

**Tratamiento con inhibidores de la integrasa frente a inhibidores de la proteasa en la enfermedad por VIH avanzada (LAPTOP): ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y de no inferioridad.**

**Referencia original:** Behrens G, Assoumou L, Liegeon G, Antinori A, Micán R, Genderini F, Post F, Rockstroh J, Hamzah L, Domingo P, Curran A, Laguno M, Fletcher C, Moody J, Pozniak A, on behalf of the NEAT-ID Foundation and LAPTOP Study Team. Integrase versus protease inhibitor therapy in advanced HIV disease (LAPTOP): a multicountry, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Hepatology Research*, 2025; 55:1228–1238. doi: 10.1111/hepr.14225.

**Antecedentes** Hasta la fecha, los ensayos clínicos no han tenido la potencia suficiente para evaluar qué antirretrovirales funcionan mejor en personas con VIH avanzado. El objetivo fue investigar la eficacia y la seguridad de un régimen que contiene un inhibidor de la integrasa frente a un régimen que contiene un inhibidor de la proteasa potenciado para esta población.

**Métodos** Los participantes debían tener 18 años o más, no haber recibido tratamiento antirretroviral previo y tener documentada una infección por el VIH-1 con criterios clínicos específicos, como un recuento de CD4 inferior a 200 células/ $\mu$ L o una enfermedad indicadora de SIDA. La resistencia conocida a los componentes del medicamento del estudio, antecedentes o síntomas de insuficiencia renal o hepática avanzada, consumo de drogas o alcohol que pueda afectar al estudio, meningitis criptocócica o tuberculosis activa, alergias a los medicamentos del estudio, terapias concomitantes no permitidas, insuficiencia hepática grave, embarazo, lactancia o embarazo planificado durante el estudio. El estudio se llevó a cabo en 56 centros de la red NEAT ID en siete países, incluidos España, Francia, Italia, Alemania, Bélgica, Irlanda y el Reino Unido. El

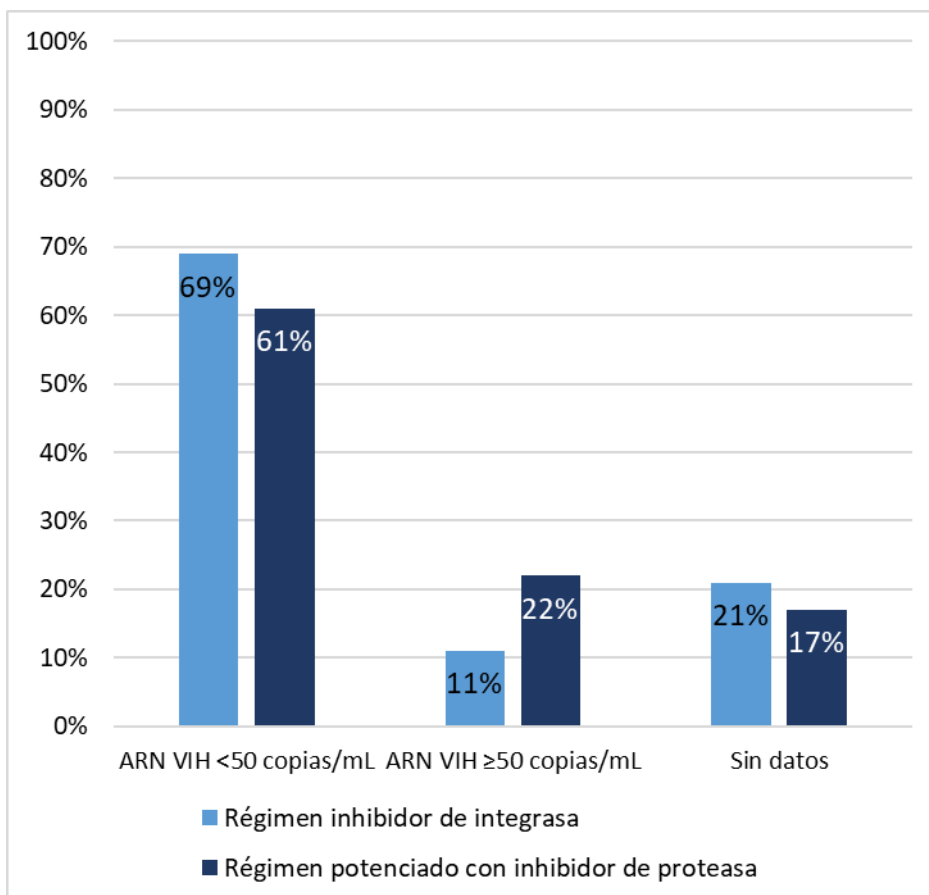
estudio se realizó con un diseño de ensayo abierto, multicéntrico y de no inferioridad con el objetivo de comparar la eficacia y la seguridad de un régimen antirretroviral de inhibidores de la integrasa con un régimen potenciado con inhibidores de la proteasa. La aleatorización se realizó mediante una lista generada por ordenador en bloques permutados, estratificada por país y recuento basal de células CD4, lo que garantizó una asignación equilibrada a los dos tratamientos en estudio. Los análisis estadísticos incluyeron poblaciones modificadas por intención de tratar (mITT) y por protocolo, y los análisis de criterios de valoración primarios evaluaron la no inferioridad y la superioridad secundaria de los regímenes de tratamiento. El resultado principal del estudio fue el criterio de valoración principal compuesto, que incluyó el fracaso virológico o los resultados adversos clínicamente relevantes. La supresión viral se evaluó mediante el algoritmo Snapshot de la FDA de EE. UU., y el tiempo transcurrido hasta la recuperación del recuento de CD4 se analizó mediante los modelos de Kaplan-Meier y Cox.

Los efectos adversos se registraron sistemáticamente y se resumieron como frecuencias y tasas de incidencia por cada 100 personas-año, lo que contribuyó a la evaluación de la seguridad de los tratamientos.

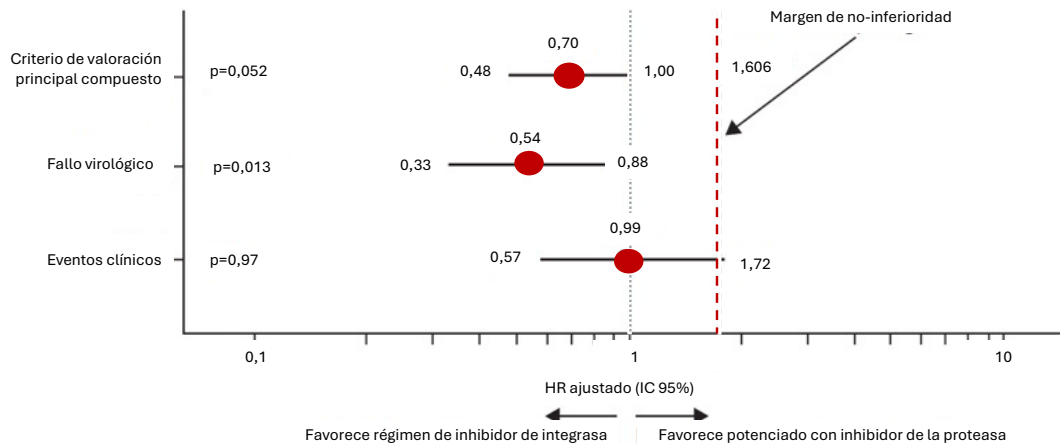
**Resultados** Se incluyeron un total de 475 personas, se asignó aleatoriamente a 222 personas al grupo de inhibidores de la integrasa y a 225 al grupo de inhibidores de la proteasa potenciados, el análisis por protocolo incluyó a 441 participantes. El grupo tratado con inhibidores de la integrasa arrojó una estimación de fracaso virológico calculada por Kaplan-Meier significativamente más baja (HR 0,53;  $p=0,014$ ) en comparación con el grupo tratado con inhibidores de la proteasa potenciados. En la semana 48, el 69% de los

participantes del grupo de inhibidores de la integrasa alcanzaron una carga viral del VIH inferior a 50 copias/ml, en comparación con el 61% del grupo del grupo tratado con inhibidores de la proteasa potenciados (Fig 1). El recuento medio de CD4 aumentó en 216 células/ $\mu$ L en el grupo de inhibidores de la integrasa y en 194 células por  $\mu$ L en el grupo de inhibidores de la proteasa potenciados, sin diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,085$ ). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a los episodios definitorios del SIDA, los episodios graves no definitorios del SIDA o las muertes relacionadas con el VIH (Figura 2).

**Figura 1.** HR ajustados para los resultados virológicos en la semana 48 en el conjunto de análisis por intención de tratar modificado.



**Figura 2.** HR ajustados para el resultado compuesto primario y sus dos componentes principales en el conjunto de análisis por intención de tratar modificado.



Por ITTm, se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco (grado  $\geq 2$ ) en 16 (7 %) de los 220 participantes del grupo de inhibidores de la integrasa, frente a 32 (14 %) de los 222 del grupo de inhibidores de la proteasa potenciados ( $p=0,043$ ). Las tasas de acontecimientos adversos graves o acontecimientos adversos que provocaron la interrupción del estudio no difirieron entre los grupos.

## Conclusión

El estudio proporciona pruebas de alto nivel sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos antirretrovirales en la enfermedad por el VIH avanzada, y aborda una laguna en las investigaciones previas. Apoya los regímenes basados en inhibidores de la integrasa como el tratamiento de primera línea preferido para las personas con enfermedad por el VIH avanzada, en consonancia con las recomendaciones internacionales de tratamiento antirretroviral de inicio. A pesar

del alto riesgo de progresión de la enfermedad, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en lo que respecta a los eventos que definen el SIDA o las muertes relacionadas. Los hallazgos sugieren que los inhibidores de la integrasa pueden ofrecer una mayor durabilidad y reducir las complicaciones asociadas al VIH avanzado. Los hallazgos tienen el potencial de influir en las pautas de tratamiento globales para personas con enfermedad avanzada del VIH, enfatizando la importancia de los regímenes basados en inhibidores de la integrasa para este grupo vulnerable, es probable que los resultados sean aplicables a otros regímenes de primera línea que contengan dolutegravir.

**Comentario** La presentación tardía de la enfermedad por VIH avanzada se ha asociado con tasas de mortalidad más elevadas, una mayor carga para el sistema sanitario y peores resultados a largo plazo, lo que pone de relieve la necesidad de abordar el VIH avanzado como una enfermedad desatendida. Aproximadamente el 50 % de las personas con VIH son diagnosticadas tarde, con recuentos de CD4 inferiores a 350 células/ $\mu$ L, y el 30 % son diagnosticadas con enfermedad por VIH avanzada (recuento de CD4 <200 células/ $\mu$ L), lo que pone de relieve la gravedad del problema. Los ensayos clínicos pivótales sobre la terapia antirretroviral de primera línea solo han incluido a una pequeña proporción de personas con recuentos de CD4 inferiores a 200/ $\mu$ L, lo que ha dado lugar a datos de eficacia sesgados hacia poblaciones más sanas. Faltan pruebas sólidas sobre que régimen antirretroviral obtiene mejores resultados para tratar la enfermedad por el VIH en estadio avanzado, la mayoría de los datos son retrospectivos y provienen de estudios de cohortes. Este ensayo multinacional,

aleatorizado, abierto y de no inferioridad, conocido como LAPTOP, es el primer ensayo en comparar directamente los regímenes de terapia antirretroviral triple

de primera línea específicamente en individuos con enfermedad avanzada por VIH, centrándose en la eficacia virológica, la recuperación inmune y los eventos adversos. Aborda la brecha en los ensayos clínicos al comparar la eficacia y la seguridad de los regímenes que contienen inhibidores de la integrasa con los regímenes potenciados que contienen inhibidores de la proteasa en individuos con enfermedad avanzada del VIH, realizado en siete países europeos, este estudio tiene como objetivo proporcionar información valiosa sobre las opciones de tratamiento óptimas para esta población específica, ofreciendo datos cruciales para mejorar los enfoques terapéuticos en etapas avanzadas de la infección por VIH. Los regímenes basados en inhibidores de la proteasa reforzados son beneficiosos para el tratamiento avanzado del VIH cuando las pruebas genotípicas no están disponibles, ofreciendo una alta barrera de resistencia. Por el contrario, se prefieren los inhibidores de la integrasa debido a su alta barrera de resistencia, perfil de seguridad y rápida supresión viral. El diseño del estudio fue prospectivo comparando un régimen basado en inhibidores de la integrasa (bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida) con un régimen que contiene inhibidores de proteasa reforzados (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) en adultos sin tratamiento y enfermedad avanzada por VIH.

La pregunta principal de investigación que motiva el estudio es: ¿Cuáles son las diferencias de eficacia y seguridad entre los regímenes que contienen

inhibidores de la integrasa y los regímenes que contienen inhibidores de la proteasa potenciados en personas con la enfermedad del VIH avanzada? Esta pregunta aborda la necesidad de disponer de opciones de tratamiento eficaces en una población que ha estado infrarrepresentada en los ensayos clínicos. El estudio proporciona pruebas que respaldan los regímenes basados en inhibidores de la integrasa como el tratamiento de primera línea preferido en la enfermedad avanzada por el VIH, en consonancia con las tendencias de las guías mundiales de terapia antirretroviral de inicio. Demuestra que el régimen de inhibidores de la integrasa no es inferior al régimen potenciado con inhibidores de la proteasa, al tiempo que logra mejores resultados virológicos y menos efectos adversos. La investigación destaca la importancia del tratamiento precoz en la enfermedad por el VIH avanzada, ya que contribuye a mejorar los resultados de los pacientes. Añade datos sustanciales a los estudios observacionales anteriores, lo que mejora la comprensión del rendimiento antirretroviral en esta población vulnerable. El régimen con inhibidores de la integrasa fue tan eficaz como el régimen con inhibidores de la proteasa potenciados en personas sin tratamiento previo con VIH avanzado, mostrando un riesgo un 30 % menor para el criterio de valoración compuesto primario, una respuesta virológica superior en la semana 48 y menos efectos adversos. La reducción del riesgo con el inhibidor de la integrasa no alcanzó el umbral predeterminado del 50 % para alcanzar la superioridad.

El ensayo apoya el uso de regímenes basados en inhibidores de la integrasa de barrera de alta resistencia genética como el tratamiento de primera línea preferido en la enfermedad por el VIH avanzada. Además, los resultados sugieren que el régimen de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida

puede mejorar la adherencia a la fase inicial debido a que se administra un comprimido al día y a un menor número de interacciones farmacológicas.

La inclusión de participantes con VIH avanzado de varios países europeos mejora la generalización de los hallazgos, lo que podría beneficiar a diversas poblaciones de pacientes. La rigurosa evaluación de los criterios de valoración clínica pone de relieve la importancia de evaluar la eficacia del tratamiento en ensayos clínicos, algo que a menudo no se hace en los estudios retrospectivos. El estudio reconoce que los ensayos anteriores no han tenido suficiente potencia para determinar los antirretrovirales con mejor rendimiento en la enfermedad por el VIH avanzada, lo que indica la falta pruebas sólidas sobre la eficacia del tratamiento en esta población.

Entre las limitaciones de este ensayo cabe reseñar que no hay datos de seguimiento a largo plazo, lo que limita la capacidad de sacar conclusiones sobre la durabilidad de los efectos del tratamiento y la posibilidad de desarrollar resistencias. Por otra parte, la exclusión de los participantes con tuberculosis y meningitis criptocócica limita la aplicabilidad de los hallazgos a estos grupos vulnerables, lo que deja sin resolver las dudas sobre la eficacia del tratamiento en estos casos. Es posible que los resultados del estudio no reflejen plenamente las poblaciones con diferentes cargas de morbilidad oportunista, lo que podría afectar a la aplicabilidad de los hallazgos en diferentes contextos clínicos. El diseño abierto del estudio puede introducir sesgos en la notificación de los efectos adversos, lo que pone de manifiesto la necesidad de utilizar metodologías más rigurosas en las investigaciones futuras.

Es posible que los hallazgos del estudio no se puedan generalizar a los entornos de bajos ingresos debido a problemas de costo y acceso, lo que sugiere que

existe una brecha en la comprensión de la eficacia de estos tratamientos en diversos entornos de atención médica.

Investigar los resultados a largo plazo y la durabilidad de los regímenes basados en inhibidores de la integrasa en comparación con otros tratamientos en diversos entornos podría proporcionar información valiosa, especialmente dada la alta mortalidad asociada a la enfermedad avanzada del VIH. Se necesitan más estudios para explorar el impacto del inicio temprano del tratamiento antirretroviral y los posibles beneficios de la intensificación del tratamiento en las poblaciones con VIH avanzado, ya que los ensayos anteriores han arrojado resultados dispares.

Las investigaciones futuras también deberían de abordar la posibilidad de generalizar los hallazgos de los entornos de ingresos altos a las poblaciones de entornos de bajos recursos, en particular en lo que respecta a las infecciones oportunistas y su tratamiento.

El ensayo destacó la importancia de una evaluación exhaustiva utilizando criterios de valoración clínicos, destacando la importancia de la evidencia de alto nivel sobre los estudios retrospectivos, y sus implicaciones para el tratamiento en poblaciones con infección avanzada por VIH.

Luis E. Morano Amado

Unidad de Patología Infecciosa

Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro

Vigo