

## RECOMENDACIÓN 4

### BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

#### Guía de Práctica Clínica Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA - 2017

#### PREGUNTA 4.- INHIBIDORES DE INTEGRASA VERSUS INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

Pregunta solicitada: En adultos infectados con VIH que inician tratamiento, ¿Se debe usar tercera droga de inicio con inhibidores de integrasa, en comparación a usar tercera droga de inicio con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITRNN)?

#### BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “VIH/SIDA”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojadas en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE). Por lo tanto, al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba clasificada según intervenciones que comparadas.

#### SÍNTESIS DE EVIDENCIA

##### Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

##### POBLACIÓN

Adultos infectados con VIH que inician tratamiento (*treatment-naive*).

##### INTERVENCIÓN

Inhibidores de integrasa - Componente de la pregunta solicitado.

## COMPARACIÓN

Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (+ el mismo backbone).

## DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad, respuesta virológica, discontinuación de terapia por efectos adversos.

### Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron 4 revisiones sistemáticas [1-4] que responden a la pregunta de interés, incluyendo cinco ensayos aleatorizados pertinentes [5-9].

### Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	4 [1-4]
Estudios primarios	5 ensayos controlados aleatorizados [5-9]

Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

### Estimador del efecto

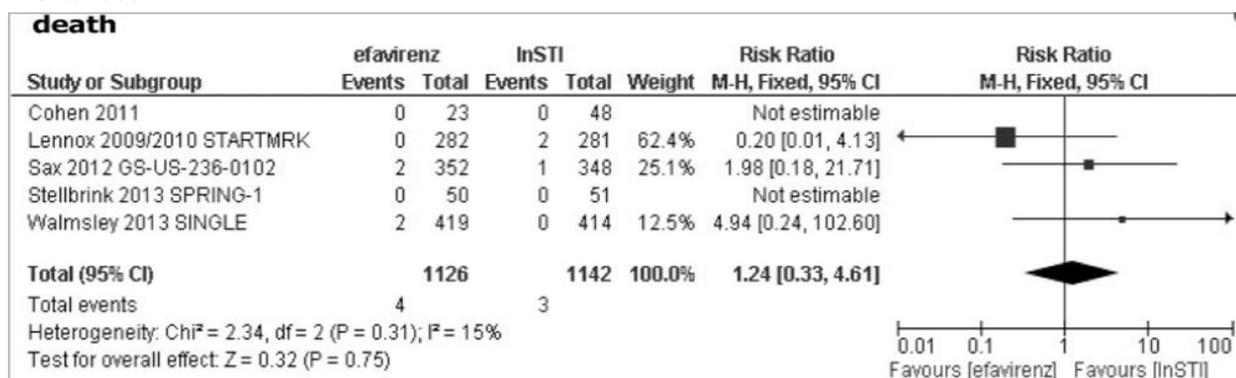
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle en: [Inhibidores de integrasa versus inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos \(utilizando el mismo backbone\) en pacientes con VIH vírgenes a tratamiento.](#)

Se analizaron las revisiones que incluyen al total de los ensayos, y una de ellas fue considerada óptima por presentar metanálisis de los desenlaces de interés [1].

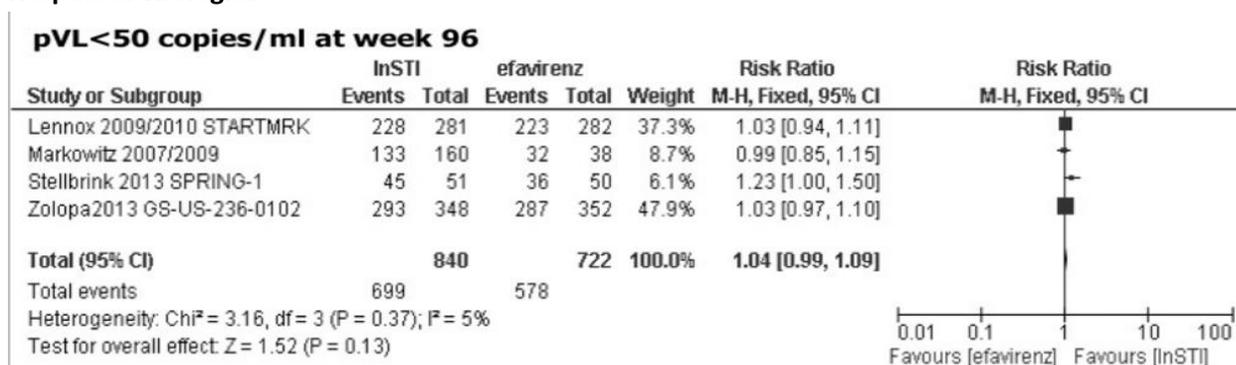
El único punto a considerar, a pesar de no tener impacto relevante en el estimador del efecto, es la inclusión del estudio SINGLE [10], el cual no utiliza el mismo backbone en ambos grupos (y por tanto no está incluido en la matriz mencionada anteriormente).

## Metanálisis

### Mortalidad



### Respuesta virológica



### Discontinuación de terapia por efectos adversos

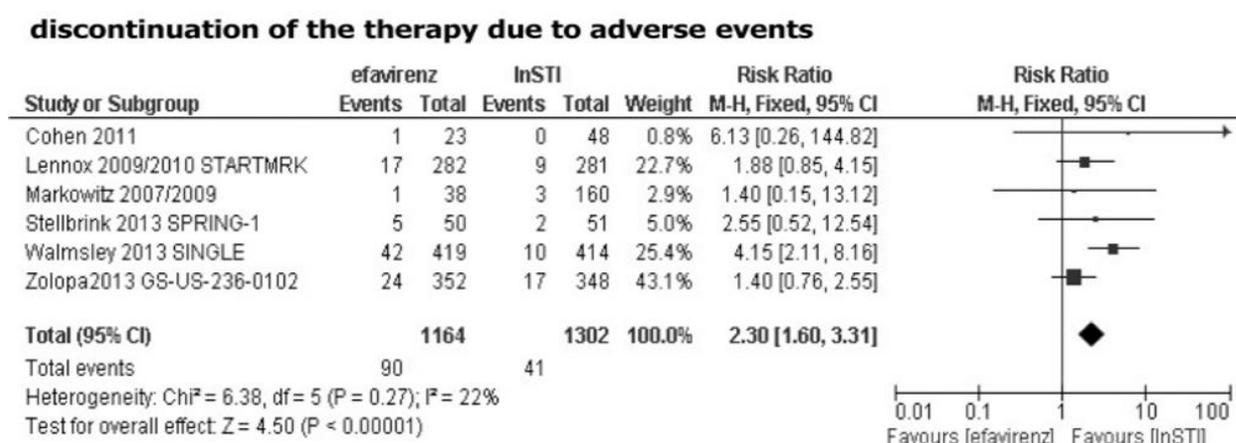


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

INHIBIDORES DE INTEGRASA COMPARADO CON INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA						
Pacientes Intervención Comparación	Pacientes vírgenes a tratamiento ( <i>treatment-naive</i> ) Inhibidores de integrasa (II) Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (+ el mismo backbone) (ITRNN)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON ITRNN	CON II	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b>	RR 1,24 (0,33 a 4,61) -- (5 ensayos / 2268 pacientes) [5-6, 8-10]	4 por 1000	5 por 1000	Diferencia: 1 paciente más por 1000 (2 menos a 13 más)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	Ambas intervenciones probablemente tienen un efecto similar sobre mortalidad.
<b>Respuesta virológica</b> 96 semanas	RR 1,04 (0,99 a 1,09) -- (4 ensayos / 1562 pacientes) [5,7-9]	801 por 1000	833 por 1000	Diferencia: 32 pacientes más por 1000 (8 menos a 72 más)	⊕⊕⊕○ <sup>2</sup> Moderada	Ambas intervenciones probablemente tienen un efecto similar sobre la respuesta virológica.
<b>Adherencia</b> (discontinuación por efectos adversos)	RR 2,30 (1,60 a 3,31) -- (6 ensayos / 2466 pacientes) [5-10]	77 por 1000	178 por 1000	Diferencia: 101 pacientes más por 1000 (46 a 179 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adherencia al esquema con inhibidor de integrasa es mejor que al esquema con inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

\*Los riesgos **CON NNRTI** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON InSTI** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido al amplio intervalo de confianza. No se disminuyeron dos niveles ya que la concordancia con el resto de los desenlaces hace que el no efecto sea la hipótesis más probable.

<sup>2</sup> Se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia ya que el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto es amplio y no es claro si los inhibidores de la integrasa generan un aumento de la respuesta virológica o bien no producen diferencia en comparación a NNRTI

**Fecha de elaboración de la tabla:** 26 Septiembre 2017

## Referencias

1. Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PloS one. 2015;10(5):e0124279.
2. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2013;8(1):e52562.
3. You J, Wang H, Huang X, Qin Z, Deng Z, Luo J, Wang B, Li M. Therapy-Emergent Drug Resistance to Integrase Strand Transfer Inhibitors in HIV-1 Patients: A Subgroup Meta-Analysis of Clinical Trials. PloS one. 2016;11(8):e0160087.

4. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, Popoff E, Bansback N, Nsanzimana S, Thorlund K, Mills EJ. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. HIV*. 2016;3(11):e510-e520.
5. STARTMRK Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, Zhao J, Xu X, Williams-Diaz A, Rodgers AJ, Barnard RJ, Miller MD, DiNubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P, STARTMRK investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9692):796-806.
6. GS-236-014 Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B, Chuck SL, Yale K, Liu HC, Warren DR, Ramanathan S, Kearney BP. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS (London, England)*. 2011;25(6):F7-12.
7. Protocol 004 Murray JM, Emery S, Kelleher AD, Law M, Chen J, Hazuda DJ, Nguyen BY, Teppler H, Cooper DA. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS (London, England)*. 2007;21(17):2315-21.
8. SPRING-1 van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, Rockstroh JK, Almond S, Song I, Brothers C, Min S. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *The Lancet. Infectious diseases*. 2012;12(2):111-8.
9. GS-US-236-0102 Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, Liu HC, Zhong L, Yale K, White K, Kearney BP, Szwarcberg J, Quirk E, Cheng AK, GS-US-236-0102 study team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9835):2439-48.
10. **SINGLE** Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G, SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *The New England journal of medicine*. 2013;369(19):1807-18.