



[Julio 2019]

## Grupo de Trabajo de Infección VIH

### Revisor

Luis Escosa García.

### Referencia del artículo

Inzaule SC, Hamers RL, Doherty M, Shafer RW, Bertagnolio S, Rinke de Wit TF. Curbing the rise of HIV drug resistance in low-income and middle-income countries: the role of dolutegravir-containing regimens. *Lancet Infect Dis* 2019; 19(7):e246-e252.

### Pregunta y tipo de estudio

¿Cuales son los retos que va a conllevar la generalización del uso de Dolutegravir como tratamiento de primera línea de la infección por VIH en países de rentas bajas y medias según las nuevas directrices de la OMS en 2018?

Personal view: Revisión no sistemática.

### Resumen

En el año 2018 las guías de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de primera línea de la infección por VIH han propuesto el uso de Dolutegravir (DTG) como fármaco de elección en la mayoría de los escenarios (incluyendo a los pacientes pediátricos por encima de los 6 años de edad).

Esta modificación conllevará un descenso en la problemática derivada de la resistencia a ITINAN en los países de rentas bajas y medias, pero los autores presentan una serie de retos: la necesidad de desarrollar alternativas para mujeres en edad fértil donde DTG se ha relacionado con defectos del tubo neural en el feto, la necesidad de preservar la utilidad de DTG y evitar su uso en monoterapia dada la frecuente resistencia al *backbone* previo en escenarios de fracaso virológico, la incertidumbre del comportamiento de las resistencias del VIH a DTG en escenarios con predominio del subtipo no B y la dificultad para establecer estrategias racionales de *switch* en pacientes que presenten fracaso al tratamiento con DTG en estos escenarios.

Los autores recomiendan acompañar este cambio en las propuestas de tratamiento de la OMS de estrategias de acceso universal a la monitorización de la carga viral y test genotípicos de resistencias en países de rentas bajas y medias.

## Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Las nuevas guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2018 respecto al tratamiento de primera línea de la infección por VIH han supuesto una modificación sustancial del abordaje tanto en adultos como en población pediátrica. Dolutegravir (DTG), inhibidor de la integrasa, es ya actualmente el tercer fármaco de elección junto al *backbone* como tratamiento de inicio en la mayor parte de los escenarios, con algunas excepciones. También, desde la correspondiente publicación de la OMS en diciembre de 2018, los niños por encima de los 6 años de edad cuentan con DTG como tercer fármaco de elección. Varios factores contribuyeron a que la OMS introdujera esta modificación en sus propuestas de tratamiento con especial énfasis en los países de rentas bajas y medias. Por un lado, más del 10% de los pacientes que iniciaban tratamiento en estos países presentaban resistencias pretratamiento a los fármacos de elección en ese momento (Efavirenz o Nevirapina), con importantes repercusiones en la mortalidad bien documentadas. Además, la reciente disponibilidad de combinaciones genéricas con TDF+3TC+DTG, muy económicas, han favorecido el cambio en las recomendaciones.

La publicación que aquí se presenta es una revisión crítica de los retos que la introducción de DTG a nivel global va a suponer, con especial atención desde el punto de vista de las resistencias. Los autores realizan una revisión no sistemática de la bibliografía disponible en torno a DTG, atendiendo a diversos aspectos: eficacia, limitaciones clínicas de uso, limitaciones y potenciales retos adicionales desde el punto de vista de las resistencias en VIH, estrategias del *switch* en el futuro en estos países y uso racional de los estudios genotípicos de resistencias.

Los autores documentan la superioridad demostrada en diversos ensayos clínicos de la eficacia de DTG combinado en comparación con otros regímenes en primera línea de tratamiento (en este punto comparable a Raltegravir), segunda línea y simplificación (en biterapia con 3TC), así como los resultados desfavorables de su utilización como regimen en monoterapia. Defienden, por tanto, la pertinencia de la propuesta de la OMS a la luz de los ensayos clínicos realizados en su mayoría en países de rentas altas. Sin embargo, establecen claramente los escenarios en que su utilización está limitada. La alerta surgida tras la comunicación desde la cohorte de Botswana de la relación entre el uso periconcepcional en mujeres en edad fértil de DTG y los defectos del tubo neural conllevó la recomendación por parte de la OMS de utilizar en mujeres sin acceso a contracepción (escenario muy frecuente en África subsahariana) regímenes alternativos basados en Efavirenz. La población de mujeres en edad fértil supone el 60-70% de personas con infección por VIH en África, por lo que el impacto de esta alerta es evidente. Además, los autores apuntan a otra limitación clínica potencialmente importante, como es la necesidad documentada de suspensión del tratamiento tras cambio a DTG por no tolerabilidad del nuevo regimen (Hill AM, et al. Datos no publicados). La conclusión es que esta modificación en las guías de tratamiento de primera línea debe acompañarse de la existencia de regímenes alternativos bien establecidos y el refuerzo en los sistemas de farmacovigilancia en los países de rentas bajas y medias.

Desde el punto de vista de las resistencias del VIH a DTG, los autores reflexionan sobre la escasa literatura existente en VIH de subtipo no B, el predominante en varios países de África subsahariana, y por tanto, la escasa capacidad para prever el impacto que su introducción como fármaco de primera línea puede conllevar sin un refuerzo adecuado en paralelo de la disponibilidad

de monitorización de carga viral y tests genotípicos de resistencias en estos países. La mayor parte de la literatura existente se centra en VIH de subtipo B, el más prevalente en países de rentas altas; se han comunicado 2 casos de pacientes naive con resistencias a DTG y al menos 9 casos en pacientes no-naive (pero naive para inhibidores de integrasa). De especial interés resulta la reflexión de los autores en torno a los pacientes con resistencias al *backbone* que cambian a DTG. La mayor parte de pacientes en estos países que fracasan con un tratamiento de primera línea con Efavirenz tienen en realidad también resistencias a Tenofovir y Lamivudina. Esto conllevaría un riesgo al adoptar la actual estrategia de cambio a DTG, pues el tratamiento genérico en combinación incluiría TDF+3TC+DTG, pasando a un regimen en potencial monoterapia en un número nada desdeñable de pacientes, con alto riesgo de desarrollo de resistencias a DTG. Los autores proponen una modificación del *backbone* en pacientes que fracasan con TDF+3TC y por tanto estrategias que impliquen alternativas al combinado genérico propuesto actualmente por la OMS (TDF+3TC+DTG). También insisten en la necesidad de monitorización virológica en caso de no contar con esta alternativa y de establecer posteriormente estrategias racionales de *switch* en escenarios de fracaso a DTG guiados por los test genotípicos de resistencias.

Los autores concluyen que si bien la incorporación de DTG a la primera línea de tratamiento pondrá el cronómetro de las resistencias del VIH a cero, no suspenderá la cuenta atrás. De forma crítica alertan del hecho de que el comportamiento de las resistencias a DTG en países de rentas bajas y medias no será el documentado en los estudios hasta ahora publicados en países de rentas altas. En definitiva, realizan un llamamiento para favorecer y desarrollar estrategias de acceso universal a la monitorización de carga viral a través de sistemas de *point-of-care*, así como de uso racional de los test genotípicos de resistencias también en los países de rentas bajas y medias.