

## Efectividad y seguridad de antirretrovirales para terapia de cambio en virus de la inmunodeficiencia humana

Effectiveness and safety of antiretrovirals for switch therapy in human immunodeficiency virus

Isabel Cristina Millán Valencia<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8037-9804>

Danny Romero Sarmiento<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9332-9977>

Kelly Estrada-Orozco<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5022-5572>

<sup>1</sup>Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Departamento de Epidemiología Clínica. Bogotá DC, Colombia.

\* Autor para la correspondencia: [icmillan@fucsalud.edu.co](mailto:icmillan@fucsalud.edu.co); [Isabel\\_millan@hotmail.com](mailto:Isabel_millan@hotmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** El aumento de la expectativa de vida en personas que viven con VIH ha obligado a buscar alternativas de terapia antiretroviral simplificadas y con menor potencial de toxicidad que favorezcan la adherencia, y con ello alcanzar metas de indetectabilidad de la carga viral. Varias alternativas se han propuesto en los últimos años y es necesario saber la efectividad de estas a mediano y largo plazo.

**Objetivo:** Determinar la efectividad y seguridad de la terapia de cambio, en pacientes mayores a 12 años que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana.

**Métodos:** Se realizó la búsqueda de la literatura en bases de datos electrónicas y literatura gris. La medida de desenlaces para mantenimiento de carga viral (menos de 50 copias por mililitro), niveles de linfocitos T CD4+ y eventos adversos de la terapia de cambio frente a continuación de la terapia estándar se estimó de forma combinada.

**Resultados:** Se incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados que compararon terapia de cambio (Rilpivirina/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida, Dolutegravir/Rilpivirina, Abacavir/Dolutegravir/Lamivudina), frente a la continuación de la terapia estándar. El mantenimiento de la carga viral no fue

diferente entre los grupos (OR: 0,77; IC95% 0,59; 1,02), tampoco el recuento de linfocitos T CD4+ (DME: 6;76; IC95% -5,05;18,57), al igual que los eventos adversos serios (OR: 1,03; IC95% 0,74; 1,42).

**Conclusiones:** No se encontró diferencia en la efectividad y seguridad de la terapia de cambio frente a continuar la terapia estándar. Los resultados apoyan en uso de estas estrategias terapéuticas para favorecer la adherencia a la terapia antirretroviral.

**Palabras clave:** síndrome de inmunodeficiencia; síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH-1; antirretrovirales; terapia antirretroviral altamente activa.

## ABSTRACT

**Introduction:** Increase in the life expectancy of people living with HIV has led to the search for simplified antiretroviral therapy alternatives of lower toxicity potential which foster adherence and thus contribute to achieve viral load undetectability goals. Several options have been proposed in recent years, and it is necessary to be aware of their mid- and long-term effectiveness.

**Objective:** Determine the effectiveness and safety of switch therapy in patients aged over 12 years who live with the human immunodeficiency virus.

**Methods:** A bibliographic search was conducted in electronic databases and the gray literature. Combined estimation was made of the measure of outcomes for viral load maintenance (less than 50 copies per milliliter), CD4<sup>+</sup> T lymphocyte levels and adverse events of switch therapy versus continuing standard therapy.

**Results:** Six randomized clinical trials were included which compared switch therapy (rilpivirine / emtricitabine / tenofovir alafenamide, dolutegravir / rilpivirine, abacavir / dolutegravir / lamivudine) with continuing standard therapy. Viral load maintenance was not different between the groups (OR: 0.77; CI 95% 0.59, 1.02), nor was there any difference in the CD4<sup>+</sup> T lymphocyte count (DME: 6.76; CI 95% -5.05;18.57) or the serious adverse events (OR: 1.03; CI 95% 0.74; 1.42).

**Conclusions:** Differences were not found in the effectiveness and safety of switch therapy versus continuing standard therapy. Results support the use of these therapeutic strategies to foster adherence to antiretroviral therapy.

**Keywords:** immunodeficiency syndrome; acquired immunodeficiency syndrome; HIV-1; antiretrovirals; highly active antiretroviral therapy.

Recibido: 05/12/2020

Aprobado: 17/09/2021

## Introducción

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una enfermedad crónica transmisible que afecta el sistema inmunitario y progresivamente causa su deterioro.<sup>(1)</sup> El aumento de la carga viral ocasiona que el sistema inmune sea incompetente, susceptible y vulnerable a infecciones, condicionando la aparición de procesos oportunistas.<sup>(2,3,4)</sup>

La infección por el VIH es considerada una enfermedad de alto costo, principalmente porque las personas que viven con el virus (PVV) tienen un mayor riesgo de complicaciones, muerte y consumo de recursos de salud superior a la población general. Según ONUSIDA para el cierre del 2019, se registraron 38 millones de personas que vivían con VIH en todo el mundo.<sup>(5)</sup>

Uno de los factores que ha permitido mejorar la expectativa de vida en esta población es el inicio de la terapia antirretroviral (TAR), cuya función es la reducción de la carga viral y aumento de las células linfocitos T CD4+, logrando disminución de la transmisión de la enfermedad.<sup>(6)</sup> Es por esto que la organización mundial de la salud (OMS) recomienda el inicio de TAR inmediatamente posterior al diagnóstico independientemente de la cifra de linfocitos T CD4+, ya que se ha demostrado la supresión del virus,<sup>(7)</sup> reducción de la aparición de infecciones oportunistas,<sup>(8)</sup> disminución de la progresión de la enfermedad y de las tasas de mortalidad.<sup>(9)</sup>

A pesar de la evidencia sobre la efectividad del uso de antirretrovirales, especialmente con el inicio temprano, se ha comprobado que el mayor impacto en la reducción de la incidencia de VIH, (reducción calculada en 55 % (43-67 %) a partir de modelos estadísticos) se obtiene con estrategias de evaluar, tratar y retener,<sup>(10)</sup> por lo que es necesario incluir estrategias que mejoren la retención del paciente en la recepción de cuidados y la adherencia a la TAR.

Los problemas de tolerabilidad y de seguridad son frecuentes con la TAR a largo plazo, convirtiéndose en las principales razones para el cambio de la terapia y no la falla o resistencia del medicamento.<sup>(1)</sup> La aparición de nuevos medicamentos que facilitan el tratamiento por disminución en la dosis o el número de tabletas son en la actualidad una alternativa para simplificar la terapia.

La terapia de cambio que se administra en pacientes con previo tratamiento de TAR mayor a 6 meses, con evidencia de supresión de la carga viral y linfocitos T CD4+ estables, es una estrategia útil para la simplificación de la TAR, mejora la adherencia y en algunos casos, reduce los costos asociados. La principal medida de efectividad de la terapia de cambio, es mantener la carga viral suprimida no siendo inferior a la TAR previamente establecida y así garantizar el éxito terapéutico, al mismo tiempo, prevenir toxicidad, mejorar la tolerabilidad, aceptabilidad y adherencia por parte de los usuarios de la misma.<sup>(11)</sup>

Entre las combinaciones disponibles en la actualidad se encuentran: Rilpivirine/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (Odefsey®), Dolutegravir/Rilpivirina (Juluca®), Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine (Triumeq®), Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + Raltegravir (Truvada®/Isentress®) y Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + Darunavir + Ritonavir (Truvada®/Prezista®/Norvir®); estas combinaciones actúan bloqueando diferentes enzimas impidiendo la replicación del VIH-1.

El objetivo de esta revisión es determinar la efectividad y seguridad de la terapia de cambio en pacientes mayores a 12 años que viven con VIH.

## Métodos

Se realizó una revisión sistemática de intervenciones con un análisis estadístico tipo metaanálisis siguiendo las recomendaciones de la colaboración Cochrane,<sup>(12)</sup> el reporte de la revisión y metaanálisis se hizo siguiendo las recomendaciones basadas en la declaración PRISMA.<sup>(13)</sup>

### Estrategia de búsqueda

La búsqueda de la literatura se realizó en mayo del 2020 en bases de datos electrónicas, Medline vía pubmed, Central, Embase, Lilacs, Clinical Trials y literatura gris (MEDNAR, WorldWide, OAlster, Virginia Hend, Google scholar, BuscaGuías, Tesis doctorales en red (TDR), repositorio de la Universidad del Rosario y la Pontificia Universidad Javeriana). La estrategia empleó modificaciones de acuerdo con la base donde se realizó e incluyó términos controlados y términos libres para la condición y la intervención de acuerdo con cada caso. La búsqueda se restringió a documentos publicados en idioma inglés y español y a una ventana de 5 años. Los detalles de la estrategia de búsqueda se presentan como material suplementario: estrategia de búsqueda.

### Criterios de elegibilidad y selección de los estudios

Dos revisores (DRS, ICMV) evaluaron las referencias que resultaron de la búsqueda, en una fase inicial por título y resumen y luego en texto completo. Los desacuerdos se resolvieron por consenso, en los casos en los que no se llegó a acuerdo un tercer evaluador (KEO) intervino para resolverlo. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados (ECA); población: pacientes que viven con VIH-1 (edad  $\geq$  12 años), tratados con regímenes antirretrovirales; intervención: terapia antirretroviral de cambio, control: terapia estándar establecida.

Las intervenciones consideradas fueron:

- Abacavir/Dolutegravir/Lamivudina
- Rilpivirina/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida
- Dolutegravir/Rilpivirina

Como comparadores se incluyeron: alguno los regímenes que contienen un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINN) + dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIN), dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIN) + un tercer agente inhibidores de la integrasa (INI) o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) o inhibidores de la proteasa (IP), ITIN duales + ITINN, INI o IP.

### **Desenlaces primarios**

La efectividad se midió como la capacidad de mantener la carga viral baja (menos de 50 copias por mL) y recuento de linfocitos T CD4+ estables en parámetros (600 a 1500 células/mm<sup>3</sup>) en los pacientes del estudio. La seguridad se midió como la frecuencia en eventos adversos serios.

### **Desenlaces secundarios**

Falla virológica, calidad de vida, adherencia a la terapia, infecciones oportunistas y otros eventos adversos reportados por los estudios.

### **Extracción de la información**

Dos revisores (DRS, ICMV) extrajeron la información relacionada con año de publicación, autor, ubicación de estudio, diseño del estudio, número de participantes en la intervención y en el grupo comparador, dosis de la intervención, duración del tratamiento, características clínicas de los participantes. Los datos extraídos se revisaron por un tercer evaluador (KEO).

## **Evaluación del riesgo de sesgo y certeza en la evidencia**

La evaluación del riesgo de sesgo de los ECA incluidos se realizó mediante la herramienta de riesgos de sesgos de la colaboración Cochrane. Esta incluyó la evaluación de la aleatorización, ocultamiento, cegamiento de los participantes, cegamiento de los evaluadores de los desenlaces, información incompleta de los desenlaces, otros sesgos. De acuerdo con el manual Cochrane,<sup>(12)</sup> se consideró que

cada uno de los dominios tenía bajo riesgo, alto riesgo o riesgo de sesgo poco claro. Se determinó que los riesgos poco claros de sesgo se debían a la falta de información suficiente o factores de incertidumbre sobre el potencial de sesgo. La evaluación de la certeza en el conjunto de la evidencia se realizó bajo la aproximación GRADE, utilizando el programa GRADEpro,<sup>(14)</sup> para cada desenlace. Los juicios que se tuvieron en cuenta fueron: Diseño del estudio, riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión, sesgo de publicación y la medida del efecto.

## Análisis

Se realizó un análisis conjunto de las terapias de cambio para determinar su efectividad y seguridad, el metaanálisis generó medidas combinadas del efecto para mantenimiento de la carga viral, recuento de linfocitos T CD4 + estable, falla virológica y eventos adversos. Se desarrolló un análisis de subgrupos según el tipo de intervención y la duración del seguimiento (semana 48, 96 o mayor a 100). En todos los casos, para la elección del método estimación combinada del efecto, se consideró el estadístico  $I^2$  para medir la heterogeneidad y los valores de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para la comprobación de supuestos de heterogeneidad explicada por azar ( $I^2$ ). La heterogeneidad alta se definió como (prueba de  $I^2 > 70\%$  o valor de  $p < 0,05$ ), moderada (prueba de  $I^2 > 30\%$  y  $< 70\%$ ); de lo contrario, se consideró que no había heterogeneidad o era baja (prueba de  $I^2 < 30\%$  o valor de  $p > 0,05$ ).

Se utilizó un modelo de efectos aleatorios en los desenlaces cuya intención era la de generalizar los hallazgos más allá de la muestra y contexto estudiado; en los metaanálisis que incluyeran tanto diseños de estudios diferentes como estimaciones de diferentes parámetros en términos de que las intervenciones y comparadores tienen mecanismos de acción diferentes, a pesar de tener la misma indicación clínica en términos de TAR; y al encontrarse una heterogeneidad  $> 30\%$ , en caso contrario a lo anteriormente mencionado, se utilizó modelo de efectos fijos.

Se realizó un análisis de sensibilidad por calidad de los estudios para investigar las fuentes de variabilidad que podrían tener impactos sustanciales en la heterogeneidad entre estudios.

Para disminuir el sesgo de publicación se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura gris, no se realizó el gráfico de embudo ya que según el manual Cochrane<sup>(12)</sup> no es confiable realizarlo con menos de 10 estudios.

## Resultados

La búsqueda identificó 10829 registros, 9956 registros en Bases de datos PubMed, Central, Embase, Lilacs, Clinical Trials y 873 de otras fuentes (MEDNAR, WorldWide, OAlster, Virginia Hend, Google Scholar, BuscaGuías, TDR, Repositorio Universidad del Rosario, Repositorio Pontificia Universidad Javeriana). Después de eliminar referencias duplicadas se revisaron de forma independiente 5656 títulos. Al revisar por título y resumen, 5524 artículos fueron excluidos; se evaluó la elegibilidad de los 130 artículos restantes en texto completo. Posterior a esto se excluyeron 124 estudios porque no eran ECA (n= 99), no estaban dentro del rango de la fecha establecida para el estudio (n= 17), otros motivos (n=8). Finalmente, 5 ensayos clínicos aleatorizados cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en el metaanálisis. El diagrama del proceso de selección de estudios para el metaanálisis se muestra en el material suplementario.

### Descripción de los estudios seleccionados

Los seis estudios hallados en 5 referencias,<sup>(15,16,17,18,19)</sup> fueron ensayos aleatorizados de no inferioridad publicados entre 2017 y 2019, los cuales proporcionaban información sobre las siguientes intervenciones: cuatro estudios sobre Rilpivirine/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (Odefsey®),<sup>(15,16,17)</sup> un estudio sobre Dolutegravir/Rilpivirina (Juluca®)<sup>(18)</sup> y uno sobre Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine (Triumeq®).<sup>(19)</sup> Sobre las intervenciones restantes las cuales son Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + Raltegravir (Truvada®/ Isentress®) y Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + Darunavir + Ritonavir (Truvada®/Prezista®/Norvir®) no se hallaron estudios que respondieran a la pregunta PICO y que se ajustaran a los criterios de elegibilidad.

Uno de los documentos<sup>(15)</sup> aportó datos sobre dos estudios 1160 (Haggins A) y 1216 (Haggins B), con resultados a las semanas (96 semanas). Los estudios compararon Ripilvirina/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida frente a Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato y Ripilvirina/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida frente a Ripilvirina/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato, respectivamente. La población a estudio fueron 875 participantes en el estudio 1160 y 630 participantes en el estudio 1216.

Los seis estudios incluyeron 4 553 pacientes con un rango de 553-990 pacientes. En los cuatro estudios de Rilpivirine/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida<sup>(15,16,17)</sup> se incluyeron 3010 pacientes, 990 pacientes en el estudio de Juluca<sup>(18)</sup> y en el estudio de Triumeq 553 pacientes.<sup>(19)</sup> El rango de edad de los pacientes en los estudios varió de 22-79 años y una media de 50,5 años. Se evidenció que los sujetos reclutados en todos los estudios mantenían una carga viral al inicio con

un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL y se encontraban con manejo antirretroviral de por lo menos de 6 meses antes del ingreso al estudio.

Los desenlaces mantenimiento de carga viral baja, recuento de linfocitos T CD4+ estable y falla virológica, fueron reportados en las semanas 48 y 96, aunque un estudio reportó desenlaces en la semana 100.<sup>(18)</sup> Ninguno de los estudios seleccionados valoró calidad de vida o presencia de infecciones oportunistas y solo un estudio evaluó la adherencia a la TAR.<sup>(19)</sup> Los detalles de las características de los estudios incluidos se presentan en el cuadro.

**Cuadro - Características de los estudios incluidos**

Autor/año	País	Diseño	Grupo experimental	Grupo de control	Total de pacientes (intervención/comparador)	Mujeres; hombres n (%)	Edad en años Mediana; Rango (intervención/comparador)	Recuento de linfocitos T CD4+ al inicio de la intervención (intervención/comparador)	Duración del estudio (semanas)
Trottier/2017	Estados Unidos y Canadá	Estudio abierto, aleatorizado, de no inferioridad	Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine	ITIN duales + ITINN, un INI (raltegravir o elvitegravir) o un IP con o sin refuerzo farmacocinético	553 (275/278)	78 (14 %) ; 475 (86 %)	45; (22-74)/ 47 ; (22-80)	618 células/mm <sup>3</sup> ; 597 células/mm <sup>3</sup>	48
DeJesus/ 2017	Ocho países: USA, Canadá, Bélgica, Francia, Alemania, España, Suiza y Reino Unido	Ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico fase 3b, de no inferioridad	Rilpivirina/ Emtricitabina /Tenofovir alafenamida	Efavirenz/ Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil fumarato	875 (438/437)	112 (13 %) ; 763 (87 %)	49; (42-55)/ 48; (41-54)	673 células/mm <sup>3</sup> ; 666 células/mm <sup>3</sup>	48
Higgins/2018 A	Ocho países: USA, Canadá, Bélgica, Francia, Alemania, España, Suiza y Reino Unido	Ensayos aleatorio, doble ciego, de no inferioridad	Rilpivirina/ Emtricitabina /Tenofovir alafenamida	Efavirenz/ Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil fumarato	875 (438/437)	112 (13 %) ; 763 (87 %)	49; (42-55)/ 48; (41-54)	673 células/mm <sup>3</sup> ; 666 células/mm <sup>3</sup>	96
Higgins/2018 B	Once países: USA y Canadá, Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, España, Suecia, Suiza y Reino Unido	Ensayos aleatorio, doble ciego, de no inferioridad	Rilpivirina/ Emtricitabina /Tenofovir alafenamida	Rilpivirina/ Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil fumarato	630 (316/314)	66 (10%) ; 564 (90%)	46; (37-53)/ 44; (36-51)	673 células/mm <sup>3</sup> ; 668 células/mm <sup>3</sup>	96
Orkin/2017	Once países: USA y Canadá, Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, España, Suecia, Suiza y Reino Unido	Ensayo aleatorio, doble ciego, multicéntrico, de no inferioridad	Rilpivirina/ Emtricitabina /Tenofovir alafenamida	Rilpivirina/ Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil fumarato	630 (316/314)	66 (10 %) ; 564 (90 %)	46 ; (37-53)/ 44; (36-51)	673 células/mm <sup>3</sup> ; 668 células/mm <sup>3</sup>	48
Aboud/2019	Trece países: Estados Unidos, Argentina; Australia, Bélgica; Canadá, Francia; Alemania; Italia; Países Bajos; Federación Rusa; España; Taiwán; Reino Unido	Estudio abierto, aleatorizado, de no inferioridad	Dolutegravir/ Rilpivirina	Dos ITIN + un tercer agente (INSTI o ITINN o IP)	990 (513/477)	216 (22 %) ; 774 (78 %)	43; (21-79)/ 43; (22-76)	611 células/mm <sup>3</sup> ; 661 células/mm <sup>3</sup>	100

ITIN: inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos; INSTI: inhibidores de la transferencia de cadena de integrasa; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; INI: inhibidores de la integrasa; Higgins A: estudio 1160; Higgins B: estudio 1216.



## Calidad de la evidencia de los estudios incluidos

En los dominios sobre la notificación selectiva de los resultados, datos de resultados incompletos y otras fuentes de sesgo los estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo; de los 6 estudios incluidos se observó que el 33,3 % de los estudios tuvo alto riesgo de sesgo en el cegamiento y enmascaramiento de quienes midieron los resultados y en el cegamiento de los participantes y solo un estudio, 16,7 % lo presentó en el ocultamiento de la asignación; en cuanto a la generación de secuencia aleatoria y asignación de la intervención se observó incertidumbre en un 16,7 %. Los detalles de los juicios para la evaluación de riesgo de cada estudio son presentados en el material suplementario.

### Desenlaces primarios

#### 1. Mantenimiento de carga viral (menos de 50 copias/mL)

##### 1.1 Efectividad de la terapia de cambio vs continuación de la terapia estándar

Se realizó una comparación integrando los resultados de los seis estudios en terapia de cambio vs la continuación de la terapia estándar. En el grupo de la terapia de cambio se agruparon las tres intervenciones consideradas en esta revisión ABC/DTG/3TC, RPV/FTC/TAF y DTG/RPV. El mantenimiento de la carga viral en el grupo de terapia de cambio se presentó en 2 058 (90 %) pacientes de 2 296 mientras que en el grupo de terapia estándar se evidenció en 2013 (89 %) de 2 255 pacientes. Sin embargo, la medida del efecto no mostró diferencias en el mantenimiento de carga viral entre los grupos (OR: 1.03; IC95% 0.85; 1.25;  $p=0,75$ ,  $I^2=0\%$ ), con una certeza de la evidencia baja debido a alto riesgo de sesgo e inconsistencia (Fig. 1).

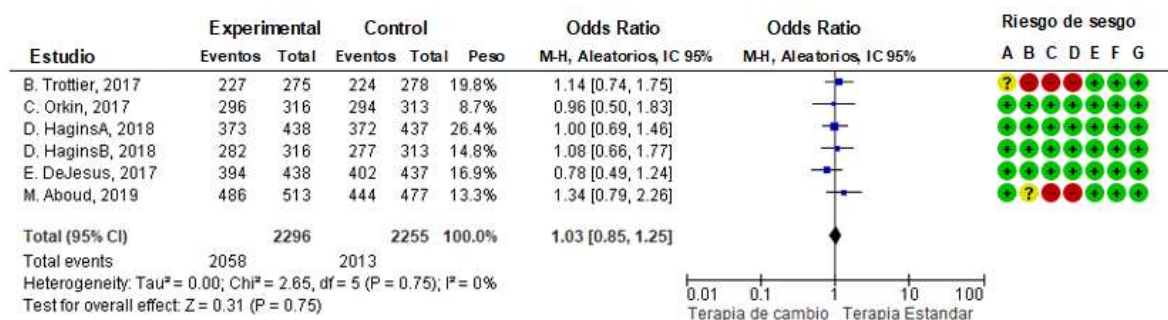


Fig. 1 - Mantenimiento de carga viral: terapia de cambio vs. continuación de la terapia estándar.

El análisis por subgrupos de acuerdo con tiempo de seguimiento 48 y 100 semanas, tampoco mostró diferencias entre los grupos de terapia de cambio versus continuación de la terapia estándar OR: 1;03; IC95% 0.80,; 1.33; p= 0,46, I<sub>2</sub>= 0 % y OR: 0.86; IC95% 0,60; 1,24; p= 0,13, I<sub>2</sub>=51%, respectivamente. En cuanto a las combinaciones específicas RPV/FTC/TAF tampoco se encontraron diferencias a las 48 y 96 semanas, cuando se compararon con continuar la terapia estándar OR: 0.84; IC95% 0.57, 1.22; p=0.62, I<sub>2</sub>= 0% y OR: 1.03; IC95% 0.76, 1.39; p=0.82, I<sub>2</sub>= 0%, respectivamente. Los detalles se describen en material suplementario.

2. Recuento de linfocitos T CD4+ estable (600 a 1 500 células/mm<sup>3</sup>)

2.2 Efectividad de la terapia de cambio vs. continuación de la terapia estándar

El recuento de linfocitos T CD4+ se reportó en los seis estudios y se midió en la semana 48, 96 y 100. Las medidas combinadas del efecto para este desenlace OR y DME (diferencia de medias estandarizada), demostraron que no hay diferencias entre los grupos (DME: 6.76; IC95% -5,05; 18,57; p= 0,84; I<sub>2</sub>= 0 %) con moderada certeza en la evidencia secundaria a inconsistencia (Fig 2).

También se reportó en dos estudios (OR: 0.98; IC95% 0,78;1,23; p= 0.42; I<sub>2</sub>= 0 %) muy baja certeza de la evidencia debido al alto riesgo de sesgo e inconsistencia. Los detalles se describen en material suplementario.

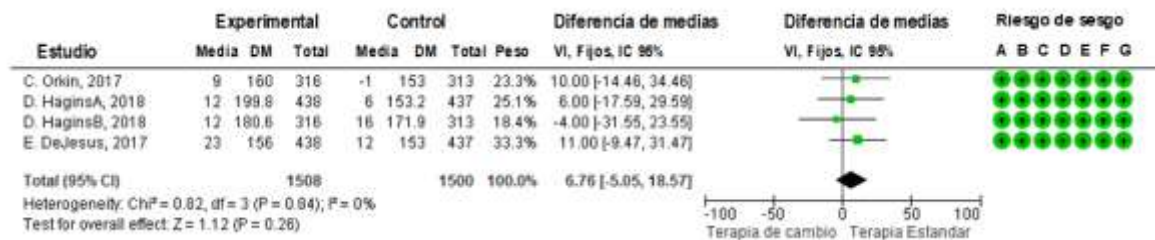


Fig. 2 - Recuento de linfocitos T CD4+: terapia de cambio vs. continuación de la terapia estándar.

El análisis por subgrupo de acuerdo con la intervención específica RPV/FTC/TAF en el tiempo de seguimiento 48 y 96 semanas, tampoco mostró diferencias entre los grupos de terapia de cambio versus continuación de la terapia estándar DME: 10.59; IC95% -5,11; 26,29; p= 0,95; I<sub>2</sub>= 0 % y DME: 1,77; IC95% -16,15; 19.69; p= 0,59; I<sub>2</sub>= 0 %, respectivamente. Los detalles se presentan como material suplementario.

### Desenlaces secundarios

#### 3. Falla virológica

##### 3.1 Efectividad de la terapia de cambio vs. continuación de la terapia estándar

El desenlace se reportó en los seis ECA, 18 pacientes presentaron fracaso virológico de 2296 que hacían parte del grupo de terapia de cambio y 23 pacientes de 2 221 en el grupo de terapia estándar; en cuanto al efecto, no se encontró diferencia entre los grupos (OR: 0,76; IC95% 0,41; 1.39; p= 0,44, I<sub>2</sub>= 0 %), certeza de la evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión. Los detalles se presentan como material suplementario.

El análisis por subgrupo de acuerdo con tiempo de seguimiento 48 y 100 semanas, tampoco mostró diferencias entre los grupos de terapia de cambio versus continuación de la terapia estándar OR: 0.88; IC95% 0,31; 2,52; p= 0,19; I<sub>2</sub>= 37 % y OR: 1.01; IC95% 0.52, 1.97; p=0,76, I<sub>2</sub>=0% respectivamente (Ver detalles en material suplementario).

De acuerdo con las combinaciones específicas RPV/FTC/TAF en el tiempo de seguimiento 48 y 96 semanas el análisis por subgrupo tampoco mostró diferencias entre los grupos de terapia de cambio versus continuación de la terapia estándar OR: 1,67; IC95% 0,52, 5.39; p= 0,41, I<sub>2</sub>= 0 % y OR: 0,71; IC95% 0,22; 2.24; p= 0,92; I<sub>2</sub>= 0 %, respectivamente. Las especificaciones se presentan en el material suplementario.

#### 4. Adherencia a la terapia

Solo un estudio evaluó la adherencia a la TAR a través del cuestionario de satisfacción del tratamiento (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire- HIVTSQ*) por 48 semanas. El puntaje basal fue similar entre el grupo de terapia de cambio vs el grupo que continuó con terapia estándar, media ± DE, 53,0 ± 8,2 y media ± DE, 53,4 ± 7,8 (DM: -0,40; IC95% -1,73; 0,93); en la semana 48, las puntuaciones totales de dicha escala aumentaron en el grupo de cambio en 4,1 ± 10,2 y en 3,5 ± 8,8 para el grupo de terapia estándar (DM: 0,20; IC95% -2,72; 3,12) sin evidenciarse diferencias entre los grupos.

### Desenlaces de seguridad

#### 5. Eventos adversos serios: terapia de cambio vs. continuación de la terapia Estándar

En cuanto al desenlace cualquier evento serio cuatro estudios evaluaron este desenlace en la terapia de cambio conformada por ABC/DTG/3TC, RPV/FTC/TAF y DTG/RPV vs la terapia estándar conformada por RPV/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF entre otros no especificados. No se evidenciaron diferencias en la presentación

de cualquier evento adverso serio (OR: 1,06; IC95% 0,76; 1,46; p= 0,59, I<sub>2</sub>= 0 % con una certeza de la evidencia baja dada por alto riesgo de sesgo en el 50% de los estudios e imprecisión) (Fig. 3). El número de eventos adversos serios fue similar entre el grupo de terapia de cambio en los cuales 80 (5 %) de 1 542 pacientes presentaron el evento y 73 (5 %) de 1 472 pacientes en la terapia estándar.

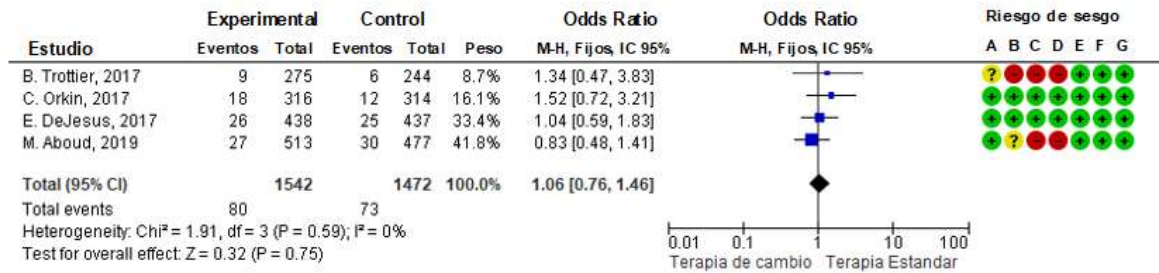


Fig. 3 - Cualquier evento adverso serio: terapia de cambio vs. continuación de terapia estándar.

Se realizó un análisis por subgrupos a las 48 semanas, no encontrando diferencias en términos de eventos adversos serios entre los grupos (OR:1,20; IC95: 0,76 - 1,87) (Ver detalles en material suplementario).

6. Cualquier evento adverso: RPV/FTC/TAF vs. continuación de la terapia estándar a las 48 semanas

Solo dos estudios evaluaron cualquier evento adverso a las 48 semanas entre RPV/FTC/TAF vs terapia estándar conformada por EFV/FTC/TDF y RPV/FTC/TDF. En el grupo de RPV/FTC/TAF se presentaron eventos adversos en 605 (80 %) de 754 pacientes, mientras que en la terapia estándar se presentó en 578 (77 %) de 751 pacientes evidenciándose que no existen diferencias en el uso de cualquiera de las dos terapias para la producción de cualquier evento adverso (OR: 1,18; IC95% 0.80; 1,76; p=0,12; I<sub>2</sub>= 59 %; con una certeza de la evidencia baja dada por inconsistencia e imprecisión).

El análisis de sensibilidad realizado en este desenlace demostró que la fuente de heterogeneidad proveniente de estos estudios es clínica. (Ver detalles en material suplementario).

7. Infección del tracto respiratorio superior: terapia de cambio vs. continuación de la terapia estándar

Cuatro estudios evaluaron este desenlace en el grupo de terapia de cambio vs la terapia estándar con un total de 3 014 pacientes. La infección del tracto respiratorio superior fue similar en ambos grupos, se produjo en 130 (8 %) de 1

542 pacientes en el grupo de terapia de cambio y en 125 (8 %) de 1 472 pacientes en la terapia estándar; sin embargo, no se hallaron diferencias en la presentación de este desenlace en ambos grupos (OR: 0,99; IC95%: 0,71; 1,39;  $p=0.18$ ;  $I_2= 39$  %; con una certeza de la evidencia baja dada por alto riesgo de sesgo e imprecisión).

Se hizo un análisis de sensibilidad y se encontró la fuente de heterogeneidad de tipo metodológico y está relacionada con el riesgo de sesgo de uno de los estudios que fueron claramente identificados. Una vez se hizo el análisis de sensibilidad se encontró que el efecto no varía (OR: 1.15; IC95% 0,85; 1,55) pero mejora notablemente la heterogeneidad dentro de los estudios (De  $I_2= 39$  % a  $I_2= 0$  %).

Otros eventos adversos fueron reportados y fueron objeto del metaanálisis, dentro de los cuales encontramos nasofaringitis, nasofaringitis a las 48 semanas, cefalea, cefalea a las 48 semanas, diarrea, diarrea a las 48 semanas y fracturas a las 96 semanas, sin que se encontraran diferencias en seguridad en ninguno de los grupos.

Los detalles de los análisis por subgrupos y de los análisis de sensibilidad se presentan en el material suplementario.

## Discusión

El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis fue el de determinar la efectividad y seguridad combinada de los antirretrovirales usados como terapia de cambio frente a la continuación de la terapia estándar en pacientes con VIH. A partir de los resultados obtenidos se puede considerar con moderada a baja certeza en la evidencia, que no existen diferencias en términos de la efectividad y seguridad entre estos dos grupos medidos con los desenlaces de mantenimiento de carga viral baja (Fig. 1), recuento de linfocitos T CD4+ estables (Fig. 2), y en resultados de seguridad: eventos adversos serios y de cualquier evento adverso a las 48 semanas (Fig. 3).

Estos resultados son similares a los que han sido reportados en la literatura<sup>(20,21,22)</sup> con otras terapias de cambio evaluados previamente con las mismas medidas de resultado, si bien algunos presentan debilidad en la evidencia para algunos regímenes en cuanto a la incidencia de efectos secundarios y fracaso virológico,<sup>(23)</sup> la mayoría de los estudios sobre las terapias de cambio son consistentes en mostrar que tienen menores eventos adversos sin afectar la supresión virológica<sup>(24)</sup> manteniendo el recuento linfocitario T CD4+ estable.

Una revisión sistemática<sup>(25)</sup> realizada entre 2009 y 2012 en la que se analizaron ocho ECA cuya población eran pacientes suprimidos virológicamente; evaluó la

combinación triple de nucleósidos con la continuación de IP o con la simplificación de ITINN, sin encontrarse diferencia entre los grupos (RR 1,39; IC del 95%: 0,95 a 2,02) en cuanto al desenlace de fracaso virológico; lo mismo sucede con el desenlace de interrupción por eventos adversos en el cual el efecto combinado tampoco evidencia diferencias (RR 0,68; IC del 95%: 0,44 a 1,07). Otra revisión sistemática<sup>(23)</sup> realizada en el 2012 en la que se analizaron cinco ECA con la misma población evaluaron IP reforzado con ritonavir (incluido Atazanavir) reemplazado por un IP no reforzado (Atazanavir) en los cuales no se evidenció diferencia (RR = 1,04; IC del 95%: 0,99 a 1,10) para el desenlace de mantenimiento de la supresión virológica en ambos grupos al igual que en los recuentos de linfocitos T CD4+ (DM = 14,10; IC del 95%: -13,27 a 41,48). Estos resultados sumados a los hallazgos de nuestra revisión permiten generalizar los resultados de no diferencia a todo el grupo de TAR de cambio disponibles.

En términos clínicos estos resultados indican que el uso de antirretrovirales en terapia de cambio es una estrategia tan efectiva y segura como el uso de terapia estándar, con algunos beneficios como la simplificación de la terapia, una menor toxicidad medicamentosa, lo que finalmente repercutirá de forma indirecta en los sistemas de salud ya que se lograría un mantenimiento en el proceso de la atención garantizando una buena adherencia a la terapia a largo plazo. Lo anterior va relacionado al propósito final de la ONUSIDA,<sup>(26)</sup> el cual pretende reducir anualmente la infecciones por VIH con una terapia oportuna, segura y continuada y así lograr acabar con la epidemia de SIDA para el 2030.

Las fortalezas de este trabajo se basan en la estrategia de búsqueda que incluye literatura gris con el fin de disminuir el sesgo de publicación, además se logra un tamaño óptimo de información (TOI) para la comparación lo que disminuye la imprecisión de los resultados. También se realizó un metaanálisis que responde preguntas no planteadas por los estudios individuales, presenta la terapia de cambio como grupo y no por intervención, lo que permitió realizar un análisis por tiempo de seguimiento a las 48, 96 y 100 semanas, dando un resultado integral en los desenlaces de efectividad y seguridad.

Se utilizó un modelo de efectos aleatorios con la intención de realizar inferencia estadística, manejando estadísticamente la heterogeneidad clínica y metodológica encontrada en los estudios. La certeza del conjunto de la evidencia fue evaluada con la metodología GRADE, y aunque osciló entre moderada y muy baja, no representa preocupación frente a los resultados dado que este desenlace es en efecto por los juicios sobre imprecisión por lo diferencias, bajo un tamaño de muestra suficiente para asegurar encontrar las mismas si existieran. Otros aspectos metodológicos relacionados con el riesgo de sesgo, no se asocian a sobreestimación del efecto.

Las principales limitaciones fueron la restricción del idioma a inglés y español; y la restricción de la búsqueda a los últimos 5 años, esto consecuente a la estrategia

de la ONU implementada desde el 2016 sobre la transición a nuevos antirretrovirales con el fin de mejorar adherencia al tratamiento, así como la calidad de vida de las personas con infección por VIH;<sup>(27)</sup> sin embargo, realizamos una revisión anterior a esta ventana encontrando estudios del 2014 como STRATEGY-P<sup>(20)</sup> STRATEGY-NNRTI y RASTA<sup>(28)</sup> de 2013; donde los resultados también apuntan a la no diferencia de las terapias de cambio con respecto a la terapia convencional y no se observa una diferencia en los efectos en las terapias probadas.

Persisten algunos vacíos de conocimiento, ya que algunos desenlaces considerados en esta revisión no fueron reportados por los estudios incluidos, entre ellos: calidad de vida y adherencia al tratamiento, los cuales son relevantes para soportar decisiones basadas en evidencia sobre adherencia.

### Conclusiones

No existen diferencias en la efectividad, seguridad combinada y frecuencia de eventos adversos serios entre la terapia de cambio frente a la continuidad de la terapia estándar. Este estudio logra resolver un vacío de conocimiento existente respecto a la efectividad y seguridad combinada del grupo de terapias de cambio para manejo de la población con VIH. En términos clínicos, también aporta un elemento importante de mayor consistencia en los resultados obtenidos junto a otros estudios en los que se permitiría utilizar esta terapia en pacientes con VIH para garantizar su adherencia y retención durante su atención en el sistema de salud. Finalmente, abre otras oportunidades de investigación futuras, desarrollando estudios que midan desenlaces como la adherencia, calidad de vida e infecciones oportunistas en estas nuevas terapias.

### Referencias bibliográficas

1. InfoSIDA. Afecciones relacionadas con el VIH / SIDA ¿Qué es una infección oportunista? [Internet]. 2019 p. 1-4. [acceso: 01/05/2020]. Available from: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/que-es-una-infeccion-oportunista>
2. Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. HIV AIDS A Found Nurs Healthc Pract. 2003;32-42.
3. HIV Prevention [Internet]. [access: 19/05/2020]. Available from: [www.cdc.gov/hiv/basics/prevention.html](http://www.cdc.gov/hiv/basics/prevention.html)
4. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality. Weekly Report - Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2015 [access:

19/05/2020];51:199. Available from:

<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>

5. ONUSIDA. Hoja informativa – Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida | ONUSIDA. [Internet]. 2019. p. 2018-20. [access: 05/05/2020]. Available from: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>

6. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Tratamiento para la infección por el VIH [Internet]. infoSIDA. 2019 p. 1-4. [access: 20/11/2020]. Available from: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/51/tratamiento-para-la-infeccion-por-el-vih--conceptos-basicos>

7. Mateo-Urdiales A, Johnson S, Smith R, Nachega JB, Eshun-Wilson I. Rapid initiation of antiretroviral therapy for people living with HIV. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(6).

8. Iwuji C, Orne-Gliemann J, Balestre E, Larmarange J, Thiebaut R, Okesola N, et al. The impact of universal test and treat on HIV incidence in a rural South African population: ANRS 12249 TasP trial, 2012-2016. Aids [Internet]. 2016 [access: 19/05/2020]:2-4. Available from: <http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/10537>

9. WHO. HIV/AIDS - Treatment and care [Internet] 2010. [access: 15/05/2020]. Available from: <https://www.who.int/hiv/topics/treatment/en/>

10. McCreesh N, Andrianakis I, Nsubuga RN, Strong M, Vernon I, McKinley TJ, et al. Universal test, treat, and keep: Improving ART retention is key in cost-effective HIV control in uganda. BMC Infect Dis [Internet]. 2017 [access: 19/05/2020];17(1):1-11. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2420-y>

11. Cabrera S. Terapia Antirretroviral: cambios por toxicidad o simplificación (sin fracaso) [Internet]. 2017. p. 1-20. [access: 19/05/2020] Available from: [http://www.infectologia.edu.uy/images/archivos/Terapia\\_Aantirretroviral\\_Julio2017.pdf](http://www.infectologia.edu.uy/images/archivos/Terapia_Aantirretroviral_Julio2017.pdf)

12. Julian Higgins JT. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet] 2019. [access: 15/11/2020]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>

13. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA Medicina Clínica [Internet]. 2010 [access: 19/05/2020]13;135:507-11. Available from: [http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA\\_Spanish.pdf](http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf)

14. McMaster University. GradePro Guideline Development Tool [Internet] 2020. [access: 20/01/2020]. Available from: <https://gradepro.org/>



15. Hagins D, Orkin C, Daar ES, Mills A, Brinson C, DeJesus E, et al. Switching to coformulated rilpivirine (RPV), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide from either RPV, FTC and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or efavirenz, FTC and TDF: 96-week results from two randomized clinical trials. *HIV Med* [Internet]. 2018 Nov [access: 19/05/2020];19(10):724-33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6221083/>
16. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, Mills A, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-i. *Lancet HIV* [Internet]. 2017 May [access: 19/05/2020];4(5):e205-13. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(17\)30032-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(17)30032-2/fulltext)
17. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. 2017;4(5):e195-204.
18. Aboud M, Orkin C, Podzamczar D, Bogner JR, Baker D, Khuong-Josses MA, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet HIV* [Internet]. 2019;6(9):e576-87. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30149-3)
19. Trottier B, Lake JE, Logue K, Brinson C, Santiago L, Brennan C, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther* [Internet]. 2017 [access: 19/05/2020];22(4):295-305. Available from: <https://www.intmedpress.com/journals/avt/article.cfm?id=3166&pid=48&sType=AVT>
20. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results o. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014;14(7):581-9. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70782-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70782-0)
21. Campo RE, Cohen C, Grimm K, Shanguan T, Maa J, Seekins D. Switch from protease inhibitor- to efavirenz-based antiretroviral therapy improves quality of life, treatment satisfaction and adherence with low rates of virological failure in

virologically suppressed patients. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2010 Mar;21(3):166-71. Doi: <https://doi.org/10.1258/ijsa.2009.008487>

22. Pozniak A, Markowitz M, Mills A, Stellbrink HJ, Antela A, Domingo P, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week r. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014;14(7):590-9. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70796-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70796-0)

23. Baril J, Conway B, Giguère P, Ferko N, Hollmann S, Angel JB. A meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in HIV-infected adults with established virological suppression after induction. *HIV Med* [Internet]. 2014;15(5):301-10. Doi: <https://doi.org/10.1111/hiv.12118>

24. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: Prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed hiv-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis*. 2013;56(11):1637-45.

25. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Parisi SG, Malena M, Bosco O. Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jun [access: 19/05/2020];(6):CD008270. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008270.pub2/full>

26. ONUSIDA. Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida [Internet]. *Unids.Org*. 2013. p. 39. [access: 05/05/2020]. Available from: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90\\_90\\_90\\_es.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf)

27. Organización Mundial de la Salud. Estrategia Mundial Del Sector De La Salud Contra El Vih 2016-2021 Hacia El Fin Del Sida. OMS [Internet]. 2016. p. 1-59. [access: 19/05/2020] Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250574/WHO-HIV-2016.05-spa.pdf;jsessionid=F55585494601D2837BDD489C605C7496?sequence=1>

28. Fabbiani M, Mondì A, Colafigli M, D'ettore G, Paoletti F, D'avino A, et al. Safety and efficacy of treatment switch to raltegravir plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in patients with optimal virological control: 48-week results from a randomized pilot study (Raltegravir Switch for Toxicity or Adverse Events, RAST. Scand J Infect Dis [Internet]. 2014 [access: 19/05/2020];46(1):34-45. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365548.2013.840920?journalCode=infid19>

### **Conflicto de intereses**

Los investigadores declaran no tener conflictos de interés.

### **Financiamiento**

Este proyecto no contó con financiamiento.