



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 22 de octubre del 2018

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Diana Patricia Cabrera Charry con C.C. No. 52.392.038

Lorena del Carmen Paredes Jiménez con C.C. No. 36.312.477 ,

Isabel Cristina Vargas Silva con C.C. No. 53.178.858

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o titulado Efectos adversos del uso de Dolutegravir en mujeres embarazadas con VIH y su recién nacido.

presentado y aprobado en el año 2018 como requisito para optar al título de Especialista en Epidemiología;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Vigilada Mineducación



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Diana Patricia Cabrera Charry

Firma: \_\_\_\_\_

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Lorena del Carmen Paredes Jiménez

Firma: \_\_\_\_\_

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Isabel Cristina Vargas Silva

Firma: \_\_\_\_\_

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: \_\_\_\_\_



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** Efectos adversos del uso de Dolutegravir en mujeres embarazadas con VIH y su recién nacido.

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Cabrera Charry	Diana Patricia
Paredes Jiménez	Lorena del Carmen
Vargas Silva	Isabel Cristina

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Mahecha Reyes	Eduardo

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** Especialista en Epidemiología

**FACULTAD:** Salud

**PROGRAMA O POSGRADO:** Especialización en Epidemiología

**CIUDAD:** Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2018 **NÚMERO DE PÁGINAS:**22

**TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):**

Diagramas\_\_\_ Fotografías\_\_\_ Grabaciones en discos\_\_\_ Ilustraciones en general\_\_\_ Grabados\_\_\_  
Láminas\_\_\_ Litografías\_\_\_ Mapas\_\_\_ Música impresa\_\_\_ Planos\_\_\_ Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones\_\_\_ Tablas  
o Cuadros\_\_\_



**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento:

**MATERIAL ANEXO:**

**PREMIO O DISTINCIÓN** (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

Español	Inglés
1. <u>Dolutegravir</u>	<u>Dolutegravir</u>
2. <u>Embarazo</u>	<u>Pregnancy</u>
3. <u>Efectos Adversos</u>	<u>Adverse Effects</u>
4. <u>Recién Nacido</u>	<u>Newborn</u>

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

**Introducción:** El dolutegravir es un medicamento antirretroviral inhibidor de integrasa utilizado para prevenir la transmisión vertical del VIH. Los efectos adversos sobre la madre y el feto aún no han sido ampliamente estudiados.

**Objetivo:** Identificar los efectos adversos del uso de dolutegravir que se han presentado en gestantes VIH positivas y en sus hijos.

**Metodología:** Se realizó una scoping review en las bases de datos Medline, EBSCO y Cochrane Library, con los términos MeSH Dolutegravir y Pregnancy.

**Criterios de elegibilidad:** Se incluyeron ensayos clínicos y estudios observacionales realizados en gestantes con VIH tratadas con dolutegravir. La búsqueda se limitó a los artículos en inglés y español y publicados hasta 1° septiembre de 2018.

**Resultados:** La búsqueda bibliográfica obtuvo 7 investigaciones. 2 estudios reportan efectos adversos leves en la madre. 6 estudios describieron desenlaces relacionados con el embarazo y el parto, siendo el parto pretérmino y baja talla para la edad gestacional los más reportados. Se reportaron 4 casos de defectos del tubo neural en 4 estudios.

**Discusión:** No existe evidencia científica suficiente para asociar el uso de dolutegravir con la aparición de efectos adversos sobre la madre y sus hijos.



**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

**Introduction:** Introduction Dolutegravir is an antiretroviral integrase inhibitor drug used to prevent vertical transmission of HIV. Adverse effects on the mother and the fetus have not yet been widely studied.

**Objective:** To identify the adverse effects of the use of dolutegravir that have occurred in HIV-positive pregnant women and their children.

**Methodology:** A scoping review we performed in the Medline, EBSCO and Cochrane Library databases, with the terms MeSH Dolutegravir and Pregnancy.

**Eligibility criteria:** Clinical trials and observational studies conducted in pregnant women with HIV treated with dolutegravir were included. The search was limited to articles in English and Spanish and published until September 1, 2018.

**Results:** The bibliographic search obtained seven investigations. Two studies report mild adverse effects in the mother. Six studies described outcomes related to pregnancy and delivery, with preterm delivery and small for gestational age being the most reported. Four cases of neural tube defects were reported in four studies.

**Discussion:** There is not enough scientific evidence to associate the use of dolutegravir with the appearance of adverse effects on the mother and her children

**APROBACION DE LA TESIS**

Nombre Presidente Jurado: Dolly Castro Betancourt

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

EFFECTOS ADVERSOS DEL USO DE DOLUTEGRAVIR EN MUJERES  
EMBARAZADAS CON VIH Y SU RECIÉN NACIDO

DIANA PATRICIA CABRERA CHARRY  
LORENA DEL CARMEN PAREDES JIMENEZ  
ISABEL CRISTINA VARGAS SILVA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA  
NEIVA-HUILA  
2018

EFFECTOS ADVERSOS DEL USO DE DOLUTEGRAVIR EN MUJERES  
EMBARAZADAS CON VIH Y SU RECIÉN NACIDO

DIANA PATRICIA CABRERA CHARRY  
LORENA DEL CARMEN PAREDES JIMÉNEZ  
ISABEL CRISTINA VARGAS SILVA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de  
Especialista en Epidemiología

Asesor:

EDUARDO MAHECHA REYES  
Especialista en Epidemiología  
Msc. Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA  
NEIVA-HUILA  
2018

Nota de aceptación:

Aprobado mediante Acta de Sustentación  
No. 010 del 12 de octubre de 2018

---

---

---

---

---

  
Firma del presidente del jurado

Octubre, 22 de 2018



## AGRADECIMIENTOS

Les agradecemos a Dios y a nuestras familias que siempre estuvieron dispuestos a guiarnos y colaborarnos con una enorme paciencia y cariño.

## RESUMEN

**Introducción:** El dolutegravir es un medicamento antirretroviral inhibidor de integrasa utilizado para prevenir la transmisión vertical del VIH. Los efectos adversos sobre la madre y el feto aún no han sido ampliamente estudiados.

**Objetivo:** Identificar los efectos adversos del uso de dolutegravir que se han presentado en gestantes VIH positivas y en sus hijos.

**Metodología:** Se realizó una scoping review en las bases de datos Medline, EBSCO y Cochrane Library, con los términos MeSH Dolutegravir y Pregnancy.

**Criterios de elegibilidad:** Se incluyeron ensayos clínicos y estudios observacionales realizados en gestantes con VIH tratadas con dolutegravir. La búsqueda se limitó a los artículos en inglés y español y publicados hasta 1° septiembre de 2018.

**Resultados:** La búsqueda bibliográfica obtuvo 7 investigaciones. 2 estudios reportan efectos adversos leves en la madre. 6 estudios describieron desenlaces relacionados con el embarazo y el parto, siendo el parto pretérmino y baja talla para la edad gestacional los más reportados. Se reportaron 4 casos de defectos del tubo neural en 4 estudios.

**Conclusión:** No existe evidencia científica suficiente para asociar el uso de dolutegravir con la aparición de efectos adversos sobre la madre y sus hijos.

**Palabras clave:** Dolutegravir, Embarazo, efectos adversos, Recién Nacido.

## ABSTRACT

**Introduction** Dolutegravir is an antiretroviral integrase inhibitor drug used to prevent vertical transmission of HIV. Adverse effects on the mother and the fetus have not yet been widely studied.

**Objective:** To identify the adverse effects of the use of dolutegravir that have occurred in HIV-positive pregnant women and their children.

**Methodology:** A scoping review we performed in the Medline, EBSCO and Cochrane Library databases, with the terms MeSH Dolutegravir and Pregnancy.

**Eligibility criteria:** Clinical trials and observational studies conducted in pregnant women with HIV treated with dolutegravir were included. The search was limited to articles in English and Spanish and published until September 1, 2018.

**Results:** The bibliographic search obtained seven investigations. Two studies report mild adverse effects in the mother. Six studies described outcomes related to pregnancy and delivery, with preterm delivery and small for gestational age being the most reported. Four cases of neural tube defects were reported in four studies.

**Conclusion:** There is not enough scientific evidence to associate the use of dolutegravir with the appearance of adverse effects on the mother and her children.

**Key words:** Dolutegravir, Pregnancy, adverse effects, Newborn.

## INTRODUCCIÓN

El dolutegravir es un medicamento perteneciente a la familia de los inhibidores de integrasa, que se emplea en el tratamiento de la enfermedad por Virus de la inmunodeficiencia Humana VIH. <sup>1</sup> Ha sido utilizado por una gran proporción de pacientes con VIH por lo que se ha administrado en mujeres embarazadas con el objetivo de prevenir la transmisión vertical. <sup>2</sup>

Por ser parte de una familia relativamente nueva de fármacos, no se ha realizado muchos estudios que detallen la farmacocinética de este medicamento en el embarazo <sup>2</sup> y que describan los efectos adversos presentados en la madre y los hijos nacidos de madres VIH positivas.

Los efectos adversos a la terapia antirretroviral (TAR) son frecuentes, algunos pueden ser manejables y otros pueden ser graves. <sup>3</sup> De acuerdo a un estudio realizado en Suiza, existe una alta incidencia de efectos tóxicos relacionados con la administración de medicamentos antirretrovirales; en este estudio, de 1160 pacientes el 47% de los sujetos presentaron síntomas clínicos como fatiga y cefalea; efectos gastrointestinales como náuseas, diarrea y vómito, nefrolitiasis asociado a uso de indinavir, lipodistrofia asociado a estavudina, alteraciones del estado del ánimo y del sueño relacionado con lamivudina y efavirenz, y el 27% efectos adversos observados en pruebas de laboratorios

como incremento en los niveles de lípidos, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y anemia relacionada con administración de zidovudina. <sup>4</sup>

Un estudio realizado en Chile evidenció la presencia de efectos adversos en el 75% de la población estudiada (92 pacientes), como hiperbilirrubinemia asociado a atazanavir, diarrea y vómito por lopinavir /ritonavir, anemia por zidovudina, rash cutáneo por nevirapina. <sup>5</sup>

Otro estudio realizado en Lima, Perú en el hospital Nacional Arzobispo Loayza en 353 pacientes, encontró una incidencia acumulada del 66,7% de reacciones adversas a los medicamentos antirretrovirales siendo la anemia con el 23,4% la más frecuente, seguida de náuseas el 20,6% y rash 17,2%. <sup>6</sup>

Dentro de los efectos adversos asociados al uso de Dolutegravir, se han reportado alteración en pruebas de función hepática, alteraciones en el sueño, cefalea y náuseas, <sup>7</sup> síntomas neuropsiquiátricos como depresión. <sup>8,9</sup>

Otros efectos adversos asociados a la administración de antirretrovirales que se pueden observar son las malformaciones congénitas. Las malformaciones congénitas se definen como las anomalías estructurales o funcionales, que ocurren durante la vida intrauterina y se detectan durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida. <sup>10</sup>

La infección por VIH por sí misma no aumenta el riesgo de malformaciones congénitas.<sup>11,12</sup> El riesgo de producir malformaciones congénitas de los antirretrovirales ha sido descrito en estudios observacionales y en un registro colaborativo de mujeres expuestas a terapia antirretroviral, El Antirretroviral Pregnancy Registry International (APRI), con datos de más de 5.000 pacientes expuestas a TAR entre 1989 y 2007 encuentra una prevalencia de 2,6% de defectos congénitos por 100 recién nacidos vivos entre las pacientes que recibieron TAR en cualquier momento del embarazo. <sup>12,13</sup>

Los principales organismos de salud con reconocimiento a nivel mundial como la OMS, la agencia europea de medicamentos (EMA), y la agencia federal de administración de alimentos y medicamentos (FDA) emitieron comunicados en mayo de este año sobre la precaución del uso de Dolutegravir <sup>14</sup> en mujeres gestantes con VIH, debido a los resultados de un estudio que encontró 4 casos de nacimientos de niños con defectos del tubo neural como espina bífida en hijos de madres que durante su embarazo tomaron dolutegravir. <sup>15</sup>

Debido al impacto que podría causar el uso de este medicamento en la población materna con las posibles consecuencias en sus hijos, es importante realizar esta revisión para identificar los efectos adversos que se podrían presentar tanto en las gestante como en el recién nacido, con el fin de establecer precauciones necesarias en el uso del dolutegravir.

Por lo anterior se plantea una revisión de la literatura con el objetivo de identificar los efectos adversos que se han presentado tanto en gestantes VIH positivas, como en sus hijos asociados a uso de dolutegravir.

## METODOLOGÍA

### Estrategia de búsqueda

Se siguió la guía para realizar una scoping review con el objetivo de asegurar un estándar y la calidad en la presentación de los resultados de la revisión realizada.

Se realizó una búsqueda en la literatura científica siguiendo el esquema de Paciente, Exposición, Comparación y Resultados (PECO). Los participantes fueron mujeres embarazadas con VIH y sus hijos. La exposición fue el uso de dolutegravir. El resultado principal fue la presencia de eventos adversos asociados a la administración de dolutegravir durante el embarazo. El objetivo principal fue determinar la aparición de eventos adversos en las gestantes portadoras de VIH, tales como depresión, alteraciones mentales, efectos gastrointestinales, entre otros; y sobre sus hijos, como la presencia de malformaciones congénitas.

La búsqueda se realizó en las bases de datos de Medline, EBSCO y librería Cochrane, utilizando los términos del Medical Subject Heading (MeSH) Dolutegravir AND Pregnancy. La búsqueda se limitó a humanos, no se presentaron restricciones en el tamaño de muestra; hubo restricciones de idioma a inglés y español, y se incluyeron los estudios publicados hasta el 1° septiembre de 2018.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales y resúmenes de trabajo que incluyeran mujeres gestantes con VIH que llevaron tratamiento con dolutegravir, y los hijos de mujeres con VIH que durante el embarazo tomaron dolutegravir.

Como fuente de información para literatura gris, se tuvo en cuenta: Congresos, simposios, expertos temáticos, resúmenes y listado de referencias.

Dos investigadoras revisaron los títulos y resúmenes de los estudios recuperados para evaluar criterios de elegibilidad. Una vez revisados los títulos y resúmenes, se revisaron los artículos en texto completo para determinar los criterios de elegibilidad. Las diferencias en los artículos fueron resueltas mediante discusión y consenso. Si persistían las diferencias, fueron resueltas por un tercer investigador.

### Selección de estudios.

La búsqueda en las bases de datos arrojó 72 registros; después de eliminar duplicados, 69 fueron seleccionados para revisar su título y resumen. De éstos, fueron excluidos 62 y revisados en texto completo 4. En la búsqueda de referencias y de productos presentados en eventos científicos se incluyeron 3 estudios adicionales. Finalmente 7 trabajos cumplieron los criterios de elegibilidad para la revisión (Figura 1).

Las razones más frecuentes para rechazar las investigaciones fueron:

1. Mujeres sin condición de embarazo
2. Pacientes que no lleven tratamiento con dolutegravir

Se incluyeron 2 posters por la escasa información publicada al respecto, se extrajo la población con los casos según el desenlace en el recién nacido y en la gestante y relacionado con el embarazo y parto

### Extracción de los datos

La información de los artículos fue extraída por tres revisores, utilizando un formato establecido que contenía las siguientes variables: autor principal, año de publicación, ubicación geográfica, población, diseño de estudio, dosis del dolutegravir, desenlaces en la gestante, relacionados con el embarazo y parto, y desenlaces en el recién nacido.

### Síntesis de información:

Se realizó análisis cualitativo de cada uno de los artículos, teniendo en cuenta las características de los estudios, la población, nivel de exposición y los desenlaces o efectos adversos presentados.

## RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica obtuvo 7 investigaciones. Los estudios fueron publicados entre los años 2016– 2018, y se llevaron a cabo en Bostwana, <sup>16</sup> Estados Unidos, <sup>17–19</sup> Suecia, <sup>20</sup> Inglaterra, <sup>21</sup> y una cohorte de países europeos <sup>22</sup> integrada por Bélgica, Italia, Irlanda, Reino Unido, Alemania Holanda, Suiza y España. El 100% de los estudios fueron publicados en inglés.

De los estudios encontrados, los efectos adversos observados se clasificaron según el desenlace en la madre, desenlace en el recién nacido y los desenlaces relacionados con el embarazo y el parto (tabla 1).

Desenlace en la madre:

El estudio de Borhnede reportó 6 casos (16%) con aumento moderado de enzimas hepáticas, como la alanina aminotransferasa (ALT) y asparto aminotransferasa (AST) y un caso de preclampsia (2,7%). <sup>20</sup>

En Estados Unidos Mulligan reportó 3 maternas (14,2%) que presentaron anemia, 2 pacientes con preclampsia (9,5%), una paciente con cefalea (4,7%), un caso con proteinuria (4,7%) y una madre que presentó visión borrosa(4,7%).<sup>19</sup> De los 7 estudios encontrados ninguno reportó depresión y alteraciones mentales en la madre (tabla 1).

Desenlaces en el recién nacido:

En 4 estudios se reportan malformaciones congénitas:

Zash en Bostwana reportó 4 casos (0.9%) de malformaciones del tubo neural en 426 nacidos vivos. <sup>16</sup>

El estudio de Thorne reportó de 81 niños estudiados 4 casos de malformaciones congénitas: un caso de malformación cardíaca congénita (1.2%), un caso hexadactilia con antecedentes de padre con igual condición (1.2%) un caso hiperpigmentación dorsal (1,2%) un caso anquiloglosia (1,2%).

<sup>22</sup>

Grayhack en Estados Unidos reportó 2 casos; un niño con hidropesía fetal (1.7%) y un caso de malformación cardíaca (1.7%) (17). Y en Estados Unidos, Mulligan de 10 niños estudiados reportó 4 casos con malformaciones congénitas; un caso de anomalías pulmonares venosas (10%), un caso de



anomalías del riñón, riñón poliquístico y fibrosis quística (10%), un caso de temblor del mentón congénito (10%) y un caso de fibrolipoma terminal del filum (10%)<sup>19</sup> (tabla 1).

#### Desenlaces relacionados con embarazo y el parto

Se encontraron 6 estudios que describieron desenlaces relacionados con el embarazo y el parto, donde los eventos que más se reportaron fueron el parto pretérmino y la baja talla para la edad gestacional.

En 3 estudios<sup>16,17,22</sup> se observó el mayor número de casos de parto pretérmino y de baja talla para la edad gestacional.

Zash en Bostwana describió 401 casos de baja talla para la edad gestacional, de los cuales 297 (17,4%) se encontraban en el percentil 10 RRa (0,94) IC95% (0,83 – 1,06), y 104 (6,1%), en el percentil 3 RRa (0.91) IC 95% (0.74-1.13). Además 375 partos pre términos de los cuales 309 (18%) fueron antes de las 37 semanas RRa (0,98) IC 95% (0,87-1,11) y 66 (3,8%) antes de las 32 semanas RRa (1.09) IC 95% (0.82-1.45) por lo que al no ser estadísticamente significativo el dolutegravir no representa factor de riesgo para un evento adverso o un desenlace severo.<sup>16</sup>

Thorne en su estudio reportó 24 (29,6%) casos de baja talla para la edad gestacional y 11 partos pre términos(13,5%).<sup>22</sup> En el de Grayhack se presentaron 18 casos (31,6%) de parto pretérmino y 9 casos (15,8%) de baja talla para la edad gestacional.

Solo 2 estudios mencionan casos de abortos espontáneos y voluntarios. En Estocolmo (Suecia) se realizó un estudio retrospectivo durante los años 2014 a 2017 que incluyó 36 mujeres embarazadas, donde se produjeron 3 abortos espontáneos prematuros (8%) y un aborto involuntario.<sup>20</sup> Solo un estudio, el de Mounce no reportó efectos adversos en la madre ni en el recién nacido.<sup>18</sup>

## DISCUSIÓN

No existe suficiente evidencia científica para demostrar las reacciones adversas severas del uso de Dolutegravir en mujeres embarazadas con VIH. Solo se encontraron 7 estudios y en estos se evaluaron diferentes eventos adversos, por lo que los resultados son muy diferentes en cada estudio.

Dentro de los efectos adversos asociados a uso de Dolutegravir se han reportado alteración en pruebas de función hepática, alteraciones en el sueño, cefalea y náuseas,<sup>7</sup> síntomas neuropsiquiátricos como depresión.<sup>8,9</sup>

Un estudio reportó 6 casos de elevación de enzimas hepáticas<sup>20</sup> y otro estudio reportó un caso de cefalea<sup>19</sup> correspondiente con lo descrito en la bibliografía sobre los efectos adversos del dolutegravir; al encontrarse solo 2 estudios con estos resultados se necesitan más estudios epidemiológicos para evaluar los efectos adversos del dolutegravir en la madre y su recién nacido.

En los estudios revisados no se controlaron variables de confusión, como antecedentes maternos, otras comorbilidades de la madre, estado nutricional materno, hábitos tóxicos de la madre, exposición ambiental a químicos y/o sustancias teratogénicas, antecedentes previos de malformaciones congénitas familiares y no se describe que se hubiera realizado estudios patológicos a los fetos cuando se presentaban abortos o muertes neonatales, por lo que no se puede evaluar la seguridad del medicamento al estar frente a un modelo de multicausalidad; La baja talla para la edad gestacional es resultado de un ambiente materno deficiente, anomalías fetales intrínsecas, infecciones congénitas u otras formas de desnutrición fetal<sup>23</sup>; el parto pretérmino es un trastorno complejo con factores de riesgo diversos que incluyen antecedentes de parto pretérmino anterior, anomalías uterinas, gestación múltiple, complicaciones médicas maternas, bajo índice de masa corporal previo al embarazo, sangrado gestacional, nivel socioeconómico bajo, origen racial minoritario, hábitos conductuales como tabaquismo, alcohol, abuso de drogas, sucesos estresantes, atención prenatal nula o limitada, enfermedad periodontal e infecciones.<sup>24,25</sup>

Aspectos metodológicos de los estudios incluidos

La cantidad de los estudios que se han realizado es reducida. Además el tamaño de muestra de los estudios incluidos fue variado de 2 pacientes a 845 gestantes, por lo que se considera insuficiente para mostrar si existe relación entre efectos adversos como malformaciones congénitas y el uso de dolutegravir durante el embarazo.

### Limitaciones de la revisión.

La principal limitación de la presente revisión es que no proporciona evidencia suficiente para responder la pregunta de investigación. Además por la escasa información publicada se incluyeron 2 posters por lo que no se obtuvo acceso al documento en texto completo.

### Ventajas de la revisión.

La principal ventaja del estudio es que se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura para encontrar todos los estudios publicados. Además no solamente se evaluó el desenlace en la madre, sino también en el recién nacido.

También se considera que debido a la ausencia de la literatura, esta sería la primera revisión de este tema, lo que sería una de las grandes ventajas de esta revisión. El uso de una revisión sistemática debido a que mediante la misma se puede recolectar y analizar la evidencia científica que está al alcance de todos.

### Implicaciones

#### Para la investigación

Es importante que se realicen más estudios de intervención con mejores criterios de inclusión y exclusión para tener más evidencia científica para poder relacionar si existe asociación entre el uso de dolutegravir durante el embarazo y efectos adversos sobre la madre y su hijo.

#### Para la práctica médica

Según estos resultados no se podrían implementar protocolos o guías de manejo donde se indique si es pertinente iniciar terapia antirretroviral con Dolutegravir en mujeres en estado de gestación o que se contraindique el uso en mujeres en edad fértil que puedan quedar en estado de embarazo, o en mujeres que lleven terapia antirretroviral con dolutegravir que queden en estado de embarazo y se deba realizar suspensión y cambio del mismo.

Para concluir no existe evidencia científica suficiente para asociar el uso de dolutegravir con la aparición de efectos adversos sobre la madre y sus hijos

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katzung BG, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 13ª ed. México D.F.: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES; 2016.
2. van der Galiën R, Ter Heine R, Greupink R, et al. Pharmacokinetics of HIV-Integrase Inhibitors During Pregnancy: Mechanisms, Clinical Implications and Knowledge Gaps. [Internet] Clin Pharmacokinet. 2018 [acceso 23 de septiembre de 2018]; 1–15. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40262-018-0684-z.pdf>
3. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Medicamentos contra el VIH y sus efectos secundarios El VIH/SIDA [Internet]. [Internet] EE.UU.: infoSIDA. [actualizado 31 de octubre, 2017; citado 28 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/22/63/medicamentos-contra-el-vih-y-sus-efectos-secundarios>
4. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. Lancet. 2001; 358(9290):1322-7.
5. Bernal F, Vásquez P, Giadalah C, et al. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia anti-retroviral. Rev Chilena Infectol [Internet] 2013 [acceso 16 de septiembre de 2018]; 30(5):507-12. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182013000500007&lng=en&nrm=iso&tng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000500007&lng=en&nrm=iso&tng=en)
6. Astuvilca J, Arce Y, Sotelo R, et al. Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH. [Internet]. Rev Peru de Med Exp Salud Pública. 2007 [acceso 16 de septiembre de 2018]; 24(3):218-24. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v24n3/a04v24n3.pdf>
7. Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. AIDS [Internet]; 2013 [acceso 27 de agosto de 2018]; 27(11):1771-1778. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694319/>
8. Elzi L, Erb S, Furrer H, et al. HIV Cohort Study Group. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. AIDS [Internet]; 2017 [acceso 27 de agosto de 2018]; 31(13):1853-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692533>

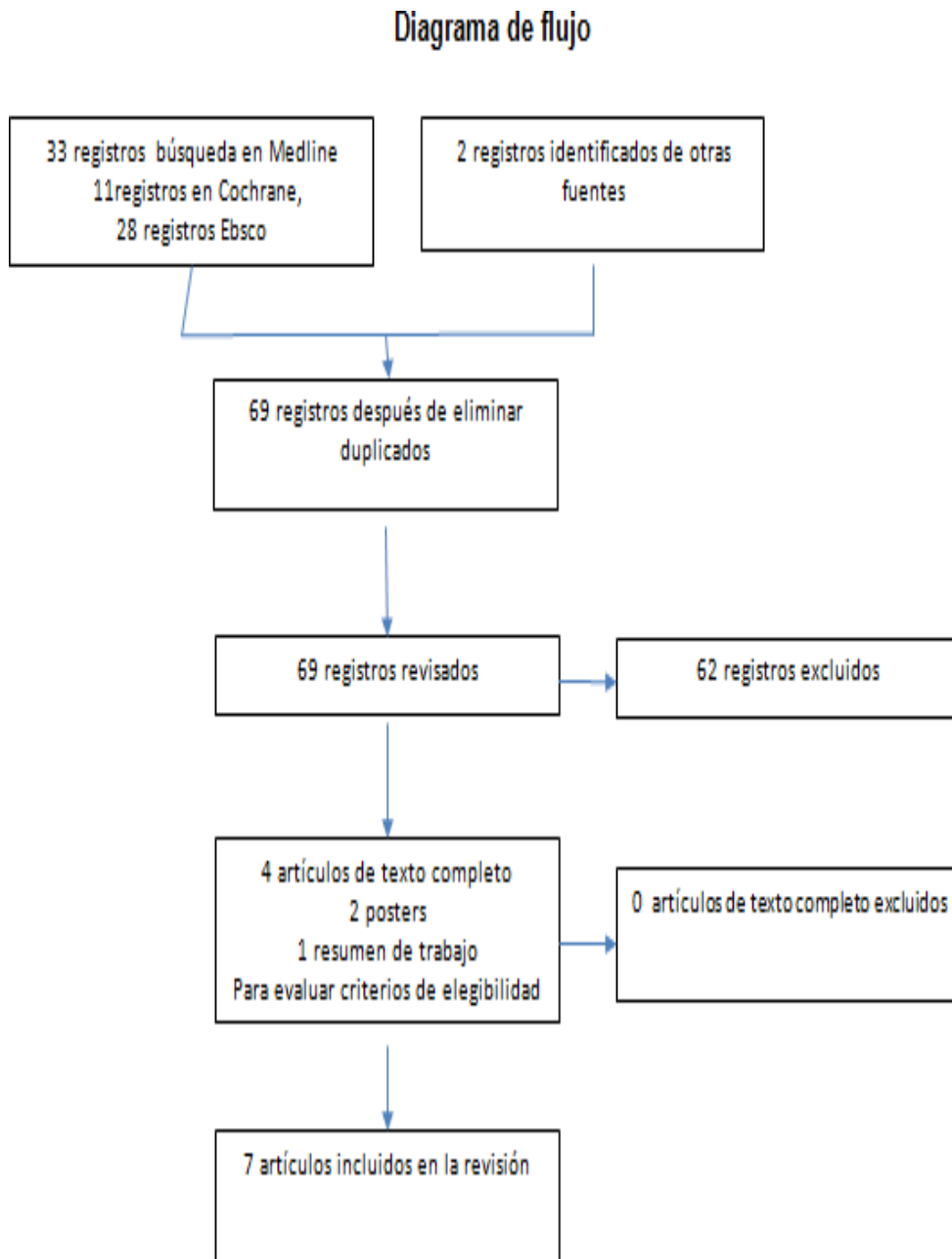
9. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. [Internet]. HIV Med; 2016 [acceso 27 de agosto de 2018]; 18(1):56-63. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hiv.12468>
10. World Health Organization. Anomalías congénitas. Notas descriptivas, [Internet]. Suiza: World Health Organization [actualizado 2016 septiembre 7; citado 2018 agosto 26]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
11. Coll O, Suy A, Hernandez S, et al. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: A new screening program for chromosomal anomalies. Am J Obstet Gynecol [Internet] 2006 [acceso 17 de septiembre de 2018]; 194(1):192-8. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(05\)00890-2/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(05)00890-2/fulltext)
12. Ministerio de salud de Chile. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL parte 2 Rev Chilena Infectol [Internet]. 2010 [acceso 17 de septiembre de 2018]; 27(4):359-73. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182010000500017](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182010000500017)
13. Antirretroviral pregnancy registry [Internet]. EE.UU. INC Research; [actualizado 2018: citado 17 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.apregistry.com/HCP.aspx>
14. gTt-VIH | La EMA informa de defectos congénitos en niños nacidos de madres con el VIH que tomaban dolutegravir [Internet]; Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH (gTt-VIH), Entidad declarada de utilidad pública ONG de Desarrollo; 2018 [actualizado 22 mayo 2018; citado 26 de agosto de 2018]. Disponible en: [http://gtt-vih.org/actualizate/la\\_noticia\\_del\\_dia/22-05-18](http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/22-05-18)
15. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. N Engl J Med [revista en Internet] 2018 [acceso 26 de septiembre de 2018]; 379: 979-981. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1807653>
16. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. Lancet Glob Health [Internet] 2018 [acceso 27 de agosto de 2018] 6(7):e804-10. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(18\)30218-3/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(18)30218-3/fulltext#%20)

17. Grayhack C, Sheth A, Kirby O, et al. Evaluating outcomes of mother-infants pairs using dolutegravir for HIV treatment during pregnancy. *AIDS* [Internet] 2018 [acceso 27 de agosto de 2018] 32:2017–2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29944472>
18. Mounce ML, Pontiggia L, Adams JL. A Single-Center Retrospective Cohort Analysis of Maternal and Infant Outcomes in HIV-Infected Mothers Treated with Integrase Inhibitors During Pregnancy. *Infect Dis Ther* [Internet] 2017 [acceso 29 de agosto de 2018]; 6:531–44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905222>
19. Mulligan N, Best BM, Wang J, et al. Dolutegravir pharmacokinetics in pregnant and postpartum women living with HIV. *AIDS* [Internet] 2018 [acceso 29 de agosto de 2018]; 32(6):729–37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369162>
20. Bornhede R, Soeria A S, Westling K, et al. Dolutegravir in pregnancy-effects on HIV-positive women and their infants. *Eur J Clin Microbiol* [Internet] 2018 [acceso 29 de agosto de 2018]; 37(3):495-500. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29396773>
21. Simons R, Ruiters A, Kulasegaram R. Dolutegravir use in 181 patients, 54 women and 9 pregnancies – a real life experience. [Poster número 9] *HIV Med* [Internet] 2016 [acceso 29 de agosto de 2018]; 17 (Suppl. 1), 14–71. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/hiv.12393>
22. Thorne C, Favarato G, Peters H, et al. Pregnancy and neonatal outcomes following prenatal exposure to dolutegravir. 9th International AIDS Society Conference on HIV Science [Internet] 2017 [acceso 29 de agosto de 2018] Disponible en: [https://regist2.virology-education.com/2017/9HIVped/26\\_Thorne.pdf](https://regist2.virology-education.com/2017/9HIVped/26_Thorne.pdf)
23. Hay JW, Levin M, Sondheimer JM, et al. Diagnóstico y tratamiento pediátricos. 19ª ed. México D.F.: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES; 2010.
24. Gardner DG, Shoback D. GREENSPAN Endocrinología básica y clínica. 9ª ed. México D.F.: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES; 2012.
25. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Williams Obstetricia. 24ª ed. México D.F.: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES; 2015.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

AUTOR , PAÍS, AÑO	TIPO DE ESTUDIO	n	EXPOSICIÓN	DESENCAMEN EN LA MADRE	n	%	DESENCAMEN EN LA MADRE EN LA MADRE			DESENCAMEN EN EL RECIÉN NACIDO			RIESGO
							n	%		n	%		
Borhede, Suecia, Esto co lmo 2014- 2017 (20)	Cohorte retrospectivo	36	Dolutegravir 50mg/día	Preclampsia controlada	1	2,70%	Nacidos vivos	30	80,30%	No se reportaron malformaciones congénitas	0	0%	
							Cesárea	17	56,60%				
							Parto vaginal	13	43,30%				
				Elevación ALT-AST	6	16,00%	Aborto involuntario temprano (>semana 12)	3	8,30%				
							Aborto espontaneo (sem 19)	1	2,70%				
							Aborto(sem 19)	1	2,70%				
Se perdió seguimiento	1	2,70%											
C Thorne Euro pa: B élgica A lemania Italia H o landa España Suiza Irlanda y UK 2017 (22)	Cohorte	101	Dolutegravir 50mg/día	No efectos adversos	0	0%	Nacidos vivos	81	80,10%	Malformación cardiaca congénita	1	1,20%	Anormalidades congénitas: (4,9%, 95% CI 1,4, 12,2%)
							Aborto espontaneo	1	0,99%	Hexadactilia (padre con igual condición )	1	1,20%	
							Aborto inducido	1	0,99%	Hiperpigmentación dorsal	1	1,20%	
							Nacimiento feto < 22 semanas	1	0,99%	Anquiloglosia	1	1,20%	
							Baja talla para la edad gestacional	24	29,60%				
							Parto pretérmino	11	13,50%				
Grayhack Estado s Unido s 2015-2018 (17)	Cohorte	66	Dolutegravir 50mg/día	No efecto adverso	0	0%	Nacidos vivos	57	86,36%	Hidropesía fetal	1	1,70%	
							Parto pretérmino	18	31,60%	Malformación cardiaca	1	1,70%	
							Baja talla para la edad gestacional	9	15,80%				
M ulligan Estado s Unido s 2016 (19)	Ensayo clínico	21	Dolutegravir 50mg/día	Preclampsia	2	9,50%	Parto pretérmino (<37 semanas)	4	14%	Anomalías pulmonares venosas	1	10%	
				Anemia	3	14,20%	Bajo peso (<2500 gramos)	4	14%	Anomalías del riñón, riñón poliústico y fibrosis quística	1	10%	
				Proteinuria	1	4,70%	Baja talla para edad gestacional	5	17%	Temblo del mentón congénito	1	10%	
				Visión borrosa	1	4,70%	Muy bajo peso (<1500gramos)	2	7%	Fibrolipoma	1	10%	
				Cefalea	1	4,70%							
M o unce Estado s Unido s 2007-20 15 (18)	Cohorte retrospectivo	21	Dolutegravir 50mg/día	No efecto adverso	0	0%	No reporte	0	0%	No reporte efecto adverso	0	0%	
Simo ns. Inglaterra 2016 (21)	Cohorte	9	Dolutegravir 50mg/día	No efecto adverso	0	0%	Parto prematuro a las 28,2 sem (HTA preexistente)	1	11,11%	No reporte efecto adverso	0	0%	
Z ash R . Á frica. B o stwana 2014 - 2017 (23)	Cohorte prospectivo	845	Dolutegravir 50mg/día	No efecto adverso	0	0%		n %	RRa (IC 95%)	Defectos tubo neural	4	0,90%	RRa 0 ,95 efectos nacimiento CI (0,8-1,3)
							Parto prematuro (<37 semanas)	309 (18%)	0,98 (0,87-1,11)				
							Parto prematuro (<32 semanas)	66 (3,8%)	1,09 (0,82-1,45)				
							Pequeños para la edad gestacional (<percentil 10)	297 (17,4%)	0,94 (0,83-1,06)				
							Pequeños para la edad gestacional (<percentil 3)	104 (6,1%)	0,91 (0,74-1,13)				
							Nacimiento de un niño muerto	39 (2,3%)	0,99 (0,69-1,42)				
							La muerte neonatal	21 (1,2%)	0,96 (0,58-1,57)				
												RRa 0 ,94 efectos graves CI (0, 81-1, 11)	

Figura 1 . Diagrama de flujo





EFFECTOS ADVERSOS DEL USO DE DOLUTEGRAVIR EN  
MUJERES EMBARAZADAS CON VIH Y SU RECIÉN NACIDO

ADVERSE EFFECTS OF DOLUTEGRAVIR IN  
PREGNANT WOMEN WITH HIV AND THE NEWBORN

Lorena D. Paredes-Jiménez <sup>a</sup>, Isabel C. Vargas-Silva <sup>a</sup>, Diana  
P. Cabrera-Charry <sup>a</sup>, Jorge A. Ramos-Castañeda <sup>a, b</sup>, Eduardo  
Mahecha-Reyes <sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Departamento de Epidemiología, Universidad Surcolombiana,  
Neiva, Huila,  
Colombia

<sup>b</sup> Escuela de Graduados, Doctorado en salud Pública,  
Universidad CES, Medellín, Colombia

Los autores declaran no tener  
conflictos de interés.

Financiamiento: no hubo.