

Efectos inmunológicos de los inhibidores de integrasa como parte de la terapia de inicio en personas viviendo con VIH: revisión sistemática de la literatura

Melissa Gutiérrez-Gómez¹ , Sofía Giraldo-Hoyos¹ , Salomón Gallego² ,
Natalia Andrea Tabora³ , María Teresa Rugeles-López⁴ , Juan Carlos Alzate-Ángel⁵ 

¹ Investigadora, Unidad de Investigación Clínica, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

² Joven Investigador, Grupo de Inmunovirología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Docente Investigadora, Grupo de Investigaciones Biomédicas Uniremington, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

⁴ Profesora titular, Grupo de Inmunovirología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁵ Investigador, Unidad de Micología médica y experimental, Corporación para Investigaciones Biológicas – Universidad de Santander, Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Inhibidores de Integrasa VIH;
Reconstitución Inmune;
Revisión Sistemática
Terapia Antirretroviral Altamente Activa;

Recibido: febrero 12 de 2023

Aceptado: diciembre 4 de 2023

Correspondencia:

Juan Carlos Alzate-Ángel;
jucalan10@gmail.com

Cómo citar: Gutiérrez-Gómez M, Giraldo-Hoyos S, Gallego S, Tabora NA, Rugeles-López MT, Alzate-Ángel JC. Efectos inmunológicos de los inhibidores de integrasa como parte de la terapia de inicio en personas viviendo con VIH: revisión sistemática de la literatura. *Iatreia* [Internet]. 2024 Jul-Sep;37(3):354-366. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.255>



Copyright: © 2024
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

Introducción: el uso de fármacos inhibidores de integrasa dentro de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) ha mostrado beneficios en personas viviendo con el VIH. Sin embargo, la mayoría de las comparaciones se basan en la efectividad sobre la replicación viral, pero existe información limitada acerca de su efecto sobre el sistema inmune.

Objetivo: identificar los desenlaces inmunológicos en estudios que comparan inhibidores de integrasa con otros medicamentos utilizados como tercer fármaco en la TARAA.

Métodos: revisión sistemática de estudios que reportaban pacientes tratados con inhibidores de integrasa (INSTI) vs. inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósido (ITRNN) o inhibidores de proteasa (IP) como tercer fármaco de la TARAA. Se evaluaron desenlaces de reconstitución inmunológica incluyendo recuento de linfocitos T CD4+; índice CD4/CD8; concentración sérica de sCD14, dímero D y proteína C reactiva; frecuencia y fenotipo de las células T; capacidad funcional de las células T y ADN proviral.

Resultados: en total fueron tamizados 2804 estudios, se evaluaron 59 en texto completo y cuatro fueron incluidos en la síntesis. Una investigación de cohorte reportó normalización del índice CD4/CD8 en pacientes que iniciaron con INSTI vs. IP o ITRNN. Sin embargo, este hallazgo no fue replicado en los demás estudios, e incluso, en uno de ellos este índice fue mayor en quienes recibieron efavirenz vs. dolutegravir. No se encontró evidencia para los demás desenlaces.

Conclusiones: los estudios analizados no son concluyentes sobre las diferencias en la reconstitución inmunológica de los INSTI vs. los IP y los ITRNN.

Immunological Effects of Integrase Inhibitors as Part of Initial Therapy in People Living with HIV: A Systematic Literature Review

Melissa Gutiérrez-Gómez¹ , Sofía Giraldo-Hoyos¹ , Salomón Gallego² ,
 Natalia Andrea Taborda³ , María Teresa Rugeles-López⁴ , Juan Carlos Alzate-Ángel⁵ 

¹ Researcher, Clinical Research Unit, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

² Young researcher, Immunovirology Group, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Research Faculty, Biomedical Research Group Uniremington, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

⁴ Full Professor, Immunovirology Group, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁵ Researcher, Medical and Experimental Mycology Unit, Corporación para Investigaciones Biológicas, Universidad de Santander, Medellín, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

Antiretroviral Therapy, Highly Active;
 HIV Integrase Inhibitors;
 Immune Reconstitution;
 Systematic Review

Received: February 12, 2023

Accepted: December 4, 2023

Correspondence:

Alejandro Arango-Martínez;
 alejandro.arangom@upb.edu.co

How to cite: Gutiérrez-Gómez M, Giraldo-Hoyos S, Gallego S, Taborda NA, Rugeles-López MT, Alzate-Ángel JC. Immunological Effects of Integrase Inhibitors as Part of Initial Therapy in People Living with HIV: A Systematic Literature Review. *Iatreia* [Internet]. 2024 Jul-Sep;37(3):354-366. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.250>



Copyright: © 2024
 Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

Introduction: The use of integrase inhibitors within highly active antiretroviral therapy (HAART) has demonstrated benefits for individuals living with HIV. However, most comparisons are based on effectiveness against viral replication, with limited information on their impact on the immune system.

Objective: To identify immunological outcomes in studies comparing integrase inhibitors (INSTIs) with other drugs used as third agents in HAART.

Methods: Systematic review of studies reporting patients treated with INSTIs versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) or protease inhibitors (PIs) as the third drug in HAART. Immunological reconstitution outcomes were assessed, including CD4+ T lymphocyte count, CD4/CD8 ratio, serum concentration of sCD14, D-dimer, and C-reactive protein, as well as the frequency and phenotype of T cells, functional capacity of T cells, and proviral DNA.

Results: A total of 2804 studies were screened, 59 were evaluated in full text and four were included in the synthesis. A cohort study reported normalization of the CD4/CD8 ratio in patients initiating treatment with INSTIs compared to PIs or NNRTIs. However, this finding was not consistently replicated in other studies, and in one of them, this ratio was higher in those receiving efavirenz vs. dolutegravir. No evidence was found for other outcomes.

Conclusions: The analyzed studies are inconclusive regarding differences in immunological reconstitution between INSTIs vs. PIs and NNRTIs.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH) continúa siendo un problema de salud pública importante debido a la ausencia de una vacuna o un tratamiento que permita eliminar el virus. Sin embargo, el desarrollo y evolución de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) ha permitido que las muertes asociadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) disminuyan de forma considerable logrando una prevención de cerca de 16,5 millones de muertes desde el año 2001 (1).

Este dato refleja un cambio en la historia natural de la enfermedad luego de la introducción de la TARAA. Sin embargo, aunque el tratamiento efectivo logra controlar adecuadamente la replicación viral activa, la recuperación de la frecuencia y la función de las diferentes poblaciones del sistema inmune, es decir la reconstitución inmunológica, esto se da solo parcialmente. Las principales alteraciones que persisten son el incremento en la frecuencia de linfocitos T CD8⁺; las variaciones funcionales de las diferentes subpoblaciones de linfocitos T y de otras células inmunes; y los niveles elevados de activación celular y de marcadores solubles de inflamación, entre otras (2). Una pobre reconstitución inmunológica se ha asociado a desenlaces clínicos negativos que incluyen la falla terapéutica y el desarrollo de diversos trastornos como la enfermedad cardiovascular, enfermedades definitorias del sida y condiciones organoespecíficas, entre otras (3–5), lo que continúa generando una importante carga de morbilidad y mortalidad en pacientes con infección por el VIH (6).

Diversos factores como el inicio tardío de la terapia antirretroviral, la alteración permanente de la mucosa gastrointestinal y la persistencia de reservorios virales y replicación residual, se han asociado con la limitada capacidad de recuperar la función inmune (7). De ahí que un importante campo de investigación en VIH sea el estudio de alternativas que contribuyan con el mejoramiento de esta respuesta. En este sentido, el uso de fármacos inhibidores de la integrasa viral (que incluyen raltegravir, dolutegravir, elvitegravir y bictegravir) han mostrado que, además de los efectos que en general inducen los diferentes antirretrovirales en el control adecuado de la replicación viral y el recuento de linfocitos T CD4⁺, estos medicamentos pueden reducir los reservorios virales, el ambiente inflamatorio y la activación inmune (8–11). De hecho, su uso se ha sugerido no solo como fármacos de rescate en pacientes que sufrieron falla terapéutica, sino también como parte de esquemas de primera línea para la TARAA en pacientes con infección por el VIH (12). Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es sintetizar la evidencia existente alrededor del efecto de las diferentes combinaciones de la TARAA respondiendo a la pregunta ¿cuáles son las diferencias en los desenlaces inmunológicos de personas viviendo con el VIH que reciben un inhibidor de integrasa como tercer fármaco de la TARAA en comparación con aquellos que reciben otros fármacos?

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de literatura en la que se incluyeron estudios primarios, cuantitativos (observacionales o experimentales) y cualitativos desarrollados en uno o varios centros, en cualquier idioma, en cualquier país y con cualquier tiempo de seguimiento. La búsqueda se limitó a estudios en humanos desde el 2007 hasta mayo de 2022. Las intervenciones que se compararon fueron el uso de inhibidores de la integrasa (INSTI) vs. el de inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósido o nucleótido (ITRNN) o el de inhibidores de proteasa (IP) como tercer fármaco en pacientes bajo terapia antirretroviral combinada. Lo anterior con base en estudios que realizaron una comparación directa entre INSTI vs. ITRNN o IP. No se incluyeron estudios realizados sin un grupo control, investigaciones desarrolladas en gestantes ni publicaciones correspondientes a resúmenes en congresos que no contaran con revisión de pares.

Medidas de desenlace

Los desenlaces fueron: i) recuento de linfocitos T CD4+; ii) índice CD4/CD8; iii) concentración sérica de sCD14; iv) concentración sérica de dímero D; v) concentración sérica de proteína C reactiva; vi) frecuencia y fenotipo de las células T (porcentaje de células T de memoria, activadas y agotadas); vii) capacidad funcional de las células T (porcentaje de células T productoras de citocinas); viii) ADN proviral (copias de ADN/mL en células mononucleares de sangre periférica).

Se buscó información para cada desenlace en el momento del diagnóstico del VIH y a los 3,6,12,24 y 36 meses del inicio de la TARAA. Aunque se planteó evaluar el resultado de la carga viral, este ha sido ampliamente analizado en ensayos clínicos que han evaluado la efectividad de los INSTI y ha sido revisado un metanálisis sobre este tema, por lo cual se enfocó la síntesis en la evidencia de los efectos inmunológicos de acuerdo al objetivo de la revisión. En cuanto al recuento de linfocitos T CD4+, se seleccionaron estudios con análisis de este desenlace en conjunto con otros desenlaces relacionados con reconstitución inmunológica, pues teóricamente se consideró que no debe valorarse como un marcador aislado en personas viviendo con el VIH.

Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Se hizo la búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE, Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL). Se utilizaron 28 términos y 10 combinaciones de estos para desarrollar la estrategia de búsqueda. Los términos utilizados en ella se presentan en el material suplementario.

Selección de estudios

La tamización inicial de los estudios la hicieron dos revisores (MG y SG) de manera independiente. Los archivos RIS de cada base de datos fueron subidos al software Rayyan (13). Ambos revisores evaluaron todos los títulos y resúmenes y excluyeron aquellos que se consideraron irrelevantes para el estudio ya sea por no cumplir con los criterios de inclusión o por duplicación. Posteriormente dos revisores (SG y JA), también de manera independiente, realizaron la evaluación del texto completo de cada uno de los estudios para verificar los criterios de elegibilidad y resolvieron los desacuerdos mediante una discusión entre ambos.

Extracción y manejo de las variables

Se extrajeron todas las variables que se consideraron relevantes para la comparación de los estudios y medición de los desenlaces, y fueron pertenecientes a los siguientes tipos: fuente, elegibilidad, métodos, participantes, intervenciones, desenlaces y resultados.

Métodos de análisis

Síntesis de los datos

Para cada desenlace se realizó la evaluación de la heterogeneidad clínica mediante la investigación y comparación de la diversidad en las características basales de los participantes con el fin de evaluar si era pertinente realizar el metanálisis con los datos provenientes de ensayos clínicos con asignación aleatoria. Desde el planteamiento de la revisión se decidió que no se realizarían metanálisis de los estudios observacionales dada la esperada heterogeneidad y la posible confusión residual que se generaría al analizar conjuntamente los resultados de este tipo de estudios.

RESULTADOS

Selección de estudios

La búsqueda identificó 2804 títulos para su evaluación inicial, de ellos se excluyeron 2745 luego de la exploración del título, el resumen y su posible duplicación. Fueron revisados 59 textos completos para la verificación de criterios de elegibilidad, de los cuales finalmente 4 fueron incluidos en la síntesis (Figura 1 y material suplementario).

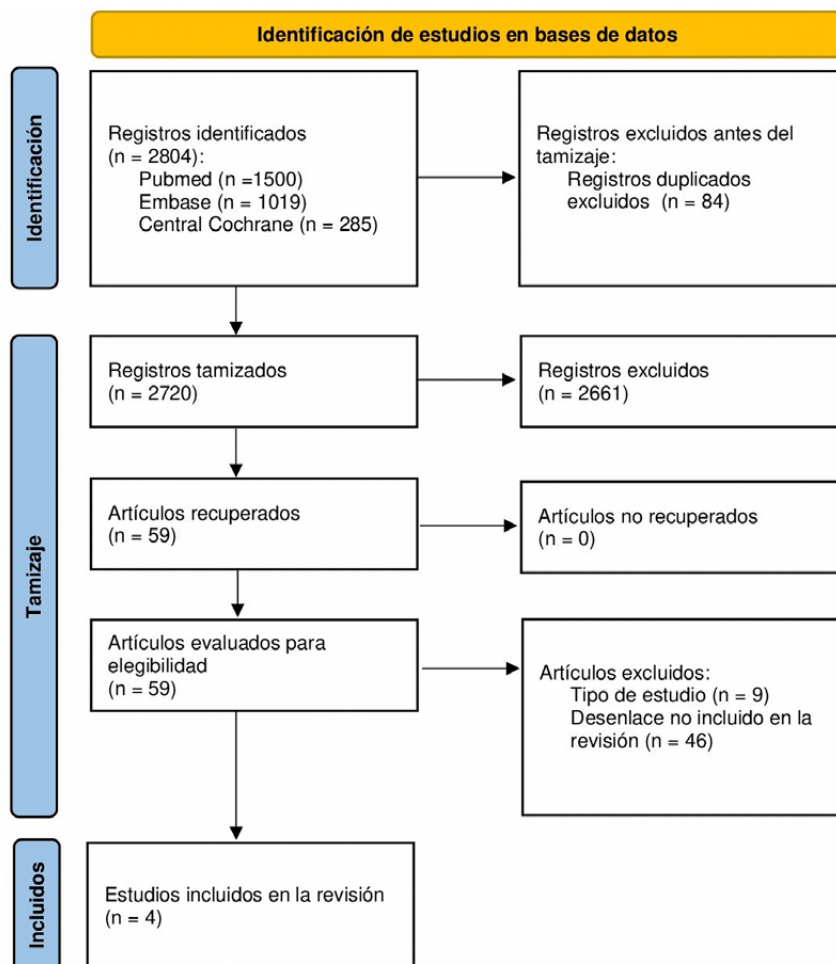


Figura 1. Flujograma con los resultados de la búsqueda bibliográfica

Fuente: elaboración propia

Síntesis de los resultados

Los estudios seleccionados corresponden a estudios observacionales y a análisis post-hoc de ensayos clínicos. Al valorar sus características clínicas se concluyó que existía heterogeneidad a partir de los medicamentos utilizados (por ejemplo, en el tercer medicamento). Así mismo, las investigaciones también contaban con la definición del desenlace o el tiempo de evaluación de estas, razón por

la cual consideramos que no era adecuado realizar un metanálisis a partir de este tipo de estudios para los desenlaces de nuestro interés (Tabla 1). A continuación, presentamos los principales resultados obtenidos para cada desenlace.

Tabla 1. Características basales de los pacientes en los estudios incluidos

Publicación	País	Diseño	Esquema de TARA y número de pacientes por grupo		Edad (Mediana-rango)	Hombres (%)	Carga viral basal (Mediana Log ₁₀)	Recuento Linfocitos T CD4+basal (células/μl)	Certeza de la evidencia ³
Serrano-Villar et al, 2020(14) ¹	España	Co-horte histórica	ITRNN IP INSTI	2820 1574 2410	36 (28-43) 38 (31-45) 36 (29-43)	87,0 76,0 24,0	ND ²	358 (244-506) 270 (117-423) 424 (254-603)	Muy baja
Blanco et al, 2018(15)	España	Post hoc ECA	ABC/3TC/DTG TDF/FTC/EFV	414 419	36 (18-68) 35 (18-85)	84,0 85,0	4,67 (Rango no disponible) 4,70 (Rango no disponible)	334,5 (Rango no disponible) 339 (Rango no disponible)	
Milanés-Guisado et al, 2020 (17) ⁴	España	Co-horte histórica	INSTI RAL DTG EVG/c ITRNN EFV RPV NVP ETR IP	208 37 77 94 481 321 118 27 15 147 69	36 (28-42)	92,3	4,75 (4,22 - 5,19)	394 (241-533)	
			DRV/r DRV/c LPV/r ATV/r	3 47 28	34 (28-42)	89,4	4,70 (4,31 - 5,08)	308 (211-419)	
McComsey et al, 2016. (8)	Estados Unidos, Puerto Rico	Post hoc ECA	TDF/FTC/RAL	106	36 (27-44)	89,0	4,5 (4,1-5,1)	343 (207-461)	
			TDF/FTC/ATVr	109	37 (31-45)	91,0	4,6 (4,0-5,1)	350 (211-461)	
			TDF/FTC/DRVr	113	35 (27-46)	89,0	4,5 (3,9-4,9)	355 (207, 461)	

¹Incluyeron pacientes que iniciaron tratamiento entre 2002 y 2004 que llevaran 48 semanas con control virológico. No describen los fármacos individuales, sólo los dividen por grupo según el tercer medicamento, todos con backbone basado en dos ITRAN. ²Dato no disponible. ³Realizada de acuerdo al sistema GRADE. Las tablas de certeza de evidencia se presentan en el material suplementario. ⁴Datos de pacientes que iniciaron tratamiento entre 2007 y 2016. Todos los pacientes recibieron backbone con TDF/FTC o ABC/3TC. Los que recibieron EVG/c recibieron TDF/FTC o TAF/FTC. El grupo de DRV/c sólo recibió TDF/FTC. Abreviaturas: INSTI Inhibidores de la integrasa. ITRNN: Inhibidor de la transcriptasa reversa no análogos de nucleótido. IP: Inhibidor de proteasa. ITRAN: Inhibidor de la transcriptasa reversa análogos de nucleótido. ABC Abacavir. 3TC Lamivudina. TDF Tenofovir Disoproxil Fumarato. TAF Tenofovir Alafenamida. FTC Emtricitabina. EFV Efavirenz. NVP Nevirapina. RPV Rilpivirine. ETR Etravirina. DRV/r Darunavir potenciado con ritonavir. DRV/c Darunavir potenciado con cobicistat. LPV/r Lopinavir potenciado con ritonavir. ATV/r Atazanavir potenciado con ritonavir. RAL Raltegravir. DTG Dolutegravir. EVG/c Elvitegravir potenciado con cobicistat.

Fuente: elaboración propia

Recuento de Linfocitos T CD4+, CD8+ e índice CD4/CD8

En un estudio de cohorte llevado a cabo en 45 hospitales de España, Serrano-Villar *et al.* (14) evaluaron 6804 individuos que habían iniciado la TARAA con un ITRNN, IP o INSTI como tercer medicamento y que presentaron supresión virológica a las 48 semanas de tratamiento. Los pacientes fueron atendidos entre 2004 y 2018. Su mediana de edad fue de 36 años y el 85% se trataba de hombres. La TARAA basada en INSTI se asoció con una mayor normalización de la relación CD4/CD8. Después de 4 años de TARAA las proporciones medias ajustadas de CD4/CD8 aumentaron de 0,53 a 0,89 para las personas que recibieron ITRNN; de 0,51 a 0,83 para las que recibieron IP y de 0,48 a 1,15 para los que recibieron INSTI. El grupo INSTI fue el único en el que el índice CD4/CD8 medio estuvo por encima del umbral de normalización (>1) tras este periodo. En el cuarto año de seguimiento, el recuento medio ajustado de linfocitos T CD4+ fue de 718 células/ μ L para quienes recibieron ITRNN, 696 células/ μ L para quienes recibieron IP y 718 células/ μ L para quienes recibieron INSTI ($p < 0,0001$). El recuento medio ajustado de linfocitos T CD8 fue de 875 células/ μ L para los que recibieron ITRNN, 996 células/ μ L para los que recibieron inhibidores de la proteasa y 832 células/ μ L para los que recibieron INSTI ($p < 0,0001$). Los subanálisis en diferentes períodos de tiempo sugirieron que estas diferencias fueron direccionadas por cambios durante el primer año de la TARAA. No se reportaron diferencias entre los distintos INSTI en el tiempo hasta la normalización de CD4/CD8 (14).

Blanco *et al.* (15) publicaron en 2018 los resultados de un análisis exploratorio *post-hoc* a partir de datos del estudio SINGLE (16), en el cual, mediante un ensayo clínico con asignación aleatoria se comparó la efectividad de ABC/3TC/DTC vs. TDF/FTC/EFV. A partir de la información proveniente de 833 pacientes (414 recibiendo DTG), los autores no reportaron diferencias en la proporción que alcanzó un índice CD4/CD8 > 0,5 a la semana 48. Sin embargo, a la semana 96 describieron que en el grupo que recibió TDF/FTC/EFV la proporción que presentaba un índice CD4/CD8 > 1 fue mayor (38,8%) vs. quienes recibieron ABC/3TC/DTG (27,1%) (diferencia de proporciones 11,7; IC95%: 4,49 - 18,91), con una disminución desde la línea de base del recuento de linfocitos T CD8, que fue también mayor en quienes recibieron EFV en su esquema de TARAA. Los autores no reportaron diferencias en cuanto al porcentaje de linfocitos T CD4+ (15).

Por otro lado, Milanés-Guisado *et al.* (17) evaluaron 836 pacientes, atendidos entre 2007 y 2016 en España, que iniciaron TARAA con esquemas basados en ITRNN, IP o INSTI en combinación con TDF/FTC, TAF/FTC o ABC/3TC; así mismo describieron su evolución durante los primeros dos años luego del inicio del tratamiento. Con respecto a los cambios porcentuales para el recuento de linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+ e índice CD4/CD8 no describieron diferencias entre los grupos evaluados. Los investigadores identificaron dos grupos de evolución principales: del mes 0 al mes 6, con los mayores incrementos en las variables analizadas y del mes 6 al mes 24, con incrementos menores cada semestre. Aunque los pacientes con INSTI lograron una carga viral indetectable con mayor rapidez, no se encontraron diferencias en el cambio del porcentaje y recuento de linfocitos T CD4+, según el tercer fármaco, ni para la primera fase ni a partir del mes 6. El aumento del índice CD4/CD8 fue ligeramente superior para los IP en comparación con los INSTI (diferencia de 0,0119; IC95%: 0,0020 - 0,0205), pero sin relevancia clínica.

Concentración sérica de sCD14, Concentración sérica de dímero D, Concentración sérica de proteína C reactiva, Frecuencia y fenotipo de las células T, Capacidad funcional de las células T, ADN proviral

Sólo hubo una investigación que tenía por objetivo evaluar el efecto de los INSTI sobre la composición corporal, se trata de la realizada por McComsey *et al.* (18), que a partir del estudio A5257 (19), un ensayo clínico con asignación aleatoria, de etiqueta abierta, se comparó el uso de ATV/r, DRV/r

y RAL como tercer medicamento de la TARAA. Con TDF/FTC como columna vertebral del mismo, evaluaron 328 pacientes en Estados Unidos entre 2009 y 2011 durante 96 semanas de seguimiento. En general, a las 96 semanas no se observaron asociaciones entre los marcadores basales de la activación de monocitos (sCD14 y sCD163) o la proporción de monocitos proinflamatorios y los cambios en las medidas de composición corporal. En modelos no ajustados, una mayor activación de linfocitos T CD4+ (%CD4+ CD38+ HLA-DR) se asoció con ganancias en todos los criterios de valoración de la composición corporal. Sin embargo, este estudio no valoró las diferencias de estas variables como marcadores de reconstitución inmunológica entre los fármacos evaluados. No se encontraron estudios que valoraran las demás variables que se buscaban evaluar en esta revisión. Las características basales de los pacientes en los estudios incluidos se presentan en la Tabla 1.

DISCUSIÓN

Resumen de la evidencia

El inicio temprano de la terapia antirretroviral ha permitido la recuperación de los linfocitos T CD4+ reduciendo sustancialmente la progresión de la infección. De hecho, cuando se compara la recuperación de estas células en pacientes con inicio temprano de la TARAA versus aquellos con inicio tardío, se observa un incremento progresivo en la recuperación de estas células en quienes iniciaron temprano (20). Estos cambios en las guías de manejo han impactado de forma positiva la evolución de los pacientes y han reducido el desarrollo de alteraciones irreversibles que se presentan o en ausencia de TARAA o con inicio tardío, tales como la pérdida de células T de memoria en mucosas (21).

Sin embargo, a pesar de los avances en la terapia y la intensa investigación en este campo, no existe una vacuna preventiva o una cura disponible para la infección por el VIH. Esto, sumado a que se reporta una alta incidencia de esta infección en el mundo, con tendencia al aumento en países como Colombia, subraya la importancia de brindar terapia antirretroviral y un manejo médico óptimo a los pacientes infectados por el VIH, no solo para mejorar su calidad de vida y prevenir comorbilidades, sino también para romper la cadena de transmisión. Por lo tanto, la caracterización de los pacientes infectados por el VIH que están bajo TARAA es necesaria para comprender los beneficios, las dificultades y los desafíos de la terapia antirretroviral actual.

En la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral los medicamentos son bastante eficaces. Aunque en algunos pacientes se reportan cargas virales indetectables por las técnicas de rutina de los laboratorios clínicos, pruebas moleculares más complejas demuestran la existencia de concentraciones residuales de material genético viral (carga viral residual), lo que podría impactar en la respuesta al tratamiento (22). Adicionalmente, los linfocitos T CD4+ en reposo, localizados en diferentes tejidos, pueden contener ADN proviral y así se convierten en reservorios importantes, usualmente responsables del incremento de la carga viral (22). En este sentido, un estudio encontró que la carga viral residual se correlaciona con los niveles de reservorios virales, pero no con el grado de activación celular (23,24). Por consiguiente, aunque los reservorios latentes producen una replicación viral residual, los linfocitos T CD4+ de tejidos linfáticos que presentan infección activa también podrían producir nuevos viriones, manteniendo de esta manera un nivel bajo pero constante de partículas virales que limitan la reconstitución inmune y favorecen la persistencia de la infección (22). Por esto se hace necesario continuar en la búsqueda de estrategias terapéuticas orientadas a la reducción de la magnitud de los reservorios virales.

Dentro de los diferentes fármacos antirretrovirales, los inhibidores de integrasa han demostrado un beneficio particular en comparación con otros medicamentos con diferente mecanismo de acción, ya que permiten la disminución de los reservorios virales y la replicación residual e incluso

podrían impactar en la recuperación de la microbiota intestinal, lo que favorece el balance inmunológico (11,25–28).

Una previa revisión de la literatura en la que se evaluó el efecto de la terapia antirretroviral exitosa sobre la activación inmune incluyó estudios experimentales y observacionales realizados entre 1996 y 2020 con diferentes esquemas y estrategias, como por ejemplo la intensificación del uso de INSTI. Esta investigación concluyó que la activación inmune persistía a pesar de alcanzar la supresión virológica y que el grado de reconstitución inmune dependía del tipo de fármaco utilizado; el más alto fue con inhibidores de la proteasa (24).

Teniendo en cuenta lo anterior se realizó una revisión sistemática de la literatura en la que obtuvimos evidencia de 4 estudios que valoraron algunos de los desenlaces que consideramos *a priori*, ya que podrían ayudar a definir y a valorar la reconstitución inmunológica que se da luego del inicio del tratamiento antirretroviral en personas viviendo con el VIH.

Los estudios seleccionados compararon el uso de INSTI vs. ITRNN e IP en el primer esquema de la TARAA y evaluaron su efecto sobre el recuento de linfocitos T CD4+; el porcentaje de CD4 y el índice CD4/CD8. Los resultados no fueron consistentes entre ellos, pues mientras en el estudio de Serrano-Villar *et al.* (14) solo los pacientes que recibieron INSTI normalizaron su índice CD4/CD8 luego de 4 años de tratamiento; en el estudio de Blanco *et al.* (15), por el contrario, quienes recibieron EFV (ITRNN) alcanzaron un índice CD4/CD8 > 1 luego de 96 semanas de seguimiento a diferencia de quienes recibieron DTG (INSTI); y en la investigación realizada por Milanés-Guisado *et al.* (17) no se reportaron diferencias entre los grupos luego de dos años de inicio de la TARAA.

Con respecto a los demás desenlaces, para los cuales se buscó información, no se encontró su valoración en ningún estudio más allá de la medición de sCD14 hecha por McComsey *et al.* (18), quienes lo evaluaron, pero con un objetivo distinto, pues lo analizaron como marcador de la asociación del uso de diferentes antirretrovirales en el cambio de la composición corporal posterior al inicio del tratamiento. Cabe anotar que no se observaron asociaciones entre el sCD14 con las medidas de la composición corporal.

A pesar de que en el protocolo inicial se planteó la búsqueda del efecto de los INSTI sobre el control virológico, no se describió en los desenlaces analizados, pues este ha sido ampliamente estudiado en ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis, así como en la revisión realizada por Nickel *et al.* (29), en la cual, a través de un metanálisis en red evaluaron el efecto a 96 semanas de INSTI, IP e ITRNN como tercer fármaco del esquema en pacientes que iniciaron la TARAA. Este estudio reportó que los INSTI no potenciados (EVG/c) tuvieron una mejor eficacia y una seguridad similar en comparación con IP; adicionalmente, el DTG se encontró entre los agentes principales más eficaces, particularmente en pacientes con carga viral inicial >100.000 copias/mL o recuento de linfocitos T CD4+ ≤ 200 células/μL.

Con respecto al recuento de linfocitos T CD4+, las observaciones también son heterogéneas, ya que algunos estudios muestran una adecuada reconstitución cuando los pacientes son tratados con inhibidores de transcriptasa reversa análogos (o no análogos) de nucleósidos o inhibidores de proteasa, mientras que otros indican limitaciones en la recuperación de estas células (20,30). Los linfocitos T CD4+ cumplen un papel muy importante en la respuesta inmune, ya que median procesos humorales y mantienen la memoria inmunológica. Sin embargo, durante la infección por el VIH constituyen el principal blanco de esta y son los clásicos marcadores de progresión de la misma y de respuesta efectiva al tratamiento (31). A pesar de su importancia en el desarrollo de la respuesta inmune, las alteraciones en número y función que se presentan en los linfocitos T CD4+ no son exclusivas de estas células, pues otras poblaciones celulares, como las células NK, presentan alteraciones que no son reconstituidas completamente por la TARAA (32).

Es importante resaltar que la pobre reconstitución de estas células se presenta principalmente en pacientes que inician la terapia luego de haber desarrollado una severa inmunosupresión, generalmente con recuentos de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/ μ L (30). Observaciones en pacientes con <500 células/ μ L tratados con raltegravir muestran una reducción significativa en los niveles de reservorios intracelulares que sugieren una posible correlación con recuperación de linfocitos T CD4+ y reducción de la activación inmune y de la apoptosis en estas células (33). Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con inhibidores de integrasa podría reducir los reservorios virales y de esta forma la replicación viral residual, que permite una mejor reconstitución inmune. Sin embargo, dadas las limitaciones en el tamaño muestral, estudios adicionales en este campo deben continuar con el fin de proporcionar información suficiente que permita identificar si los inhibidores de integrasa en las guías de primer esquema mejorarían la respuesta al tratamiento y la reconstitución de los componentes inmunes.

Limitaciones

Además de la limitación relacionada con la escasa información que encontramos acerca de los desenlaces analizados, nuestra revisión no permitió concluir con un metanálisis dada la heterogeneidad clínica entre los estudios. Los reportes analizados en general correspondieron a estudios observacionales y a análisis *post-hoc* de ensayos clínicos en los cuales las dificultades propias de estos diseños para controlar los efectos en las asociaciones reportadas (como efectos de confusión, incluyendo confusión residual), no permitieron una combinación cuantitativa válida para calcular un promedio ponderado de los efectos a través de un metanálisis. Adicionalmente, los reportes encontrados presentaban heterogeneidad en las poblaciones, como en la edad y el género, lo cual afecta los resultados observados.

Los desenlaces propuestos probablemente dificultaron el poder encontrar información acerca de estos, debido a que por sus características de medición y frecuencia existen menores probabilidades de ser evaluados a través de ensayos clínicos y estudios de cohorte. Incluso, estudios transversales o de casos y controles podrían ser utilizados con mayor frecuencia para su valoración, lo que implica una mayor probabilidad de sesgos de medición e información, así como de efectos de confusión. Esto haría necesaria la implementación de protocolos altamente rigurosos de control en el diseño de estos estudios. Adicionalmente, la comparación propuesta entre INSTI vs. IP o ITRNN como componentes de la TARAA de inicio es cada vez más compleja de lograr debido a que las guías a nivel mundial recomiendan con mayor frecuencia el inicio con INSTI sobre las demás clases de antirretrovirales.

CONCLUSIONES

Los estudios analizados sugieren que el tratamiento con inhibidores de integrasa reduce más rápidamente la carga viral, aunque no presenta diferencias en la recuperación de linfocitos T CD4+. Estudios adicionales en el campo deben identificar los beneficios de incluir inhibidores de integrasa en la primera línea del tratamiento antirretroviral.

PROTOCOLO

El protocolo de la revisión fue registrado previo al inicio de la síntesis de evidencia en PROSPERO, CRD42020203962.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Universidad de Antioquia, Corporación Universitaria Remington, Universidad de Santander, Corporación para Investigaciones Biológicas, Ministerio de Ciencia y Tecnología (Proyecto 111584467553).

REFERENCIAS

- UNAIDS. Global roll-out of HIV treatment has saved millions of lives [Internet]. [cited 29 Aug 2023]. Available: https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2021/september/20210906_global-roll-out-hiv-treatment
- Wilson EMP, Sereti I. Immune Restoration After Antiretroviral Therapy: The Pitfalls Of Hasty Or Incomplete Repairs. *Immunol Rev* [Internet]. 2013;254(1):343-354. <https://doi.org/10.1111/imr.12064>
- Bernal-Morell E, Serrano-Cabeza J, Muñoz A, Marin I, Masia M, Gutierrez F, et al. The CD4/CD8 Ratio is Inversely Associated with Carotid Intima-Media Thickness Progression in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2016;32(7):648-653. <https://doi.org/10.1089/aid.2015.0385>
- Hema MN, Ferry T, Dupon M, Cuzin L, Verdon R, Thiébaud R, et al. Low CD4/CD8 Ratio Is Associated with Non AIDS-Defining Cancers in Patients on Antiretroviral Therapy: ANRS CO8 (Aproco/Copilote) Prospective Cohort Study. *PLoS One* [Internet]. 2016;11:e0161594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161594>
- Weinberg A, Tierney C, Kendall MA, Bosch RJ, Patterson-Bartlett J, Erice A, et al. Cytomegalovirus-specific immunity and protection against viremia and disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 2006;193(4):488-493. <https://doi.org/10.1086/499826>
- Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health* [Internet]. 2017;281:e35-e46. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30020-2)
- Paiardini M, Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev* [Internet]. 2013;254(1):78-101. <https://doi.org/10.1111/imr.12079>
- Nicastrì E, Tommasi C, Abbate I, Bonora S, Tempestilli M, Bellagamba R, et al. Effect of raltegravir on the total and unintegrated proviral HIV DNA during raltegravir-based HAART. *Antivir Ther* [Internet]. 2011;16(6):797-803. <https://doi.org/10.3851/IMP1833>
- Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med* [Internet]. 2010;16:460-465. <https://doi.org/10.1038/nm.2111>
- Hatano H, Strain MC, Scherzer R, Bacchetti P, Wentworth D, Hoh R, et al. Increase in 2-long terminal repeat circles and decrease in D-dimer after raltegravir intensification in patients with treated HIV Infection: A randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* [Internet] 2013;208(9):1436-1442. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit453>
- Messiaen P, Wensing AMJ, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2013;8:e52562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052562>
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. [cited 29 Aug 2023]. Available: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>

13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
14. Serrano-Villar S, Martínez-Sanz J, Ron R, Talavera-Rodríguez A, Fernández-Felix BM, Herrera S, et al. Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD4/CD8 ratio and CD8 cell counts in CoRIS: a prospective multicentre cohort study. *Lancet HIV* [Internet]. 2020;7(8):e565-e573. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30202-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30202-2)
15. Blanco JR, Alejos B, Moreno S. Impact of dolutegravir and efavirenz on immune recovery markers: results from a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018;24(8):900-907. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.11.016>
16. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369:1807-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215541>
17. Milanés-Guisado Y, Gutiérrez-Valencia A, Muñoz-Pichardo JM, Rivero A, Trujillo-Rodríguez M, Ruiz-Mateos E, et al. Is immune recovery different depending on the use of integrase strand transfer inhibitor-, non-nucleoside reverse transcriptase- or boosted protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-naïve HIV-infected patients? *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2020;75(1):200-207. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz421>
18. McComsey GA, Moser C, Currier J, Ribaudo HJ, Paczuski P, Dubé MP, et al. Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;62:853-862. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw017>
19. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: A Randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014;161:461-471. <https://doi.org/10.7326/M14-1084>
20. De La Mata NL, Ly PS, Ng OT, Nguyen K V, Merati TP, Pham TT, et al. Trends in CD4 cell count response to first-line antiretroviral treatment in HIV-positive patients from Asia, 2003-2013: TREAT Asia HIV Observational Database Low Intensity Transfer. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2017;28:1282-1291. <https://doi.org/10.1177/0956462417699538>
21. Saluzzo S, Pandey RV, Gail LM, Dingelmaier-Hovorka R, Kleissl L, Shaw L, et al. Delayed antiretroviral therapy in HIV-infected individuals leads to irreversible depletion of skin- and mucosa-resident memory T cells. *Immunity* [Internet]. 2021;54:2842-2858.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.021>
22. Chun T-W, Murray D, Justement JS, Hallahan CW, Moir S, Kovacs C, et al. Relationship between residual plasma viremia and the size of HIV proviral DNA reservoirs in infected individuals receiving effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 2011;204(1):135-138. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir208>
23. Chun TW, Murray D, Justement JS, Hallahan CW, Moir S, Kovacs C, et al. Relationship Between Residual Plasma Viremia and the Size of HIV Proviral DNA Reservoirs in Infected Individuals Receiving Effective Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 2011;204(1):135. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir208>
24. Falasca F, Di-Carlo D, De-Vito C, Bon I, d'Ettorre G, Fantauzzi A, et al. Evaluation of HIV-DNA and inflammatory markers in HIV-infected individuals with different viral load patterns. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017;17:1-7. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2676-2>
25. Nicastrì E, Tommasi C, Abbate I, Bonora S, Tempestilli M, Bellagamba R, et al. Effect of raltegravir on the total and unintegrated proviral HIV DNA during raltegravir-based HAART. *Antivir Ther* [Internet]. 2011;16(6):797-803. <https://doi.org/10.3851/IMP1833>
26. Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med* [Internet]. 2010;16:460-465. <https://doi.org/10.1038/nm.2111>
27. Hatano H, Strain MC, Scherzer R, Bacchetti P, Wentworth D, Hoh R, et al. Increase in 2-long terminal repeat circles and decrease in D-dimer after raltegravir intensification in patients with treated HIV Infection: A randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* [Internet]. 2013;9(1):1436-1442. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit453>

28. Russo E, Nannini G, Sterrantino G, Kiros ST, Pilato VD, Coppi M, et al. Effects of viremia and CD4 recovery on gut “microbiome-immunity” axis in treatment-naïve HIV-1-infected patients undergoing antiretroviral therapy. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2022;28(6):635-652. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i6.635>
29. Nickel K, Halfpenny NJA, Snedecor SJ, Puneekar YS. Comparative efficacy, safety and durability of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: an update on a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21:222. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05850-0>
30. Merci NM, Emerence U, Augustin N, Habtu M, Julie I, Angélique T, et al. CD4+ cells recovery in HIV positive patients with severe immunosuppression at HAART initiation at Centre Medico-Social Cor-Unum, Kigali. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2017;26:14. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.14.10488>
31. Korenromp EL, Williams BG, Schmid GP, Dye C. Clinical prognostic value of RNA viral load and CD4 cell counts during untreated HIV-1 infection—a quantitative review. *PLoS One* [Internet]. 2009;4:e5950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005950>
32. Luo Z, Li Z, Martin L, Hu Z, Wu H, Wan Z, et al. Increased Natural Killer Cell Activation in HIV-Infected Immunologic Non-Responders Correlates with CD4+ T Cell Recovery after Antiretroviral Therapy and Viral Suppression. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(1):e0167640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167640>
33. Kumar G, Cottalorda-Dufayard J, Garraffo R, De Salvador-Guillouët F, Cua E, Roger P-M. Raltegravir Inclusion Decreases CD4 T-Cells Intra-Cellular Viral Load and Increases CD4 and CD28 Positive T-Cells in Selected HIV Patients. *Cells* [Internet]. 2022;11(2):208. <https://doi.org/10.3390/cells11020208>