → EVG	0.56	1.00	0.07
PI → INSTI	0.80	0.34	< 0.001
PI → DTG	0.84	-0.04	< 0.001
PI → RAL	0.74	0.17	< 0.001
PI → EVG	0.56	0.89	0.11

Aumento de peso si cambio de NNRTI a INSTI, pero bajada de peso de IP a INSTI. Entre los que cambiaron desde un NNRTI, las mujeres, las personas de raza negra o de mayor edad fueron los que sufrieron aumentos de peso mayores

680 Diabetes, Weight Gain, & Integrase Inhibitor Use in North American HIV+ Persons. Rebeiro P

• Criterios de inclusión

- Adultos Naive (edad ≥ 18 años) que inician TAR con INSTI, PI o NNRTI desde 2007-2016 en el NA-ACCORD
- Mediciones de peso de 12 meses (± 6 meses); los adultos con diabetes mellitus incidente (DM; 6.5%) antes de los 12 meses se excluyeron.
- Se utilizó el enfoque de Baron y Kenny para los efectos totales (tanto mediados como no mediados por peso)

• Resultados

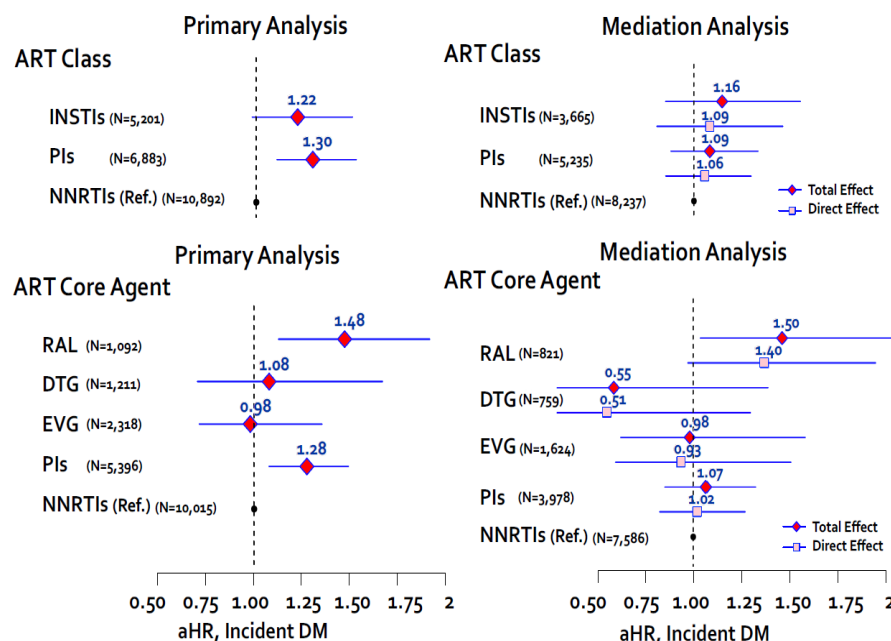
- La DM incidente fue HgA1c > 6.5%, iniciación de “medicación específica para la diabetes o diagnóstico de DM junto con medicación relacionada con la diabetes (excluyendo DM prevalente o prediabetes) 1

	N	NNRTI-based N = 10,892 (47.4%)	PI-based N = 6,883 (30.0%)	INSTI-based N = 5,201 (22.6%)	P-value
Sex assigned at birth	22,976				<0.001 ¹
Male		0.90 (9,827)	0.80 (5,529)	0.86 (4,478)	
Female		0.10 (1,065)	0.20 (1,354)	0.14 (723)	
Race/Ethnicity	21,886				0.033 ¹
White, non-Hispanic		0.39 (4,064)	0.37 (2,445)	0.39 (1,964)	
non-White		0.61 (6,238)	0.63 (4,084)	0.61 (3,091)	

• Desarrollaron DM 847 (4%)

- 4% si inicio de IP
- 4% si inicio de NNRTI
- 3% si inicio de INSTI

- La asociación INSTI-DM fue ligeramente atenuada por el peso de 12 meses en el modelo



RAL: raltegravir; DTG: dolutegravir; EVG: elvitegravir
All models adjusted for Age, Sex, Race, HIV Transmission Risk, Year of ART initiation, and baseline Weight, CD4+ count, and log₁₀ VL
Continuous covariates were modeled using restricted cubic splines with 5 knots to relax linearity assumptions
Missing baseline data were multiply imputed and all models were stratified by site

81 RISKS OF METABOLIC SYNDROME, DIABETES, AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN ADVANCE TRIAL.

Andrew Hill.

- Ensayo en fase III de PLWH, naïve, en Sudáfrica, aleatorizado 1: 1: 1 a 96 semanas
 - DTG + FTC / TAF, DTG + FTC / TDF o EFV / FTC / TDF (N = 1053)
 - En cada brazo ~ 60% mujeres, > 99% raza negra, 10% a 14% de obesidad al inicio del estudio, mediana de edad de 31 años
 - Alta tasa de obesidad emergente del tratamiento en mujeres, especialmente con DTG + FTC / TAF
- **Objetivo medir el riesgo a 10 años**, de diabetes calculado (QDIABETES), de ECV (Framingham, QRISK), (IM, muerte coronaria), (ataque cardíaco / accidente cerebrovascular), síndrome metabólico

	Treatment-Emergent Obesity at Wk 96, %		Síndrome metabólico, n/N (%)	
	Women (n = 623)	Men (n = 430)	Basal	A 96 semanas
DTG + FTC/TAF	28	7	16/351 (5)	20/259 (8)*
DTG + FTC/TDF	17	5	21/351 (6)	15/258 (6)
EFV/FTC/TDF	12	3	14/351 (4)	8/242 (3)

*P = .031 vs EFV/FTC/TDF

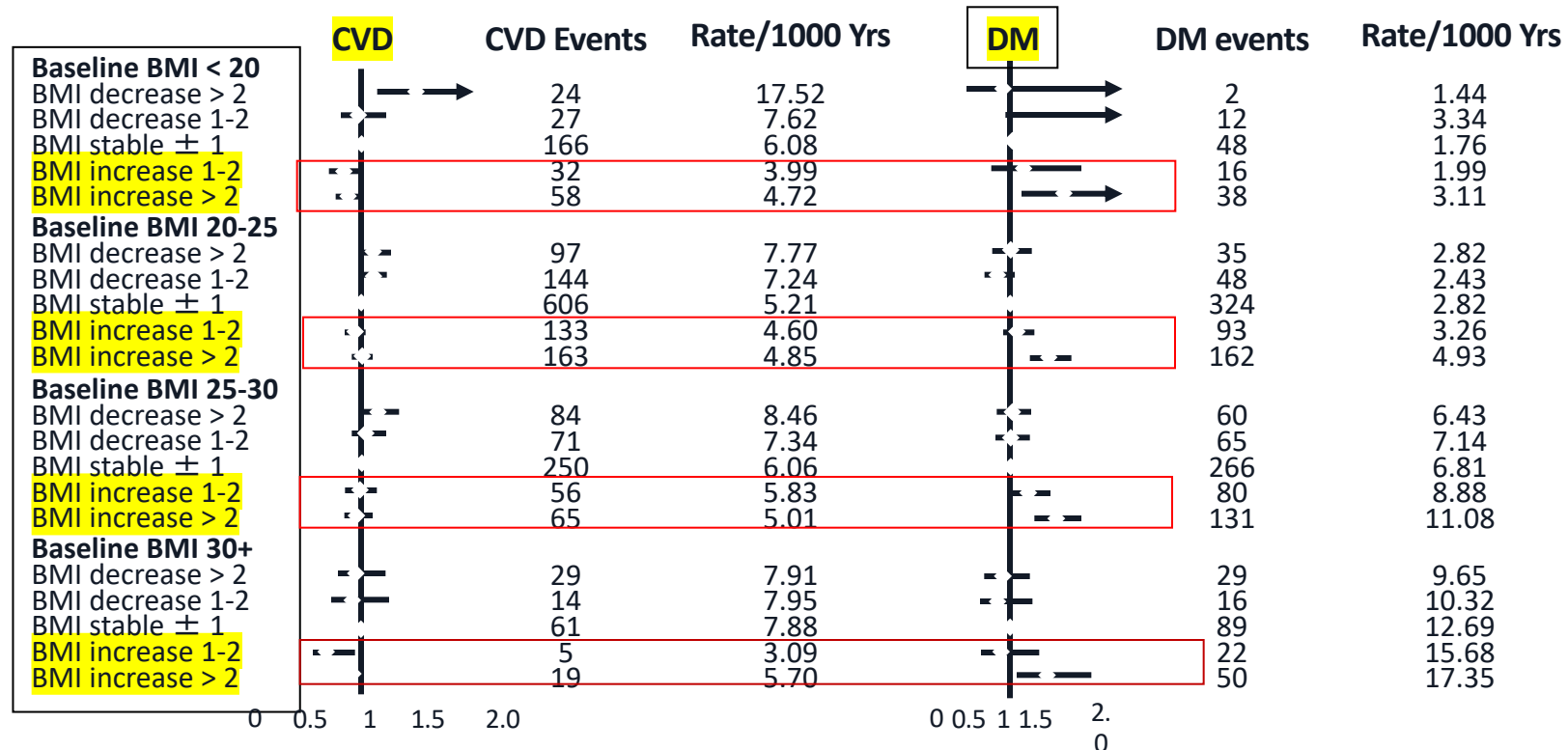
10-Yr Risk Assessment, ^[1] %	Baseline	Median Wk 48 Change	Median Wk 96 Change
Framingham			
▪ DTG + FTC/TAF	2.37	0	+0.43
▪ DTG + FTC/TDF	2.53	-0.06	+0.22
▪ EFV/FTC/TDF	2.24	-0.08	+0.28
QRISK			
▪ DTG + FTC/TAF	0.60	+0.10	+0.20*
▪ DTG + FTC/TDF	0.60	+0.10	+0.20
▪ EFV/FTC/TDF	0.50	0	+0.10
QDIABETES			
▪ DTG + FTC/TAF	0.30	+0.70†	+0.90‡
▪ DTG + FTC/TDF	0.40	+0.40	+0.50
▪ EFV/FTC/TDF	0.30	+0.60‡	+0.70‡

* P = .027 vs brazo EFV / FTC / TDF. † Significativamente más alto frente a DTG + FTC / TDF en Wk 48 (P = .008) y Wk 96 (P = .004). ‡ Significativamente más alto frente a DTG + FTC / TDF en las semanas 48 y 96 (P = .005).

83 CHANGES IN BODY MASS INDEX AND THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE: THE D:A:D STUDY

Kathy Petoumenos

- Se evalúa el impacto de los cambios a corto plazo del IMC en los ECV (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, procedimiento invasivo CV) en **43.011 PVVIH** y reciben TAR.
 - La diabetes se evalúa como medida de control,
 - Evaluación de regímenes de TAR específicos no incluidos
- El TAR que modifica el IMC se asocia con riesgo de DM pero no de ECV**



CVD: Adjusted for age, race, transmission mode, sex, recent ABC and other NRTI use, cumulative protease inhibitor use, CD4+ count, family history of CVD, smoking status
DM: Adjusted for age, race, mode of transmission, sex, stavudine use, triglycerides, CD4+ count, smoking status, and HDL

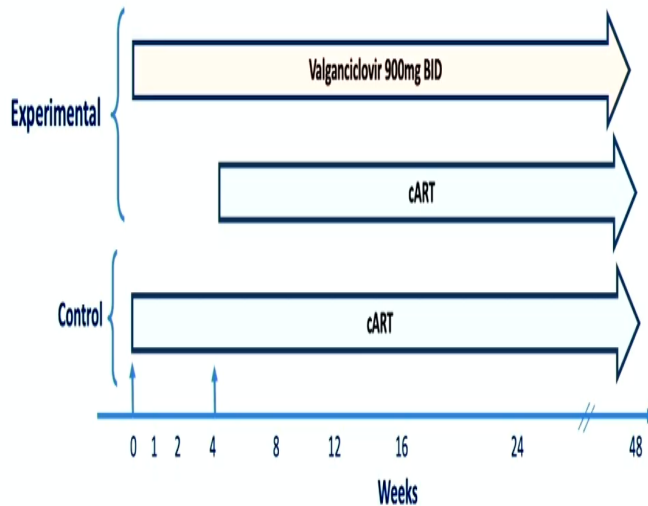
ÍNDICE

- Aspectos Específicos de la Mujer: *Embarazo*
- Comorbilidades/toxicidad: ↑ *peso y sus consecuencias*
- Infecciones Oportunistas: ***Intervenciones novedosas***

67 LB IMPACT OF VALGANCICLOVIR THERAPY ON SEVERE IRIS–KAPOSI SARCOMA–ATTRIBUTABLE MORTALITY

Patricia Volkow, for the Kaposi Sarcoma group

Estudio Abierto, randomizado de
Valganciclovir + TAR vs TAR± QTX*
en pacientes Naive al TAR con SK



- QTX Vincristina 2mg y Bleomicina 15 US
 - Inicialmente: SK extenso y/o afectación orofaríngea
 - Seguimiento: igual y/o desarrollo de IRIS

Clinical Trials NIH ID NCT03296553.
IRB: INCan (015/031/INI) (CEI/950/15)

Criterios de inclusión: pacientes sin TAR previo, con al menos dos de los siguientes

- enfermedad pulmonar, 30 lesiones cutáneas, linfedema, afectación ganglionar o gastrointestinal

Criterios de exclusión: otra enfermedad maligna, tratamiento con esteroides, Hepatitis B o C activa, enfermedad por CMV orgánica; y APACHE> 15.

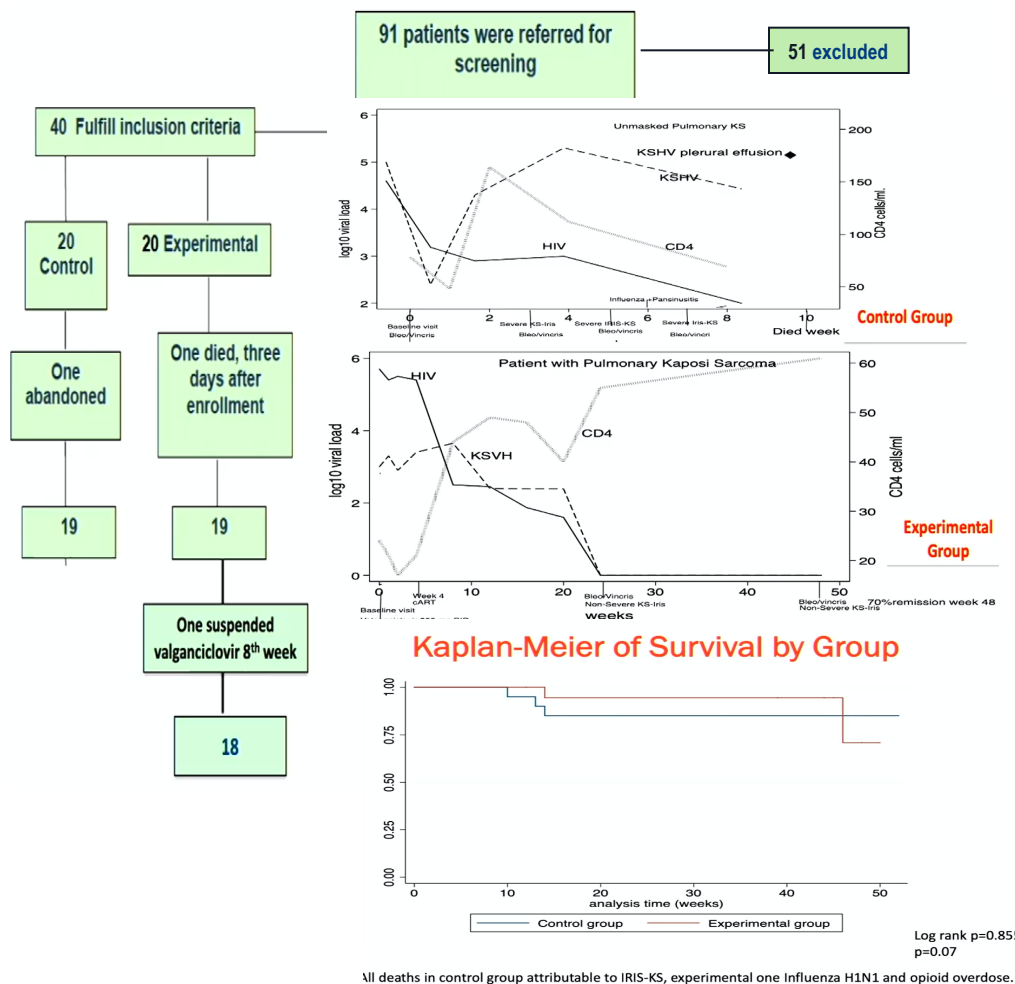
- **Definición S-IRIS-KS:** **exacerbación clínica abrupta de SK** después de comenzar cART
- y al menos 3 de los siguientes parámetros: **trombocitopenia, anemia, hiponatremia, hipoalbuminemia o fiebre.**
- En cada visita **HIV-VL, HHV-8 VL** (ELITe M GB KIT) **Recuento de CD4 y CD8** por citometría de flujo.

67 LB IMPACT OF VALGANCICLOVIR THERAPY ON SEVERE IRIS–KAPOSI SARCOMA–ATTRIBUTABLE MORTALITY

Patricia Volkow, for the Kaposi Sarcoma group



Actualización Clínica v Congresos



- Cuatro pacientes desarrollaron **12 episodios** de S-IRIS-KS en el grupo control(GC) (IR de 0.21 por / 100 pacientes-días),
- Dos pacientes, **un episodio cada uno** en el grupo de Valganciclovir (GV) (IR 0.038 por / 100 pacientes-días) p = 0,007.
- Tres pacientes fallecieron por S-IRIS-KS en el GC,
- Dos murieron en el GV (sobredosis de opiáceos y neumonía H1NI) log-Rank 0.85 global atribuible a S-IRIS-SK P=0.07.

Cociente de incidencia ajustado de los eventos de S-IRIS-SK

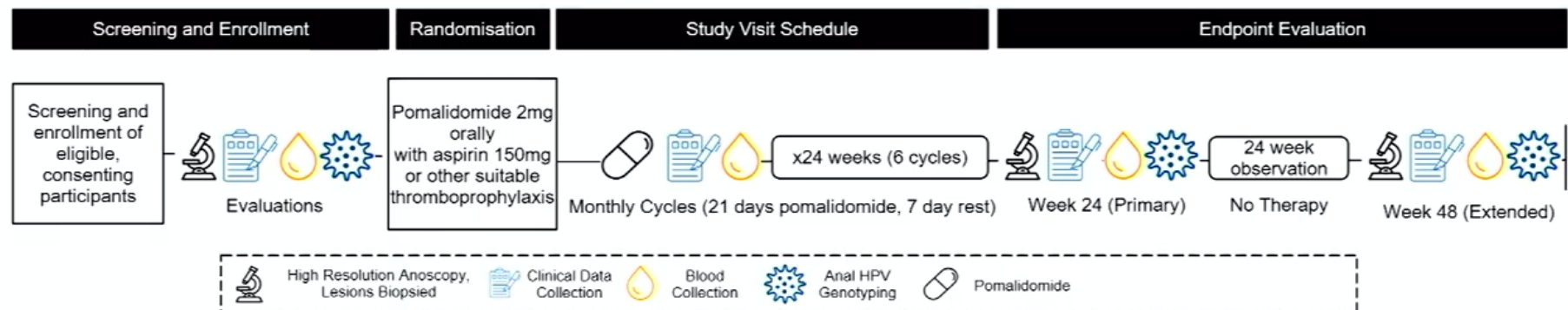
S-IRIS-KS events	IRR	P	[95% Conf. Interval]	
Baseline CD4	0.99	0.04	0.99	1.00
Valganciclovir	0.10	0.001	0.02	0.48
Baseline HHV-8	2.26	<0.001	1.63	3.13
Coinfections	1.73	0.41	0.47	6.33
Baseline IL-6	1.09	<0.001	1.05	1.12

Conclusión: Valganciclovir redujo los episodios de S-IRIS-KS y su mortalidad. La medición de la CV HHV-8 puede ser importante en la atención clínica del Sarcoma de Kaposi.

70 CLEARANCE OF HPV ANAL HIGH-GRADE INTRAEPITHELIAL LESIONS WITH LOW-DOSE POMALIDOMIDE. (NCT3113942)

Mark Polizzotto for the SPACE Study Group

- Las personas con VIH (PLWH) tienen un mayor riesgo de cáncer anal. Esto está precedido por lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL).
- El aclaramiento espontáneo de HSIL está asociado con **la respuesta sistémica de células T al oncogén E6 del virus del papiloma humano (VPH).**
- Estudio unicéntrico en fase II
- Pomalidomida oral 2 mg 21/28 días durante 6 meses
- HSIL anal persistente (> 12 meses) probado por biopsia
- VIH- y VIH + (CV<200c/mL y CD4> 200 c/mcL)
- **Respuesta al final de la terapia**
 - **Completa** definida como aclaramiento histológico
 - **Parcial** como ≥50% reducción en el área
- **Respuesta secundaria después de otros 6 meses sin terapia**



70 CLEARANCE OF HPV ANAL HIGH-GRADE INTRAEPITHELIAL LESIONS WITH LOW-DOSE POMALIDOMIDE. (NCT3113942)

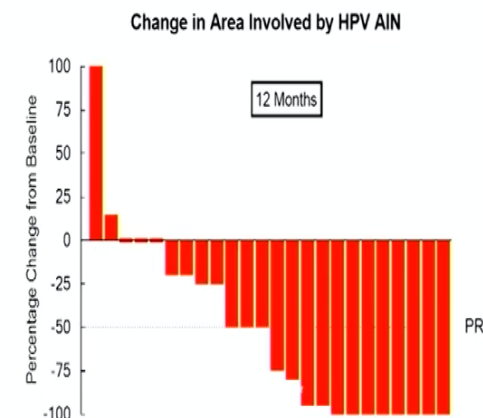
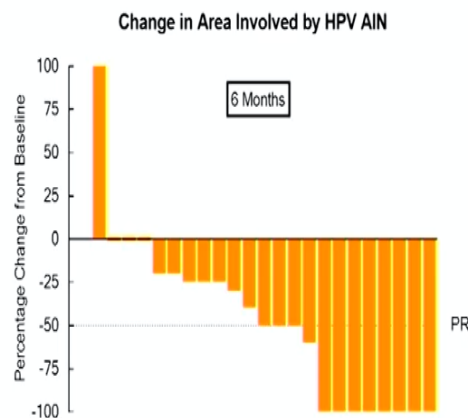
Mark Polizzotto for the SPACE Study Group

Características de los pacientes

	Global	VIH Negativos	VIH Positivos
Sex (Male)	26 (100%)	16 (100%)	10 (100%)
Age (years)	54 (41-74)	58 (45-74)	48 (41-58)
Ethnicity (White)	25 (96%)	15 (93%)	10 (100%)
Smoker (current or past)	9 (35%)	5 (31%)	4 (40%)
HPV/HSIL Characteristics			
HSIL Grade 3	26 (100%)	15 (100%)	10 (100%)
HSIL Duration (months)	37 (15-86)	37 (15-81)	37 (31-86)
HSIL Area (octants)	2 (0.5-5)	2 (0.5-5)	1.5 (1-4)
HIV/Immunologic Characteristics			
CD4+ T Cell Count (cells/uL)	780 (320-1320)	830 (580-1320)	700 (320-1070)
On ART	-	-	9 (100%)
HIV VL (suppressed, median, range)	-	-	100%, 0 (0-20)

Respuesta del HSIL-HPV

		6 meses			12 meses		
	N	RG	RC	RP	RG	RC	RP
Combined	26 (24)	12 (52%)*	8 (35%)	4 (17%)	15 (63%)	8 (33%)	7 (29%)
HIV negative	16 (15)	7 (50%)*	4 (29%)	3 (21%)	9 (60%)	5 (33%)	4 (44%)
HIV positive	10 (9)	5 (56%)	4 (44%)	1 (11%)	6 (67%)	3 (33%)	3 (33%)



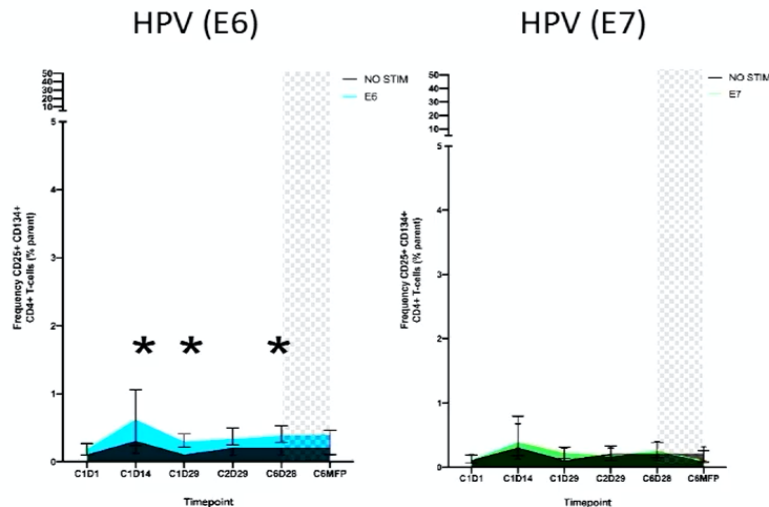
*One patient did not undergo 6 month HRA due to intercurrent medical condition, returned for 12 month

70 CLEARANCE OF HPV ANAL HIGH-GRADE INTRAEPITHELIAL LESIONS WITH LOW-DOSE POMALIDOMIDE. (NCT3113942)

Mark Polizzotto for the SPACE Study Group

- Los eventos adversos fueron leves y autolimitados, incluidas las citopenias, estreñimiento, erupción cutánea, sin eventos adversos idiosincráticos en PLWH.
- La supresión del VIH fue mantenida. Tras Más de 137 ciclos, Los efectos de grado 3/4 eventos neutropenia (4ciclos) y angina (1ciclo).

Respuestas de las Células T al HPV



Conclusiones

- La pomalidomida se toleró bien e indujo respuesta duradera y aclaramiento continuo de HSIL anal de múltiples genotipos incluso en pacientes crónicos, con enfermedad extensa, independientemente del estado del VIH.
- Indujo respuesta de CD4 + específicas para HPV
- Las respuestas y la activación inmune apoyan un mecanismo inmunológico del efecto

- DTG/FTC/TAF desde el segundo mes de embarazo, es la terapia más eficaz y segura para la madre y el niño
- Las mujeres que toman DTG y TAF en el embarazo y en el posparto ganan más peso que las que toman EFV, pero al compararlo con las mujeres no infectadas es inferior.
- Los metabolizadores rápidos del EFV, y en teoría con menor exposición al EFV ganarían un peso similar a los pacientes que toman DTG.
- Los pacientes que cambian a un régimen con INSTI, ganan peso si provienen de un régimen con NNRTIs, mientras que lo perderían si provienen de un régimen con IP.
- La Incidencia de diabetes es diferente para las distintas clases de ARV, mayor para INSTI, IPs que para NNRTIs. RAL es el fármaco con mayor incidencia. Y el peso aunque interviene no explica todo el efecto.
- El RCV no se ve directamente impactado por la ganancia de peso, y sí el desarrollo de diabetes o la predicción de desarrollo de la misma.
- Hay que seguir investigando el papel del Valganciclovir en la prevención del IRIS asociado al SK y la pomalidomida en el tratamiento del HSIL.

ÍNDICE

- Aspectos Específicos de la Mujer: *Embarazo*
- Comorbilidades/toxicidad: ↑ *peso y sus consecuencias*
- Infecciones Oportunistas: *Intervenciones novedosas*

Muchas gracias por vuestra atención