

Terapia de mantenimiento con dolutegravir y lamivudina frente a bicitegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en personas con VIH (PASO-DOBLE): Resultados a las 48 semanas de un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, de no inferioridad.

Referencia original: Ryan P, Blanco JL, Masia M, García-Fraile L, Crusells MJ, Domingo P, et al. Maintenance therapy with dolutegravir and lamivudine versus bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in people with HIV (PASO-DOBLE): 48-week results from randomised, multicentre, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2025; 12: e473–84. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(25\)00105-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(25)00105-5).

Antecedentes Bicitegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida (B/F/T) o dolutegravir y lamivudina (D/L) son los regímenes orales de un solo comprimido preferentes en las guías de terapia antirretroviral (TAR) y se utilizan ampliamente en muchos países, pero no se han comparado en un ensayo con plena potencia. El objetivo de este estudio fue comparar prospectivamente los resultados a las 48 semanas de D/L frente a B/F/T como terapias de mantenimiento para personas con infección VIH.

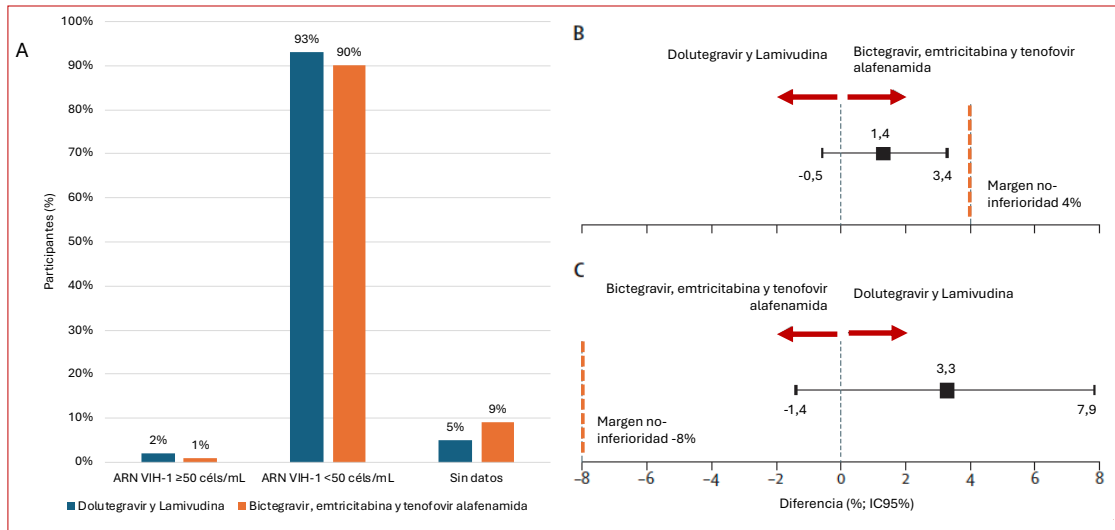
Métodos PASO-DOBLE es un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto y de no inferioridad realizado durante 48 semanas en 30 centros de España. Fueron elegibles los adultos (de edad ≥ 18 años) con VIH-1, sin fracaso viral previo, que habían alcanzado la supresión virológica con regímenes orales que contenían al menos un comprimido al día, cobicistat, efavirenz o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y sin uso previo de dolutegravir o bicitegravir, y ARN del VIH-1 en plasma < 50 cop/ml durante al menos durante 24 semanas. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a cambiar de régimen a dolutegravir 50 mg y

lamivudina 300 mg o bictegravir 50 mg, emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida 25 mg una vez al día, mediante permutación aleatoria por bloques, estratificada por la presencia de tenofovir alafenamida (TAF) al inicio del estudio y el sexo asignado al nacer. El criterio de valoración primario fue la proporción de participantes con un ARN del VIH ≥ 50 cop/ml en la semana 48 en la población expuesta por intención de tratar (es decir, todos los participantes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio). El análisis primario y de seguridad se realizó en la población expuesta por intención de tratar. El margen de no inferioridad fue del 4%.

Resultados Entre el 14 de julio de 2021 y el 24 de marzo de 2023, 553 participantes iniciaron D/L (n=277) o B/F/T (n=276). La diferencia en la proporción de participantes con ARN del VIH ≥ 50 copias por ml entre el grupo de D/L (seis [2%] de 277) y el grupo de B/F/T (dos [1%] de 276) fue del 1.4% (IC del 95%: -0.5 a 3.4; p=0.16), lo que demuestra la no inferioridad (Figura 1). Los acontecimientos adversos más frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los participantes de ambos grupos fueron infecciones, eventos musculoesqueléticos, gastrointestinales, metabólicos y psiquiátricos. Los acontecimientos adversos fueron generalmente leves o moderados y se consideró que no estaban relacionados con los fármacos del estudio. Se produjeron más acontecimientos adversos de grado 3-4 en el grupo de B/F/T (diez [3%]) que en el de D/L (tres [1%]; p=0.049). Muy pocos participantes suspendieron D/L (n=1) o B/F/T (n=2) debido a acontecimientos adversos. No se produjeron muertes en ninguno de los dos grupos.

Interpretación Estos resultados proporcionan pruebas adicionales que podrían ser útiles en la toma de decisiones compartida entre los médicos y las personas que viven con el VIH en relación con el cambio de terapia antirretroviral oral.

Figura 1. Eficacia virológica en semana 48. (A) Proporción de participantes que cumplieron el criterio de valoración principal en los grupos de dolutegravir y bicitegravir. (B) Diferencia en la proporción de participantes con ARN del VIH ≥ 50 copias por ml a las 48 semanas entre los grupos. (C) Diferencia en la proporción de participantes con ARN del VIH < 50 copias por ml en la población expuesta por intención de tratar a las 48 semanas entre los grupos.



Comentario La mayoría de las personas con VIH tratadas con TAR alcanzan la supresión virológica. Sin embargo, algunas siguen recibiendo regímenes subóptimos que contienen más de una píldora al día, agentes potenciadores o fármacos con toxicidad acumulativa, como el TDF o el efavirenz. Cada vez es más importante cambiar los regímenes, por lo demás eficaces, por regímenes alternativos, debido a la carga de píldoras o las restricciones alimentarias, el riesgo de interacciones farmacológicas, la toxicidad o los efectos negativos sobre las comorbilidades relacionadas con la edad. A pesar de que los regímenes orales de un solo comprimido de B/F/T y de D/L se prefieren en las principales guías clínicas y se utilizan ampliamente en muchos países, no se han comparado en ensayos con una potencia suficiente. Por otra parte, los regímenes que

contienen los inhibidores de la integrasa de segunda generación dolutegravir o bictegravir y el inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido TAF se han asociado a un mayor aumento de peso que otros regímenes. El objetivo de este estudio fue evaluar prospectivamente la eficacia y la seguridad de cambiar a D/L vs a B/F/T en adultos con supresión virológica a las 48 semanas. El cambio de una terapia antirretroviral a un régimen de D/L mostró una eficacia virológica no inferior a B/F/T a las 48 semanas en personas con VIH con supresión virológica. Pocos participantes tenían un ARN del VIH ≥ 50 cop/ml a las 48 semanas, que se suprimió de nuevo mientras se mantenía la terapia del estudio. Sólo un participante sufrió un fracaso virológico definido por el protocolo, sin que aparecieran mutaciones de resistencia, lo que confirma la elevada barrera genética de ambos regímenes.

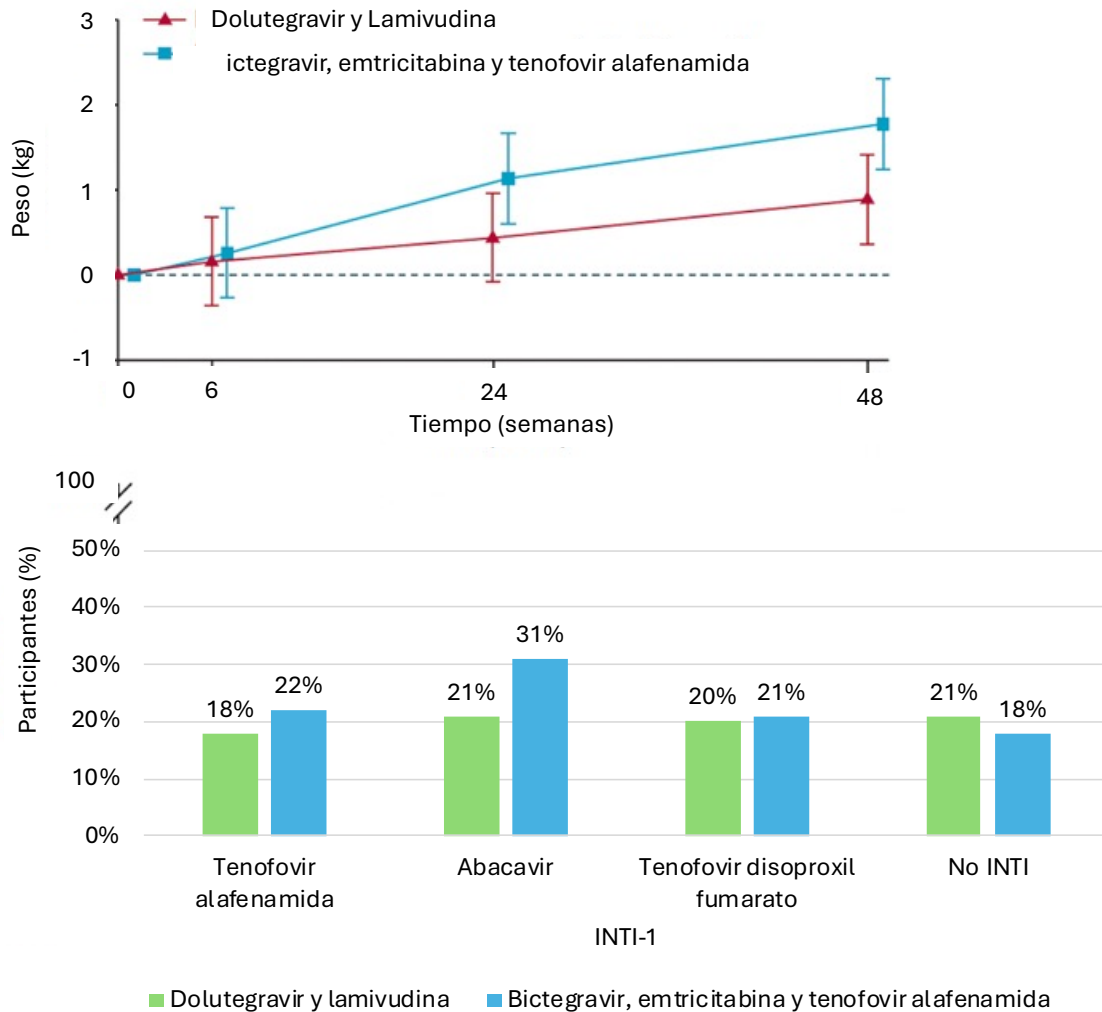
Ambos grupos presentaron un aumento de peso estadísticamente significativo a las 48 semanas, superior al aumento de peso anual notificado en adultos europeos de entre 45 y 64 años (0-25 kg/año). El cambio a D/L se asoció con un menor aumento de peso que el cambio a B/F/T a las 48 semanas. Se ha sugerido un límite del 5% como punto final de un aumento de peso clínicamente significativo en individuos no diabéticos que cambian a inhibidores de la integrasa, así como en adultos con una media de edad de 55 años (DE 6) en la población general. La proporción de participantes que aumentaron $>5\%$ de peso en el grupo de bictegravir fue estadísticamente superior al aumento de peso $>5\%$ en el grupo de dolutegravir a las 48 semanas. También se produjeron mayores aumentos en las proporciones de las categorías de IMC de sobrepeso y obesidad en el grupo de bictegravir que en el grupo de dolutegravir. Los efectos sobre el peso en los estudios de cambio de antirretrovirales podrían estar asociados no

sólo al fármaco recién introducido, sino también al fármaco interrumpido, o a ambos. Aunque la proporción de participantes con un aumento de peso superior al 5% en el grupo de dolutegravir se mantuvo estable independientemente de los medicamentos interrumpidos, las proporciones de participantes con un aumento de peso superior al 5% en el grupo de bictegravir fueron superiores a las del grupo de dolutegravir cuando los regímenes de referencia contenían TDF o abacavir. Debido al efecto supresor del peso que suele tener el TDF. En este estudio PASO-DOBLE, la interrupción del abacavir también se asoció a un mayor aumento de peso en el grupo de bictegravir que en el de dolutegravir, y este efecto es coherente con el aumento de peso observado al cambiar de abacavir a TAF en ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes. Estos datos sugieren que la interrupción de los regímenes con TDF o abacavir se asocia a un efecto diferente sobre el peso dependiendo de si los regímenes se cambian a B/F/T o D/L (Figura 2).

En resumen, el cambio de un régimen antirretroviral que requiere optimización a D/L o a B/F/T en personas con VIH con supresión virológica mostró niveles igualmente elevados de eficacia virológica, sin aparición de resistencias y con pocas interrupciones debidas a acontecimientos adversos a las 48 semanas. El cambio a B/F/T se asoció a un mayor aumento de peso que el cambio a D/L, aunque el aumento de peso con cada uno de los regímenes del estudio fue mayor de lo esperado en la población general. El pequeño aumento de peso anual puede parecer modesto, si se mantiene, podría conducir a la obesidad con el tiempo. Tanto la interrupción de TDF o abacavir como la introducción de TAF parecen ser factores necesarios para explicar la mayor proporción de aumento

de peso clínicamente significativo en los participantes asignados a B/F/T en comparación con los asignados a D/L, aunque se desconocen los mecanismos

Figura 2. Cambio absoluto de peso y proporción de participantes con un aumento de peso >5% desde el inicio hasta la semana 48. Cambio de peso desde el inicio hasta la semana 48 (A) y proporción de participantes con un aumento de peso >5% desde el inicio hasta la semana 48 en la población general estratificados por INTI-1. INTI-1 = inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos: tenofovir disoproxil fumarato, abacavir y tenofovir alafenamida.



Los autores comentan que un seguimiento más prolongado y los resultados de diversos sub-estudios previstos proporcionarán información útil para comprender si existen cambios de peso, cuál es el efecto clínico general relacionado con el aumento de peso y qué mecanismos patogénicos podrían estar implicados. Los resultados de este estudio proporcionan datos que son útiles en la toma de decisiones cuando se plantea realizar un cambio de la TAR de un paciente.



Luis E. Morano Amado

Unidad de Patología Infecciosa

Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro

Vigo