

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Dolutegravir es el nuevo “Oppenheimer” contra el VIH

Martín Masot R¹, Llerena Santa Cruz E²

¹UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España.

²Pediatra. CAP La Torrassa. Hospital Joan XXIII. Tarragona. Barcelona. España.

Correspondencia: Rafael Martín Masot: rafammgr@gmail.com

Palabras clave en español: adolescente; fármacos anti-VIH; niño; VIH.

Palabras clave en inglés: adolescents; anti-HIV agents; child; HIV.

Fecha de recepción: 28 de diciembre de 2023 • **Fecha de aceptación:** 8 de enero de 2024

Fecha de publicación del artículo: 7 de febrero de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:7.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Martín Masot R, Llerena Santa Cruz E. Dolutegravir es el nuevo “Oppenheimer” contra el VIH. Evid Pediatr. 2024;20:7.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2024;20:7>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

Dolutegravir es el nuevo "Oppenheimer" contra el VIH

Martín Masot R¹, Llerena Santa Cruz E²

¹UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España.

²Pediatría. CAP La Torrassa. Hospital Joan XXIII. Tarragona. Barcelona. España.

Correspondencia: Rafael Martín Masot: rafammgr@gmail.com

Artículo original: Bacha JM, Dlamini S, Anabwani F, Gwimile J, Kanywa JB, Farirai J, et al. Realizing the Promise of Dolutegravir in Effectively Treating Children and Adolescents Living With HIV in Real-world Settings in 6 Countries in Eastern and Southern Africa. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42:576-81.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en una cohorte de niños y adolescentes con VIH en países de bajo o mediano ingreso económico, encontramos que dolutegravir tiene una alta efectividad y seguridad. Estos hallazgos deben promover que los clínicos utilicen dolutegravir en pacientes candidatos a dicho tratamiento.

Comentario de los revisores: dolutegravir tiene una alta tasa de supresión viral con escasos efectos adversos, por lo que podría ser una opción a considerar en medios sin acceso a terapia antirretroviral en niños mayores de 20 kg, como tratamiento de primera o segunda elección.

Palabras clave: adolescente; fármacos anti-VIH; niño; VIH.

The new 'Oppenheimer' against HIV: dolutegravir

Abstract

Authors' conclusions: we found dolutegravir (DTG) to be highly effective and safe within our cohort of children and adolescents living with HIV (CALHIV) in low-and middle-income countries. These findings can empower clinicians to prescribe DTG confidently to eligible CALHIV.

Reviewers' commentary: dolutegravir has a high rate of viral suppression with a few adverse effects, so it could be an option to consider in settings without access to antiretroviral therapy in children over 20 kg, either as first or second line treatment.

Key words: adolescents; anti-HIV agents; child; HIV.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: el estudio presente analiza la efectividad y seguridad de dolutegravir (DTG) en niños y adolescentes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en países de bajo o mediano ingreso económico.

Diseño: estudio de cohortes retrospectivo.

Emplazamiento: centros de excelencia (CE) de 7 países del sur y este de África, pertenecientes al Baylor College of Medicine International Pediatric AIDS Initiative (BIPAI).

Población de estudio: 9419 niños y adolescentes de entre 0 y 19 años con VIH y un peso superior a 20 kg, que recibieron DTG entre enero de 2017 y diciembre de 2020. El 50,9% fueron mujeres, la edad media fue de 14 años y la media de seguimiento post-DTG fue de 1 año. Al finalizar el estudio tuvieron una pérdida de 3,3%: un 2,4% fueron pérdidas de seguimiento y un 0,8% (72 casos) fallecieron. Se incluyeron pacientes que recibieron anteriormente un tratamiento antirretroviral (TAR) independientemente de la carga viral (94,6%) o que recibieron un TAR nuevo que incluye DTG (5,5%). Se excluyeron pacientes que no obtuvieron datos de carga viral post-DTG.

Intervención: niños y adolescentes con VIH que recibieron DTG como tratamiento inicial (en combinación con tenofovir o lamivudina o como monoterapia) o que cambiaron su tratamiento actual a uno que contenía DTG.

Medición del resultado: a través del registro médico electrónico de los CE, se recogieron los datos de carga viral (CV) postratamiento con DTG. La supresión viral (SV) fue definida como un valor de CV <1000 cps/ml. No se obtuvieron análisis de sangre de forma rutinaria de todos los pacientes, solamente de los que presentaban clínica de posible toxicidad. Tampoco se obtuvieron datos de resistencia al TAR, aunque esporádicamente se obtuvieron datos de genotipos virales. Como variables secundarias, se valoró la seguridad de DTG y los predictores de supresión de carga viral (SV) entre los pacientes que recibieron TAR que incluyera DTG.

Resultados principales: de 7560 pacientes con carga viral pre y postratamiento con DTG, el 92,9% alcanzó SV pretratamiento y no hubo diferencias significativas con la SV postratamiento ($p = 0,14$). De los pacientes que no obtuvieron supresión viral con otros tratamientos, al recibir DTG alcanzaron SV un 79,8%; este porcentaje procede de pacientes de Tanzania de 15 a 19 años que recibieron inhibidores de proteasa con anterioridad a un régimen ART. Siete de los 9419 pacientes reportaron toxicidad después de DTG que motivó la retirada del tratamiento, de los cuales cinco fueron un efecto adverso grave: cuatro de ellos hepatotoxicidad y uno somnolencia. Un paciente falleció al recibir DTG e isoniazida con hepatotoxicidad y convulsiones posteriores al tratamiento. El principal factor predictor de SV post-DTG fue estar previamente en SV (*odds ratio* [OR]: 3,87; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 3,03 a 4,95) y el régimen combinado con tenofovir y lamivudina. Cabe destacar que no hubo diferencias en SV por sexo, estado nutricional, historia de tuberculosis o tiempo previo con TAR.

Conclusión: DTG tiene una tasa alta de efectividad y seguridad dentro de la cohorte de niños y adolescentes con VIH en países de bajo o mediano ingreso económico.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existen.

Fuente de financiación: no declarada por los autores.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: a pesar de los avances en los últimos años, el VIH continúa siendo un problema global con alta morbimortalidad, sobre todo en países desfavorecidos. En 2023 se estima que la cifra de niños con VIH fue de 1,5 millones, sumando las regiones de África oriental y meridional, más de la mitad de los casos mundiales^{1,2}. Pese al alto impacto de la infección, en algunos países el acceso a TAR o nuevos fármacos es limitado, estimándose que solo un 52% de los niños infectados tiene acceso al mismo². Además, los estudios de DTG están limitados

a pequeñas cohortes y ensayos clínicos realizados en países del primer mundo, por lo que el análisis de formulaciones con una posología fácil de implementar y que sí están disponibles en estos entornos parece razonable.

Validez o rigor científico: hay una definición clara de la población, la intervención estudiada y las variables resultado. No se realizó genotipo de VIH, lo que sumado al hecho de que los pacientes fueran reclutados en distintas regiones de África puede comprometer la generalización de los resultados. El seguimiento del tratamiento fue adecuado, aunque limitado a 12 meses. No se pudo monitorizar analíticamente el impacto del inicio de DTG, realizándose únicamente si se sospechaba toxicidad, por lo que pudo haber más eventos adversos leves que los reportados en el estudio, y haberse infraestimado los datos de seguridad. Por otra parte, hubo pérdidas de datos respecto a la SV durante el seguimiento, con ausencia de hasta un 5,1% pre-DTG y un 16,1% post-DTG, lo que podría alterar el resultado, pues podrían deberse a fallos en el tratamiento o a mala adherencia (sesgo de datos faltantes), pudiéndose sobreestimar los datos de eficacia de DTG. Además, no se realizó un análisis por intención de tratar, sino un análisis de casos completos, que tiene en cuenta únicamente las observaciones con información completa en todas las variables, lo que pudo reforzar la aparición de sesgos de supervivencia. Los investigadores podían haber considerado la imputación de datos faltantes en vez de eliminarlos del análisis.

Importancia clínica: la supresión de la carga viral con DTG fue muy alta (93,4%), tanto en pacientes previamente suprimidos (en los que se mantuvo la SV en un 94,5% de los casos) como en aquellos que no (SV del 79,8% entre niños que no consiguieron SV previamente), con un 92,4% de SV cuando se utilizó el DTG como fármaco inicial para el tratamiento. El fármaco fue efectivo tanto en monoterapia como en combinación con TAR, aunque la administración combinada en una pastilla fue más eficaz que la terapia no combinada con DTG. Los eventos adversos fueron muy escasos, aunque hubo un caso grave (muerte de un paciente). El tamaño del efecto parece importante, sobre todo en pacientes previamente no suprimidos. Recientes estudios en niños y en adultos han obtenido resultados similares de eficacia, mostrándose DTG como una opción muy segura, sin diferencias respecto a los grupos de comparación³⁻⁵. No hay estimaciones de coste efectividad de la medida propuesta.

Aplicabilidad en la práctica clínica: DTG presentó altas tasas de supresión viral, mayor incluso cuando se asoció a otros tratamientos antirretrovirales, con escasos efectos adversos, por lo que podría ser una opción a considerar, sobre todo si se asocia a tenofovir y lamivudina, para niños mayores de 20 kg con VIH en países de ingresos bajos, dada su eficacia en la supresión viral en niños frente a otros tratamientos. El hecho de que los datos sean tomados de regiones concretas de África (y en centros especialmente preparados para tratar VIH)

compromete la extrapolación de los resultados a nuestro medio o a otros países con bajos ingresos y servicios médicos menos especializados, aunque probablemente un régimen de terapia antirretroviral que incluyese DTG podría ser una opción segura y eficaz para el tratamiento de la infección en niños.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. En peligro. Actualización mundial sobre el SIDA 2022. En: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (UNAIDS/ONUSIDA); 2022 [en línea] [consultado el 31/01/2024]. Disponible en www.unaids.org/es/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update
2. Diapositivas clave sobre epidemiología. En: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (UNAIDS/ONUSIDA); 2022 [en línea] [consultado el 31/01/2024]. Disponible en www.unaids.org/es/resources/documents/2023/core-epidemiology-slides
3. Puneekar YS, Parks D, Joshi M, Kaur S, Evitt L, Chounta V, *et al.* Effectiveness and safety of dolutegravir two-drug regimens in virologically suppressed people living with HIV: a systematic literature review and meta-analysis of real-world evidence. *HIV Med.* 2021;22(6):423-33.
4. Cruciani M, Parisi SG. Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222229.
5. Frange P, Avettand-Fenoel V, Veber F, Blanche S. Similar efficacy and safety of dolutegravir between age groups of HIV-1-infected paediatric and young adult patients aged 5 years and older. *HIV Med.* 2019;20(8):561-6.