



CLUB
BIBLIOGRÁFICO
CeSIDA

Time to Viral Rebound After Interruption of Modern Antiretroviral Therapies.

Li JZ, et al. Clin Infect Dis 2022; 74: 865-70

Juan E. Losa

Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Metodología

- El estudio ACTG A5345 es un estudio prospectivo de los factores que condicionan el tiempo hasta el rebote viral tras la interrupción del TAR (IT).
- Comprende dos cohortes de pacientes: la que inició TAR después de transcurridos más de 6 meses de la fecha estimada de la infección (TAR en infección crónica) y la que inició TAR en estadios Fiebig III-V (TAR en infección aguda).
- Los pacientes, de 18 a 70 años de edad, debían llevar al menos 2 años en TAR con CV indetectable, con más de 500 CD4/uL, con nadir de CD4 superior a 200/uL y no tener historia de enfermedad indicadora de sida.
- Los pacientes que estaban con NN se cambiaron a IP o II (fase 1). Tras la interrupción del tratamiento (IT) (fase 2) se siguieron durante 48 semanas. Durante las 1^{as} 8 semanas de IT, la CV se monitorizó dos veces por semana y los CD4 cada 2 semanas. Después de ese período, la CV se monitorizó semanalmente y los CD4 cada 4 semanas.
- El criterio de reinicio de TAR fue tener dos determinaciones sucesivas de CV ≥ 1000 copias/mL. A los pacientes que reiniciaron TAR se les siguió durante 24 semanas desde que se volvió a alcanzar la supresión viral (fase 3).
A los que resultaron controladores post-tratamiento tras IT, se le ofreció la posibilidad de mantenerse sin TAR (fase 4).
- El tiempo hasta rebote de CV tras IT del A5345 se comparó con los pacientes en TAR (que no incluyera NN) de los brazos de placebo (sin intervención inmunológica) con datos de CV en la semana 4, 8 y 12 posteriores a la IT de 6 estudios históricos ACTG de IT (1999-2006).
- La comparación de los grupos se llevó a cabo por los test de Fisher y Wilcoxon.

Resultados

A5345: 48 pacientes de 15 centros de USA y Tailandia. 3 se excluyeron por reiniciar TAR antes del criterio preestablecido.

Table 1. Demographics for the A5345 Study Population and Historical Controls

	A5345 Chronic (N = 33)	Historical Chronic (N = 61)	A5345 Early (N = 12)	Historical Early (N = 74)
Age, median (Q1, Q3), y	46 (36, 53)	43 (40, 49)	38 (34, 47)	37 (28, 42)
Sex, % male	88%	87%	100%	95%
Race/ethnicity, %				
White	73%	67%	8%	76%
Black	12%	21%	...	8%
Hispanic	12%	11%	33%	14%
Asian	50%	1%
Other	3%	...	8%	1%
Nadir CD4, cells/mm ^{3a}				
<200	...	5%
201–500	82%	67%	83%	45%
>500	18%	28%	17%	54%
Pre-ATI CD4, median (Q1, Q3), cells/mm ³	783 (651, 1028)	852 (686, 1048)	742 (654, 892)	836 (688, 1046)
Pre-ART viral load, median (Q1, Q3) log ₁₀ , copies/mL ^a	4.5 (4, 5)	4.4 (3.2, 4.8)	5.7 (4.8, 7.8)	4.7 (4.3, 5.4)

Abbreviations: ART, antiretroviral; ATI, antiretroviral treatment interruption; Q, quartile.

^aFor early-treated participants, nadir CD4 count was lower ($P = .04$, Fisher's exact) and pre-ART HIV-1 RNA was higher ($P = .03$, Wilcoxon) for A5345 compared with historical controls.

- **Todos** los participantes de los estudios **históricos** estaban con inhibidores de **proteasa antiguos** (indinavir, nelfinavir y amprenavir) mientras que el **97%** de los participantes del **A5345** estaban recibiendo inhibidor de la integrasa.
- Un **9%** de los individuos del grupo de infección **crónica** del A5345 presentó **síndrome** retroviral agudo tras la IT, y **ninguno** en el grupo de infección **aguda**.

Resultados

- La mediana de **tiempo al repunte** viral ≥ 1000 copias/mL en los participantes del A5345 fue de **22 días**.

- Cuando se estratificó en función del momento del inicio del TAR, se objetivó un **ligero retraso en el tiempo al repunte** viral en los participantes que iniciaron TAR en infección **aguda** frente a crónica en todos los umbrales de repunte (**fig A**)

- **No** hubo **diferencias** significativas en el tiempo al repunte entre el estudio **A5345** y los estudios **históricos**, tanto en infección aguda como crónica (**fig B**).

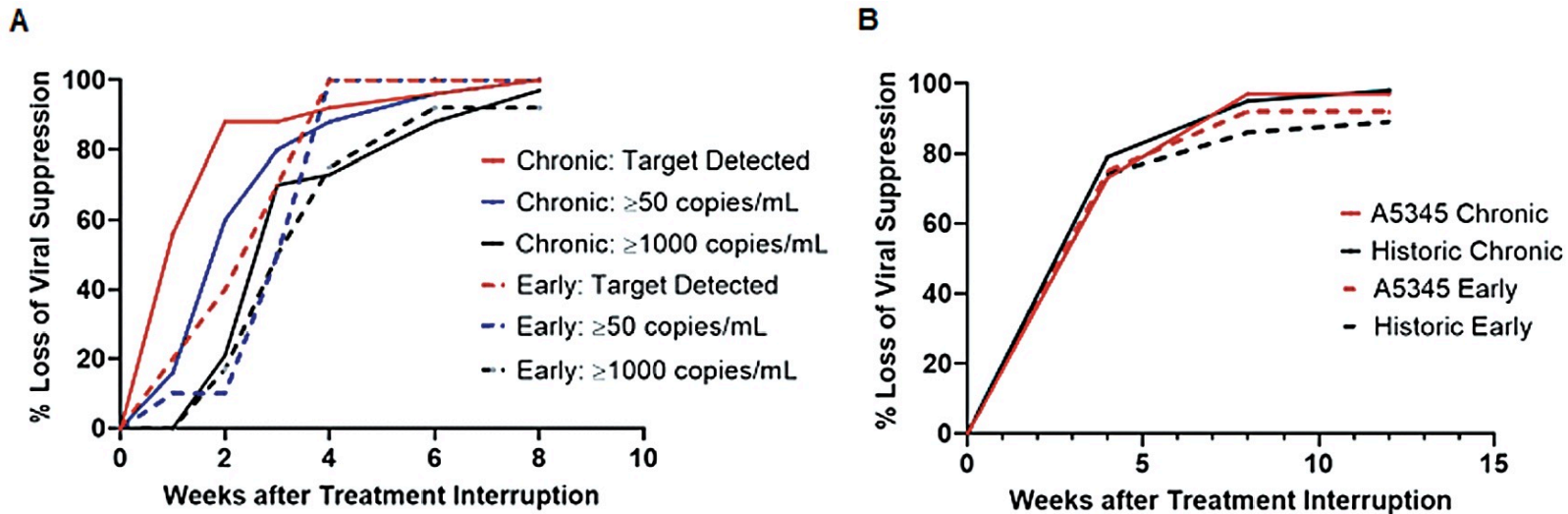


Figure 1. Viral rebound timing in A5345 and historic treatment interruption trials. A, Percent of participants in A5345 with viral rebound stratified by timing of ART initiation and viral load threshold. B, Percent of participants with loss of viral suppression based on the 1000 HIV RNA copies/mL threshold in A5345 versus historic control stratified by timing of ART initiation. ART, antiretroviral.

Resultados

En el análisis **combinado** del A5345 y los estudios históricos de IT, se objetivó una significativa mayor proporción de pacientes de inicio **precoz** de TAR que se mantenían en la semana 12 **sin TAR** en comparación con los que lo habían iniciado en infección **crónica** (**9% vs 2%**, $P = .0496$)

Resultados

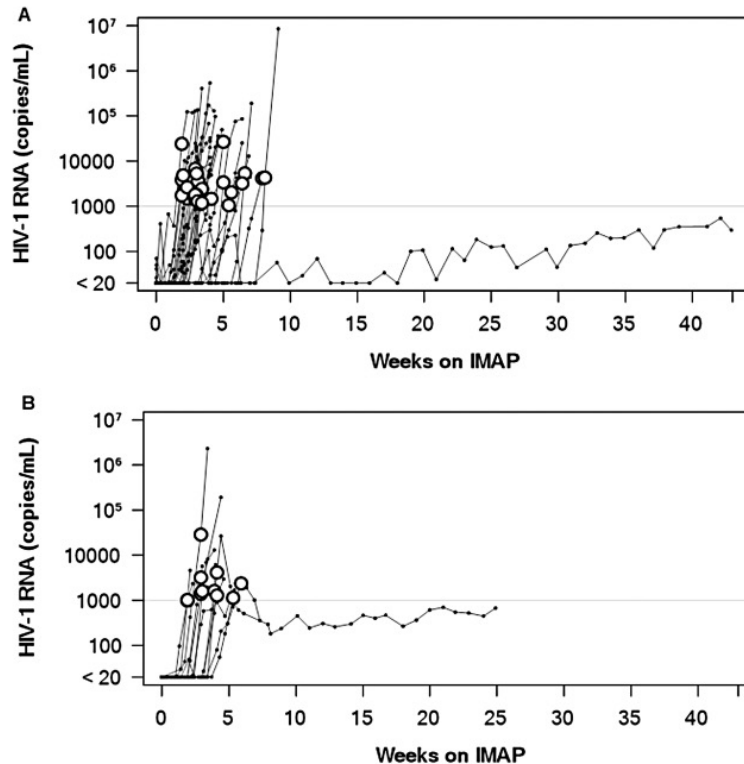


Figure 2. A5345 participant viral loads after treatment interruption. A, Participants who initiated ART during chronic infection and B, participants who initiated ART during early infection. Open circles are the timepoints when participants reached the ART restart criteria. ART, antiretroviral.

En el A5345, un paciente de infección crónica (fig A) y otro de infección aguda (fig B) permanecieron sin reiniciar TAR más de 24 semanas, es decir un 3% y un 8% en cada uno de los grupos.

En los dos pacientes se midió la viremia en más de 3 momentos evolutivos tras la IT y en todos fue indetectable.

La CV antes de iniciar TAR del paciente de la infección crónica fue <1000 copias/mL (¿controlador espontáneo?), mientras que la del paciente con infección aguda fue 1.4 millones copias/mL.

Todos los participantes en el A5345 se resuprimieron tras el reinicio de TAR.

Resultados

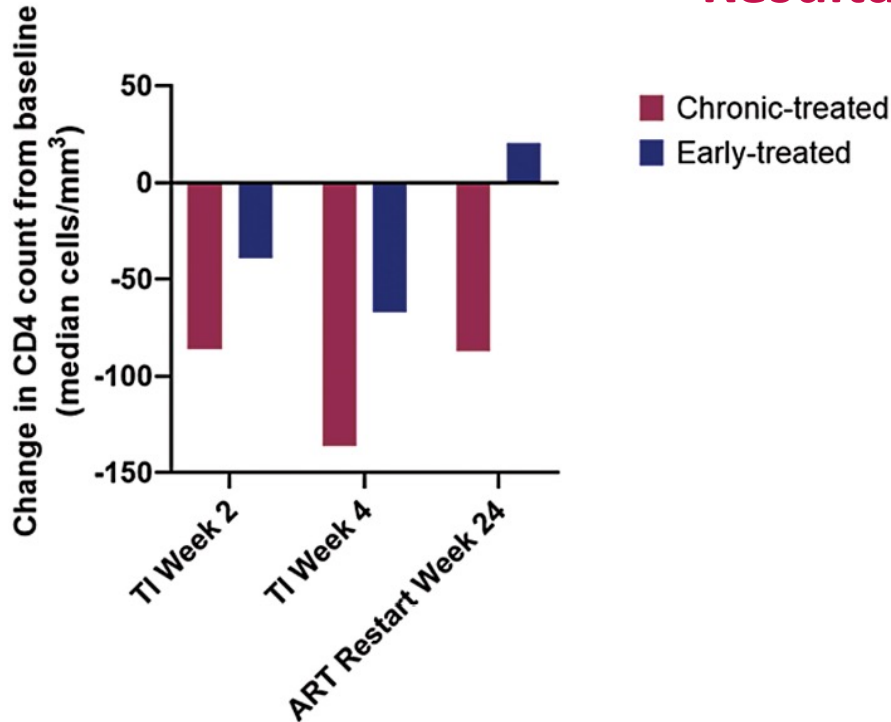


Figure 3. Change in CD4 counts at 2 and 4 weeks after treatment interruption (TI) or 24 weeks after ART restart stratified by the timing of ART initiation. ART, antiretroviral.

Los pacientes de inicio de TAR en infección **crónica** del A5345 experimentaron un **mayor descenso** de recuento de **CD4** en la semana 2 y 4 tras la IT en comparación con los de inicio de TAR en infección **aguda** (mediana de descenso de CD4 en semana 2 postIT de crónicos frente a agudos: -86 vs -39 cells/mm³, $P = .19$, y en semana 4 : -136 vs -67 cells/mm³, $P = .24$).

A las 24 semanas tras el **reinicio** del TAR, los pacientes de infección **aguda** tuvieron un **incremento** mediano de 20 células/mm³ en su recuento de CD4 en comparación con el previo a la IT, mientras que los pacientes de infección **crónica** experimentaron un **descenso** mediano de 87 células/mm³.

¿Por qué he elegido este artículo?

Porque analiza la influencia del **inicio precoz del TAR** en la posibilidad de **curación** de la infección VIH.

¿Cambia este artículo mi práctica clínica habitual? ¿Por qué?

Refuerza la importancia de **diagnosticar precozmente** la infección VIH y de iniciar **rápidamente el TAR**, ya que esta investigación sugiere que el TAR precoz, además del ya conocido **beneficio epidemiológico** en el control de la pandemia e **individual** en términos de morbimortalidad, aporta beneficio en lo que se refiere a la posibilidad de **curación**.

**En caso de que no cambie mi práctica clínica habitual,
¿qué implicaciones prácticas puede tener este artículo?**

Abre y orienta líneas de **investigación** de mayores posibilidades de **curación**
en pacientes diagnosticados y tratados **precozmente**.

¿Qué aporta de nuevo este artículo con respecto a lo ya publicado sobre este tema?

- Se realiza en la era de TAR con inhibidores de **integrasa**

¿Existe alguna limitación que en mi opinión comprometa la validez interna o externa del estudio?

- Muy **pocos** casos.
- Excesiva representación de **asiáticos** (mayor proporción de subtipo no-B)

Resumen

El inicio del **TAR** en la **fase más inicial** de la infección VIH se asocia con un significativo y moderado **retraso** del **tiempo hasta la detectabilidad** de VIH cuando se **suspende** el TAR, lo que sugiere una disminución de la barrera para la **curación** de la infección VIH.



CLUB
BIBLIOGRÁFICO
GeSIDA

Time to Viral Rebound After Interruption of Modern Antiretroviral Therapies.

Li JZ, et al. Clin Infect Dis 2022; 74: 865-70

Juan E. Losa

Hospital Universitario Fundación Alcorcón