



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA VIROLÓGICA A UN RESCATE CON UN
INHIBIDOR DE INTEGRASA Y UN INHIBIDOR DE PROTEASA EN PACIENTES
CON VIH QUE PRESENTAN FALLA VIROLÓGICA A TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES ATENDIDOS EN CLÍNICAS DE VIH DE LA
REPÚBLICA MEXICANA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DRA. LORENA TORRES GONZALEZ

TUTORES DE TESIS

DR. JUAN JOSÉ CALVA MERCADO

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

Ciudad de México

2018



INCMNSZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título de Tesis

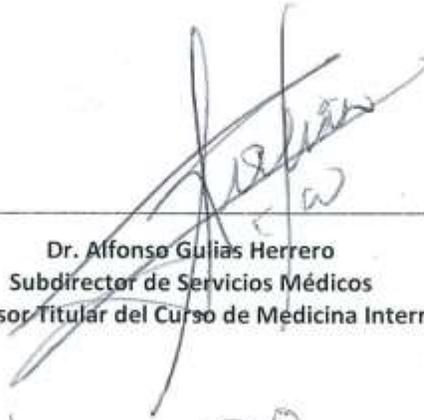
**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA VIROLÓGICA A UN RESCATE CON UN
INHIBIDOR DE INTEGRASA Y UN INHIBIDOR DE PROTEASA EN PACIENTES
CON VIH QUE PRESENTAN FALLA VIROLÓGICA A TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES ATENDIDOS EN CLÍNICAS DE VIH DE LA
REPÚBLICA MEXICANA**



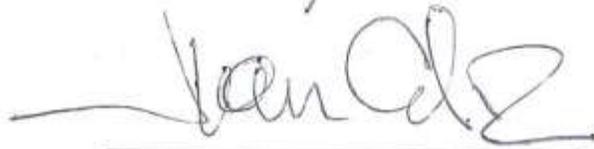
Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza INCMNSZ



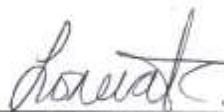
INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
Médica, U.S.



Dr. Alfonso Guías Herrero
Subdirector de Servicios Médicos
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna



Dr. Juan José Calva Mercado
Profesor adscrito al departamento de Infectología
Tutor de tesis



Dra. Lorena Torres González
Residente de cuarto año de Medicina Interna

AGRADECIMIENTOS

Dedico este proyecto a mi familia, pilar fundamental en mi vida, que ha estado siempre presente, aun en la distancia y me han brindado el apoyo necesario durante toda mi formación

A mis compañeros de residencia a quienes ahora puedo llamar amigos, que han estado en este largo camino y cuyo apoyo ha sido incondicional

A mis maestros y personal del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán quienes han hecho de esta institución un hogar para mí, me han enseñado y se han convertido en una fuente de inspiración y conocimiento

A mi tutor el Dr. Juan Calva quien ha tenido la paciencia y sabiduría, para culminar este trabajo conmigo.

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO	
- Generalidades.....	5
- Epidemiología.....	6
- Terapia antirretroviral.....	7
2. ANTECEDENTES	
- Falla a tratamiento de primera línea.....	7
- Panorama en México	9
3. JUSTIFICACIÓN.....	10
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
- Pregunta de investigación.....	12
5. OBJETIVO GENERAL	
- Objetivos específicos.....	12
6. HIPÓTESIS.....	12
7. METODOLOGÍA.....	13
8. RESULTADOS.....	13
9. DISCUSIÓN.....	17
10. CONCLUSIONES.....	19
11. BIBLIOGRAFÍA.....	19

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA VIROLÓGICA A UN RESCATE CON UN INHIBIDOR DE INTEGRASA Y UN INHIBIDOR DE PROTEASA EN PACIENTES CON VIH QUE PRESENTAN FALLA VIROLÓGICA A TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES ATENDIDOS EN CLÍNICAS DE VIH DE LA REPÚBLICA MEXICANA

1. MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un lentivirus de la familia Retroviridae. El genoma del retrovirus está compuesto por 2 copias idénticas de ARN de cadena simple y se caracteriza por la presencia de genes estructurales denominados gag, pol, env. El gen gag codifica las proteínas estructurales del núcleo (p24, p7, p6) y la matriz (p17). El gen env codifica las glicoproteínas gp120 y gp41 de la envoltura viral que reconocen los receptores de la superficie celular. Por último, el gen pol codifica las enzimas cruciales para la replicación viral, es decir, la transcriptasa reversa que convierte el ARN del virus en ADN, la integrasa que lo incorpora al ADN del huésped y la proteasa que escinde los precursores proteínicos de gag y pol en sus componentes. La partícula del VIH tiene un diámetro de 100 nm y está rodeada de una membrana rica en lipoproteínas. Otros genes reguladores que forman parte de la partícula viral y modulan la replicación viral son los genes tat, vif y las proteínas Rev, Vpr y Nef cuyas funciones incluyen la transducción de señales celulares y la regulación de la replicación en etapas tardías.¹

El principal blanco del VIH son los linfocitos CD4. La entrada del virus a las células, es mediada por interacciones con los CD4 y los correceptores de citocinas CCR5 o CXCR4. Otras células que portan receptores de CD4 y citocinas son también infectadas, incluyendo CD4 quiescentes, monocitos, macrófagos y células dendríticas^{1,2}. La infección por VIH independiente de células CD4 puede ocurrir, principalmente en células epiteliales renales y astrocitos, teniendo la expresión del genoma del virus en estas células implicaciones en la nefropatía y enfermedades neurocognitivas asociadas al mismo.

La transmisión del VIH a través de las mucosas se establece por un virus con propiedades fenotípicas únicas que incluyen el uso de CCR5 para la entrada, interacción con células dendríticas y resistencia a interferon- α .³ La transmisión del virus es seguida por un rápido incremento en su replicación y la inducción de citocinas proinflamatorias. La carga viral posteriormente decrece debido a la respuesta establecida por el sistema inmune. La eliminación de células infectadas, mediada por células T, ocurre poco después de la infección y la potente respuesta inmune adaptativa hacia el VIH selecciona mutaciones emergentes en epítopes clave, frecuentemente llevando al escape inmunológico.⁴

Los anticuerpos neutralizantes surgen aproximadamente 3 meses posteriores a la transmisión y seleccionan mutantes de escape virales. Los anticuerpos neutralizantes más amplios, que pueden neutralizar muchos subtipos de VIH-1, son producidos por cerca del 20% de los pacientes y se caracterizan por una alta frecuencia de mutaciones somáticas que frecuentemente toman años en desarrollarse; sin embargo estos anticuerpos ampliamente neutralizadores, no confieren beneficios al paciente, debido al desarrollo de mutantes virales de escape.^{1,2,3}

Es importante recalcar que una de las características más distintivas del VIH es la variabilidad, la cual permite que el virus sobrepase la inmunidad del huésped y los efectos terapéuticos de los fármacos. Ésta es consecuencia del mecanismo de acción de la transcriptasa reversa que es propensa a cometer errores, la replicación viral rápida y los procesos de recombinación entre 2 o más virus en el mismo individuo.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo uno de los retos más grandes para la salud pública en todo el mundo. La prevalencia sigue en incremento progresivo debido a que la terapia antirretroviral permite mayor supervivencia. El Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre VIH/SIDA (ONUSIDA) estima que en 2007 vivían en el planeta 33.2 millones de personas con VIH. Aunque anualmente ocurren aproximadamente 2.5 millones de nuevas infecciones de VIH, esta cifra es menor que hace 10 años, cuando la cifra era de 3.3 millones de casos por año. Se estima que anualmente ocurren 1.6 millones de defunciones a causa del SIDA.⁴

En Latinoamérica se estima que en 2007 había 1.6 millones de personas con VIH, 100,000 nuevas infecciones de VIH cada año y 58 mil fallecimientos anuales por SIDA.⁵

Sin embargo, se ha observado una disminución en la mortalidad relacionada al VIH, ya que en 2001, en los países de ingresos bajos y medios apenas 240,000 personas podían acceder al tratamiento y en 2005 esta cifra ascendió a 1.3 millones de personas.^{5,6}

La pandemia del VIH/SIDA está conformada por epidemias generalizadas en muchos países del África Subsahariana —en particular, en la parte meridional del continente africano— y, por otro lado, en el resto del mundo existen epidemias concentradas principalmente entre las poblaciones de mayor riesgo, como son los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), los usuarios de drogas inyectadas, las personas profesionales del sexo y sus parejas sexuales.⁷

El gran número de casos nuevos, aunado a los avances en el manejo de estos pacientes, da como resultado que un número cada vez mayor de pacientes se encuentren recibiendo terapia antirretroviral (TARV).

Se estima que 9.7 millones de personas en países de ingresos medio-bajos reciben terapia antirretroviral, además de que en los últimos 5 años se ha triplicado la cantidad de gente que la recibe alrededor del mundo, alcanzándose una cobertura de 41% o 15 millones de persona para marzo de 2015.^{8,9}

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha emitido guías de tratamiento antirretroviral desde 2002, sin embargo, desde 2013 ha emergido nueva evidencia sobre el uso temprano de TARV, además fármacos más seguros y eficaces están cada vez más disponibles, nuevas clases de medicamentos –inhibidores de integrasa- se vuelven más accesibles en países de ingresos medio-bajos. Se ha implementado además seguimiento con carga viral como el método preferido para la monitorización de aquellos que reciben TARV.^{3,10}

La iniciación de TARV debe considerar aspectos como el estado nutricional del paciente, comorbilidades y otros medicamentos que se encuentre recibiendo el individuo para evaluar posibles interacciones, contraindicaciones y ajuste de dosis. El inicio temprano de TARV se ha asociado a menor tasa de mortalidad y menores costos directos asociados al cuidado de la salud, así como a menor transmisión del VIH y reducción en el desarrollo de condiciones no definitivas de VIH con mejor supervivencia. Se ha documentado que el inicio de TARV con conteos de CD4 de 500 cel/mm³ conlleva menor morbilidad, con disminución en mortalidad y enfermedades graves asociadas y no asociadas a VIH comparado con el inicio de tratamiento con CD4 por debajo de esta cifra.^{7,11,12}

La OMS recomienda inicio de antirretrovirales independientemente del conteo de CD4, promoviendo que el tratamiento se limite a ser menos tóxico, más conveniente y simple, así como farmacológicamente compatible con otros tratamientos. Por ello, se prefiere un esquema de primera línea compuesto por dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (ITRAN) y un inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa (ITRNN). Generalmente con tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) (o emtricitabina (FTC)) + efavirenz (EFV) ya que este régimen está menos frecuentemente asociado con eventos adversos graves y tiene mejor respuesta virológica.¹³

Casi 70% de las personas tomando primera línea de TARV recibían esta combinación para finales de 2014, y con este incremento, existe por consiguiente, un mayor número de personas con falla al tratamiento de primera línea, ya que dicho esquema tiende cada vez más a generar resistencias

2. ANTECEDENTES

FALLA A TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Existen varios factores involucrados en el éxito de la terapia antirretroviral, esto es, que se lleve la carga viral a niveles indetectables y que se restaure de manera secundaria el sistema inmune; uno de los principales inconvenientes asociados a falla virológica, además de las toxicidades, es la emergencia de resistencias a los fármacos antirretrovirales. El porcentaje de falla en el primer año es de hasta el 63% en algunos estudios poblacionales. Esto aunado a los pacientes naive que adquieren virus resistentes.¹⁴⁻¹⁶

La resistencia está definida por la aparición de mutaciones, sobre todo en el gen *pol*, a nivel de la transcriptasa reversa y de la proteasa. Estas mutaciones, determinan una reducción en la

susceptibilidad de la cepa viral del paciente a los fármacos, comparado con la cepa salvaje sin mutaciones.^{1,17}

Los principales determinantes del desarrollo de resistencias son la falta de adherencia al tratamiento, potencia inadecuada de los fármacos, problemas farmacocinéticos o resistencia preexistente. En cuanto a ésta última, los estudios de genotipo, que se basan en la amplificación génica, mediante la reacción en cadena de polimerasa, de las regiones del gen *pol* detectan mutaciones si están presentes en más de 20% de la población viral.¹⁷

Las mutaciones asociadas a resistencia se presentan en el contexto de presión selectiva que ejercen los antirretrovirales, por lo que al suspender el tratamiento, las cepas mutantes, por su menor capacidad replicativa en relación a la cepa salvaje, se van transformando en poblaciones minoritarias (menos del 20%) y no serán detectadas. Al reinstalar los fármacos a los que se desarrolló resistencia o con resistencia cruzada, puede resultar una rápida reaparición de las cepas mutantes.^{9,18}

Los factores virológicos asociados al desarrollo de resistencias a los antirretrovirales incluyen la alta tasa de mutaciones espontáneas por errores en la TR (3×10^5), que también explica la variabilidad genética del VIH, contribuyen a la alta tasa replicativa del VIH y su turnover (108-109 partículas virales al día). Se ha estimado que se incorpora al genoma viral un promedio de 0.1 a 1 mutación por cada ciclo de replicación.

La resistencia a la terapia antirretroviral se refiere a la pérdida total o parcial de la susceptibilidad a los antirretrovirales por la presencia de mutaciones. La resistencia primaria o transmitida se presenta en pacientes que no han recibido TARV. La resistencia secundaria o adquirida, surge ante la presión selectiva de los ARV. El grado de resistencia que presentan los ARV depende de la barrera genética de cada fármaco que está definida por el número de mutaciones necesarias para provocar resistencia. Se considera que los inhibidores de proteasa tienen una alta barrera genética.^{3,8}

La carga viral se prefiere como el método para el diagnóstico de falla a tratamiento. Se define falla virológica, por la OMS, como carga viral persistentemente detectable de > 1000 copias/ml (con dos mediciones consecutivas en un intervalo de 3 meses), después de al menos 6 meses de tratamiento antirretroviral.³

La falla virológica (FV) es un reto mayor en el manejo del VIH. El manejo de ésta en pacientes con resistencia a múltiples clases de medicamentos está bien descrito, sin embargo hay poca evidencia de ensayos clínicos prospectivos sobre el mejor manejo en pacientes con FV a la primera línea de tratamiento.

Se estima que al menos 1 millón de personas presentaron falla virológica en 2012 requiriendo cambio a tratamiento de segunda línea para prevenir selección de cepas resistentes, progresión de la enfermedad y transmisión del virus, por lo que se han estudiado diversos regímenes que cumplan la premisa de TARV efectivo, simple y tolerable.

La experiencia obtenida por estudios de salvamento realizados en esta población recomienda realizar un test de resistencia y el uso de 2-3 antirretrovirales a los cuales se demuestre que el virus es sensible. En países de ingresos medios-bajos, sin embargo, no está disponible de manera extendida la posibilidad de realizar un test genotípico de resistencia.

PANORAMA EN MÉXICO

México es un país con ingreso medio-alto con una epidemia de VIH concentrada. Desde 1983 al primer trimestre de 2017 se habían reportado cerca de 190 mil casos de SIDA, registrando poco más de 13 mil casos nuevos a lo largo de 2016, con una tasa de mortalidad de 3.93 por 100 mil habitantes.⁵ En 2012 el número estimado de personas viviendo con VIH de los 15-49 años era de 147,137, con una prevalencia media estimada de 0.15%, observándose la prevalencia más alta en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres transgénero, calculada en 17% y 19.8% respectivamente.

Desde 1997, México ha suministrado acceso a la atención y tratamiento de VIH en instituciones de seguridad social, con cobertura a empleados en el mercado laboral. En 2001 la Secretaría de Salud en México lanzó una campaña nacional para la ampliación universal de acceso libre a TARV. El financiamiento para la cobertura en los servicios públicos de salud dirigido a los desempleados o poblaciones en los sectores informales, estuvo disponible desde 2003, a través de un programa de seguridad social subsidiado por el gobierno que otorgó atención médica y protección financiera, llamado Seguro Popular (SP). Para 2013, 57,000 pacientes estaban afiliados. Luego de la implementación del SP, el número de personas con VIH no aseguradas previamente recibiendo TARV incrementó de 14,447 en 2006 a 93,166 en 2014. La atención de las personas con VIH que reciben cobertura por el SP es monitorizada a través del Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de ARV –SALVAR-.^{18, 19, 20}

El SALVAR, establecido en 2006, únicamente incluye datos de personas con infección por VIH afiliadas y que reciben atención a través del SP en instituciones de salud públicas y, hasta finales del 2014, cubría al 62% de personas con VIH que recibían atención en México. Del 2010 al 2012 el gobierno mexicano gastó casi US\$ 40 millones de dólares en terapia antirretroviral y atención ambulatoria de pacientes con VIH con la cobertura del SP. Aun así, en relación con otros países de América Latina y el Caribe, los pacientes beneficiarios del SP en México que viven con VIH/SIDA tienen una de las mayores tasas de introducción tardía a la atención médica.¹⁹

Sin embargo, aunque ha habido importantes avances en cuanto a acceso a la TARV, la atención tardía permanece como una barrera importante en lograr un control óptimo de terapia antirretroviral en México influida por diferencias en las características geográficas, socioeconómicas y demográficas las cuales reflejan aun inequidad en cuanto a la prevención, atención y acceso al tratamiento contra VIH y resaltan la necesidad de desarrollar estrategias de prevención contextual y culturalmente apropiadas para la prevención del mismo.

De los pacientes integrados a los programas de atención en Instituciones de salud pública en México, una proporción no despreciable, ha estado expuesta a numerosas y diversas

combinaciones de fármacos compuestas por las 3 principales clases de ARV (frecuentemente con adherencia terapéutica sub óptima) por muchos años. La mayoría de estos pacientes presentan periodos largos de viremia persistente detectable bajo la presión selectiva de los fármacos, lo que conlleva al desarrollo de variantes de VIH predominantes resistentes a las 3 clases principales de ARV y resistencia cruzada intra-clase; debido a esto una gran parte de los pacientes, no logran una respuesta terapéutica satisfactoria al utilizar esquemas de TARV convencionales requiriendo añadir nuevos ARV para construir un régimen de rescate efectivo.

El diseño de esquemas de rescate óptimos, en pacientes con múltiples resistencias a ARV dirigido a lograr supresión virológica completa y duradera a la vez que se minimiza la toxicidad, inconveniencia y costos representa una tarea compleja. La carencia de habilidades clínicas específicas sobre la toma de decisiones en cuanto a iniciar un esquema de monoterapia con los nuevos antirretrovirales puede potencialmente desembocar en el rápido desarrollo de nuevas resistencias a estos fármacos y por lo tanto dejar a estos pacientes con muy pocas o nulas opciones terapéuticas a futuro, por ello la consejería de médicos expertos, es crítica en clínicas de VIH de la República mexicana.

En México, la mayoría de los médicos adscritos al programa del SP eran médicos generales con < 3 años de experiencia en el tratamiento de pacientes con VIH. Por lo anterior, en 2008 la Secretaría de Salud creó un panel nacional de médicos con años de experiencia en TARV para auxiliar a los médicos mexicanos a prescribir regímenes de rescate con mayor probabilidad de éxito en pacientes con falla a múltiples esquemas de tratamiento y optimizar el uso de los nuevos ARV, llamado Comité para el Uso Racional de los Antirretrovirales –CORESAR-²⁰

El objetivo de este comité ha sido regular la prescripción de estos fármacos (ninguna prescripción se permite sin la autorización de este panel) al recomendar el mejor esquema de rescate posible a los médicos a cargo de la atención de pacientes con una extensa experiencia con ARV y con viremias detectables. Los miembros de este comité son médicos especialistas (internistas o infectólogos) que trabajan en instituciones de salud públicas y con un mínimo de 5 años de experiencia en el manejo de pacientes con VIH, así como un amplio historial en investigación y capacitación.

3. JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud, desde 2013, recomienda 2 ITRAN (eje de ITRAN) + Inhibidor de proteasa (IP) potenciado con ritonavir. Proponiendo el uso de zidovudina (AZT) + 3TC como el ITRN en aquellos que han fallado al régimen de primera línea con TDF + 3TC (o FTC) como la primera opción de tratamiento de segunda línea; y en aquellos con falla a regímenes compuestos por AZT o d4T + 3TC, el uso de TDF + 3TC (o FTC) como el ITRAN de respaldo.

Las dosis fijas combinadas de LPV/r es la opción recomendada como IP de segunda línea con una calidad de evidencia moderada. Adicionalmente, se propuso, como cambio a las recomendaciones de 2013, el DRV/r como IP alternativo de segunda línea como una recomendación condicional con bajo nivel de evidencia.

Sin embargo esta propuesta no toma en cuenta la necesidad de un régimen simple y tolerable para mantener el tratamiento supresor a largo plazo. Por lo que en cuanto a la segunda línea de tratamiento no hay consenso sobre el esquema apropiado y por lo tanto hay poca evidencia para emitir recomendaciones acerca de esto. Desde 2013 numerosos estudios han explorado diferentes estrategias sobre ARV de segunda línea.

Resalta también la preocupación emergente acerca de la eficacia de dicha terapia antirretroviral de segunda línea (IP + 2 ITRN) debido a la resistencia selectiva a ITRN desarrollada durante la primera línea de tratamiento, lo cual es especialmente importante en países en desarrollo, en donde la monitorización de las resistencias no se puede realizar de manera rutinaria.

Otra alternativa propuesta como esquema de segunda línea es la combinación de raltegravir (RAL) + LPV/r. como recomendación condicional con bajo nivel de evidencia. 2 ensayos clínicos aleatorizados investigaron la eficacia comparativa de RAL + LPV/r y 2 ITRAN + LPV/r, mostrando equivalencia se los regímenes sin ITRAN cuando eran comparados con regímenes compuestos por 2 ITRAN + ATV/r o LPV/r. Además de incrementos mayores en las cuentas de CD4 en pacientes con RAL + LPV/r, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces evaluados. Sin embargo, los intervalos de confianza tendían a ser lo suficientemente estrechos como para mostrar equivalencia. No existen comparaciones entre RAL + LPV/r y 2 ITRAN + DRV/r.

Mientras que la evidencia en dicha revisión permitió sacar conclusiones sobre el uso de regímenes sin ITRAN para tratamiento de segunda línea, no permitió conclusiones sobre el uso de 2 INTAR + un inhibidor de integrasa. La ausencia de tal evidencia puede ser explicada por el bajo umbral de resistencia con este régimen, limitando el uso de los actuales inhibidores de integrasa con ITRAN en pacientes cuya TARV está fallando.

En 2013 el grupo SECOND-LINE comparó el esquema de lopinavir/ritonavir y 2-3 INTAR vs lopinavir/ritonavir y raltegravir, en pacientes con falla virológica luego de la primer línea de tratamiento, demostrando, en el seguimiento a 48 semanas, y posteriormente a 96 semanas (Amin y cols) que dicho esquema era no inferior y manteniendo una respuesta virológica en más del 80% de la población estudiada, con una adecuada tolerancia.

Una nueva comparación de ambos regímenes y seguimiento a las 48 semanas se realizó posteriormente por La Rosa y cols concluyendo que en lugares con resistencia extensa a ITRAN, pero sin posibilidad de realizar test de resistencia, la combinación de lopinavir/ritonavir + ITRAN era sustentable, siendo ritonavir/lopinavir + raltegravir una alternativa apropiada, especialmente si el uso de ITRAN estaba limitado por toxicidad.

Adicionalmente se han realizado meta-análisis para determinar si los regímenes basados en DRV/r son comparables a los IP recomendados actualmente para segunda línea de tratamiento con respecto a eficacia y seguridad. 4 ensayos clínicos aleatorizados y 2 cohortes observacionales mostraron evidencia de baja calidad de que DRV/r no tiene una marcada diferencia de los regímenes que contienen ATV/r o LPV/r en términos de supresión de CV, mortalidad y efectos adversos grado 3/4.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes con VIH que presentan falla virológica a tratamiento con terapia antirretroviral de primera línea con 2 análogos nucleósidos de transcriptasa reversa y un análogo no nucleósido, el rescate con un inhibidor de integrasa y un inhibidor de proteasa no es inferior al esquema de segunda línea clásicamente propuesto con 2 inhibidores nucleósidos más LPV/r, con tasas de respuesta esperadas de 80%.

Por lo anterior, se propone que los regímenes compuestos por lopinavir/ritonavir (o darunavir/ritonavir) más raltegravir, pudiera ser una alternativa al tratamiento de primera línea en nuestro medio cuando existe falla virológica a este último, con una respuesta esperada de >75%, manteniendo control virológico a largo plazo

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la tasa de respuesta virológica persistente en los pacientes que reciben diferentes esquemas de rescate antirretroviral, por falla a una primera terapia combinada, y cuyo médico recibió una asesoría por un comité de especialistas (Comité para el Uso Racional de los Antirretrovirales –CORESAR-)?

5. OBJETIVO GENERAL

- Medir la tasa de respuesta virológica persistente en los pacientes que reciben diferentes esquemas e rescate antirretroviral, por falla a una primera terapia combinada, y cuyo médico recibió una asesoría por un comité de especialistas (Comité para el Uso Racional de los Antirretrovirales –CORESAR)

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la tasa de respuesta virológica persistente entre los pacientes que reciben diferentes esquemas de rescate entirretroviral, por falla a una primera terapia combinada con un no-nucleósido.
- Analizar si determinados factores (fármacos que componen el tratamiento antirretroviral de primera línea, el tiempo en control con el mismo, tiempo en falla virológica y tipo de esquema de rescate) se asocian a pérdida de respuesta virológica en pacientes que reciben in esquema de rescate por falla a la primera línea de tratamiento.

6. HIPÓTESIS

La tasa de control viral satisfactorio persistente es semejante (mayor del 75%) entre los regímenes de rescate a una primera línea de 2 ITRAN más in inhibidor de la proteasa (lopinavir o darunavir

potenciados con ritonavir) y los rescates con lopinavir/ritonavir más un inhibidor de integrasa (raltegravir)

7. METODOLOGÍA

Fueron incluidos pacientes infectados con VIH-1 con falla virológica confirmada (medición de RNA VIH-1 (CV) en plasma >200 copias por mL, de manera repetida) después de 24 semanas o más de tratamiento de primera línea y bajo el cuidado de un médico que recibió recomendación de régimen de rescate por el CORESAR (Comité para el Uso Racional de los Antirretrovirales) y a quienes se les dio seguimiento luego del inicio de terapia antirretroviral de segunda línea (estudio de cohorte observacional). Los datos fueron obtenidos de un sistema de información en línea, de todos los individuos que recibieron atención a través del programa de Secretaría de Salud. La tasa de respuesta virológica se definió como la proporción de pacientes activos quienes, al final de la evaluación de seguimiento, tuvieron una carga viral confirmada <200 copias por mL. Hubo 178 pacientes elegibles. La evaluación de la respuesta virológica fue realizada por análisis por protocolo en 106 pacientes que cumplieron con el régimen recomendado y de quienes se recabó la información completa (media de seguimiento 23 meses (RIQ= 13-45 meses). El análisis de supervivencia por Kaplan-Meier y modelo de Riesgos proporcionales de Cox fueron hechos para estimar la incidencia acumulada y los factores de riesgo asociados a pérdida de la respuesta virológica.

8. RESULTADOS

Se analizaron un total de 106 pacientes de los cuales 90 (84.9%) fueron hombres y 16 (15.1% fueron mujeres) con una media de edad de 34 años (RIQ=27-44 años) y cuya media de años con infección por VIH documentada fue de 4 años (RIQ 2-7 años). Los pacientes contaban con una media de carga viral al diagnóstico, expresada en logaritmo (con base de 10) de 4.52 (RIQ= 3.84-5.39), una carga viral previo al inicio del esquema de rescate, en logaritmo, de 4.39 (RIQ= 3.66-4.85), y un nadir de células T-CD4 de 112.5 en promedio (RIQ= 43.5-239)

Se les dio un seguimiento promedio de 23 meses (RIQ= 13-45 meses) posterior al inicio del tratamiento de rescate recomendado por el CORESAR. El tiempo medio de duración con el primer esquema fue de 31 meses (RIQ=12-55 meses). El tiempo en falla virológica con el primer esquema fue de 7.87 meses (RIQ= 5.05-20.25). Las características de los pacientes analizados pueden verse en la tabla 1.

Se clasificó el esquema antirretroviral de primera línea de los 106 pacientes analizados, de acuerdo a los fármacos que componían el esquema. Se englobó en un grupo a los 78 (73.5%) pacientes cuyo esquema inicial estaba conformado por un eje de Inhibidores de transcriptasa reversa análogos nucleósidos (ITRAN) más un inhibidor no nucleósido (ITRNN) y en un segundo grupo a los 28 pacientes restantes (26.5%) cuyo esquema de tratamiento antirretroviral de primera línea incluía un eje de inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos más un inhibidor de proteasa.

Tabla 1. Características de los 106 pacientes analizados	
Edad (años): Media (RIQ)	34 (27-44.25)
Género (hombre): %	90%
Tiempo de diagnóstico de VIH (años): Media (RIQ)	4 (2-7)
Carga viral de VIH previo al inicio del régimen de primera línea (log): Media (RIQ)	4.52 (3.84-5.29)
Carga viral de VIH previo a régimen de rescate (log): Media (RIQ)	4.39 (3.66-4.85)
Nadir de conteo de células T-CD4 (células/ml) Media (RIQ)	112.5 (43.5-239)
Tiempo en control virológico bajo el régimen de primera línea (meses): Media (RIQ)	12.3 (4.97-36.2)
Tiempo en falla virológica (meses): Media (RIQ)	7.87 (5.05-20.25)

Tabla 1. Características de los pacientes analizados

Del primer grupo (esquema de primera línea con 2 ITRAN + un ITRNN), 21 pacientes (27%) recibieron un esquema de rescate con ITRAN + LPV/r, teniendo una tasa de respuesta virológica (TRV) de 90%; Dieciocho pacientes (23%) recibieron un esquema de rescate con 2 ITRAN + darunavir/r con una tasa de respuesta virológica del 100%. Diecinueve pacientes (24%) recibieron un rescate con LPV/r + raltegravir (RAL) (esquema sin ITRAN) en quienes la tasa de respuesta virológica fue del 100%. Once pacientes (14%) fueron tratados con 2 ITRAN + LPV/r + RAL como régimen de salvamento, obteniendo una tasa de respuesta virológica del 91%. El resto de los pacientes (12%), recibieron otros esquemas de rescate con una respuesta del 100%.

En el segundo grupo, aquellos con esquema de primera línea que incluía un IP, la mayoría de los pacientes, 11 (39%) fueron rescatados con un esquema compuesto por 2 ITRAN + ITNN + DRV/r, y quienes tuvieron un tasa de respuesta virológica del 82%. Un 25% de los pacientes en este grupo, recibieron 2 ITRAN + DRV/r como régimen de salvamento, con una respuesta del 86%. El 7% de los pacientes en este grupo recibió una combinación de DRV/r + RAL + ITRNN con o sin ITRAN con una TRV del 100%. El resto de los pacientes, un 29% recibieron diversas combinaciones de esquemas (ITRAN+LPV/r, ITRAN + LPV/r + RAL, ITRAN+DRV/r + RAL, ITRNN+DRV/r + RAL), logrando una respuesta virológica del 75%. Los resultados pueden observarse en la tabla 2.

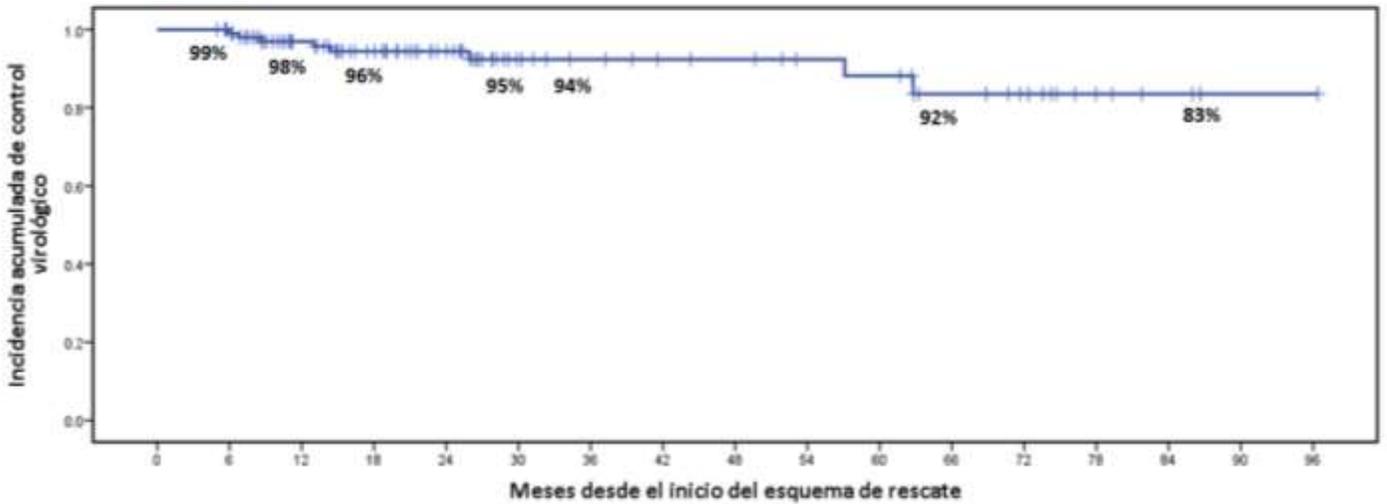
Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, encontrando que probabilidad condicionada de control virológico en un período de 96 semanas de seguimiento en todos los 106 pacientes que recibieron esquema de segunda línea fue del 83%, identificándose únicamente 8 eventos de falla (CV >200 copias/mL) independientemente del esquema utilizado. Se muestran los resultados en la Figura 1.

Tabla 2. Esquema de rescate recomendado y tasa de respuesta virológica de acuerdo al esquema de primera línea al que presentó falla. (Análisis por protocolo)

Esquema de primera línea	Esquema de rescate recomendado: N (%)			
ITRAN + ITRNN = 78	ITRAN + LPV/r: 21 (27%), TRV= 90% ITRNN + DRV/r: 18 (23%), TRV= 100%	LPV/r + RAL: 19 (24%), RVR= 100%	ITRAN + LPV/r + RAL: 11 (14%), TRV= 91%	Otros: 9 (12%), TRV= 100%
ITRAN + IP = 28	ITRAN + ITRNN + DRV/r: 11 (39%), TRV= 82%	ITRAN + DRV/r: 7 (25%), TRV= 86%	DRV/r + RAL + ITRNN +/- ITRAN: 2 (7%), TRV= 100%	Otros: 8 (29%), TRV= 75%

Tabla 2. Esquema de rescate recomendado y tasa de respuesta virológica de acuerdo al esquema de primera línea al que presentó falla. (Análisis por protocolo). ITRAN (Inhibidor de transcriptasa reversa análogo de nucleótido). ITRNN (Inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido). IP (inhibidor de proteasa). LPV/r (Lopinavir/ritonavir). DRV/r (Darunavir/ritonavir). RAL (Raltegravir). TRV (Tasa de respuesta virológica).

Probabilidad de control virológico en un periodo de 8 años de seguimiento en pacientes bajo tratamiento de segunda línea (8 eventos de falla). Curva de supervivencia K-M

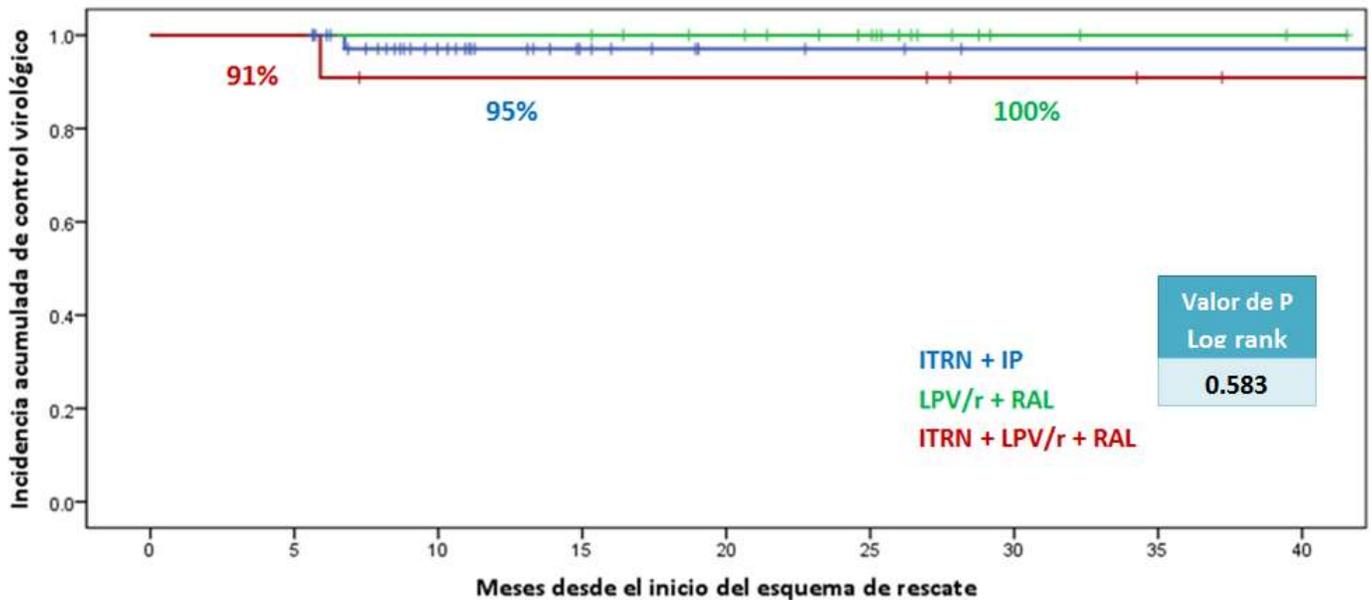


Meses	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Número de pacientes	101	94	88	82	76	70	64	58	52	46	40	34	28	22	16	10
Incidencia acumulada	99%	98%	96%	96%	95%	94%	94%	94%	94%	94%	92%	92%	92%	92%	83%	83%

Figura 1. Probabilidad de control virológico en un periodo de 8 años de seguimiento en pacientes bajo tratamiento de segunda línea.

Al comparar los diversos esquemas de tratamiento de segunda línea utilizados, la probabilidad de control virológico fue superior al 90% con los 3 regímenes utilizados, sin diferencia estadísticamente significativa con un valor de P de 0.583, en el grupo de pacientes que presentaron falla virológica a un primer esquema con ITRNN.

Probabilidad de control virológico en un periodo de 40 meses de seguimiento en pacientes bajo tratamiento de segunda línea con falla a un ITRNN. Comparación entre esquemas de tratamiento . Curva de supervivencia K-M



Meses	5	10	15	20	25	30	35	40
ITRnt + IP (N=39)	34 (100%)	29 (95%)	24 (95%)	19 (95%)	14 (95%)	9 (95%)	4 (95%)	3 (95%)
LPV/r + RAL (N=19)	18 (100%)	18 (100%)	18 (100%)	15 (100%)	11 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	2 (100%)
ITRnt + LPV/r + RAL (N=11)	10 (91%)	9 (91%)	9 (91%)	9 (91%)	9 (91%)	7 (91%)	6 (91%)	5 (91%)

Figura 2. Comparación de esquemas de tratamiento y probabilidad de control virológico en un periodo de 40 meses de seguimiento en pacientes bajo tratamiento de segunda línea, con falla a un ITRNN.

Al realizar el análisis univariado, se encontró que los factores asociados a pérdida de control virológico, con una $P < 0.1$, la edad, el nadir de conteo de células CD4 menor a 112.5 cel/mL y el tiempo en control virológico bajo el régimen de primera línea mayor de 12.3 meses, por lo que estas características se integraron en el análisis multivariado, en el que prevalecieron los dos primeros factores con una $P < 0.1$ como factores de riesgo para pérdida de control virológico. Los resultados se muestran en las tablas 3 y 4

Tabla 3. Análisis univariado (Regresión de Cox) de factores de riesgo para pérdida de respuesta virológica en 106 pacientes		
Factor de riesgo	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de P
Edad (años)	8.58 (1.04-70.5)	0.04
Género (femenino)	0.55 (0.11-2.7)	0.46
Tiempo de infección (>4 años)	1.11 (0.96-1.2)	0.14
Nadir de conteo de células T-CD4 (<112.5 células/mL)	0.1 (0.013-0.85)	0.03
Carga viral de VIH previo a régimen de rescate (log) (>4.39 log)	0.54 (0.13-2.28)	0.40
Tiempo en control virológico bajo el régimen de primera línea (>12.3 meses)	4.59 (0.9-23.3)	0.06
Tiempo en falla virológica (>7.87 meses)	1.77 (0.42-7.47)	0.43
Esquema de segunda línea recomendado (para pacientes con falla a esquema con ITRNN):		
ITRnt + IP +/- RAL	1	
LPV/r + RAL	1.065 (0.89-1.2)	0.46
Esquema de segunda línea recomendado (para pacientes con falla a esquema con IP):		
>3 clases de ARV	1	
ITRnt + IP	0.91 (0.77-1.08)	0.32

Tabla 3. Análisis univariado (Regresión de Cox) de factores de riesgo para pérdida de respuesta virológica en 106 pacientes.

Tabla 4. Análisis multivariado de factores de riesgo para pérdida de respuesta virológica en pacientes con falla a un régimen con ITRNN		
Factor de riesgo	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de P
ITRnt + IP +/- RAL	1	
LPV/r + RAL	1.05 (0.87-1.25)	0.59
Edad (años)	8.12 (0.97-67.9)	0.05
Nadir de conteo de células T-CD4 (<112.5 células/mL)	0.13 (0.01-1.2)	0.07
Tiempo en control virológico bajo el régimen de primera línea (>12.3 meses)	1.87 (0.33-10.6)	0.47

Tabla 4. Análisis multivariado (Regresión de Cox) de factores de riesgo para pérdida de respuesta virológica en 106 pacientes

9. DISCUSIÓN

Este estudio muestra que se pueden lograr altas tasas de control virológico duradero a largo plazo siguiendo un esquema de rescate basado en evidencia recomendado por un comité estructurado y centralizado.

Además se muestra que los esquemas comparados, tanto aquel compuesto por ITRAN + IP, LPV/r + RAL e ITRAN + LPV/r + RAL proveen eficacia virológica alta con más del 90% de los pacientes analizados con cargas virales de VIH <200 copias/mL a la semana 40 de seguimiento. Nuestro análisis primario mostró que los esquemas con raltegravir fueron no inferiores a aquellos con base

en ITRAN; tampoco fueron superiores aunque si mostraron tendencia a obtener un mayor número de pacientes en control.

La supresión virológica en el grupo con esquema de rescate que incluye ITRAN fue muy buena, considerando la alta prevalencia de resistencias a este grupo de fármacos, debido a que los pacientes ya lo habían recibido en el esquema de primera línea al que fallaron. Sin embargo, de manera general, la tasa de respuesta virológica no se vio comprometida por ello y no se incrementó con un mayor número de ITRAN en el esquema. Algunos autores han propuesto que la resistencia que surge durante la terapia de primera línea pudiera hacer al virus hipersusceptible a los IP y esto pudiera explicar en parte la respuesta favorable, a pesar de la resistencia ampliamente extendida a ITRAN, así como en el grupo que incluye raltegravir con LPV/r. La hipersusceptibilidad fenotípica a LPV/r y otros IP ha sido descrita con una capacidad de replicación reducida en algunas cepas.

Los resultados confirman que tanto DRV como LPV potenciados con ritonavir, proporcionan una terapia de segunda línea con eficacia substancial. Además se muestran hallazgos similares en cuanto a tasa de respuesta, que otros estudios como el SECOND-LINE en países de ingresos altos y medios en donde la respuesta virológica de LPV/r y raltegravir fue no inferior a esquemas con ITRAN y LPV/r con 82 y 75% de los pacientes manteniendo cargas virales <200 copias/mL a 48 y 96 semanas de seguimiento respectivamente. Además del estudio EARNEST el cual fue realizado en países de bajos ingresos del África subsahariana y utilizó un desenlace compuesto, para el cual 88% de los pacientes en ambos grupos tuvieron CV <400 copias/mL a las 96 semanas. En ambos estudios se encontró una resistencia significativa a ITRAN sin embargo el grupo de raltegravir fue no inferior al grupo de ITRAN. Nuestro estudio fue realizado en pacientes de la República Mexicana, un país de ingreso medio alto, obteniendo resultados similares con tasas de respuesta aceptables en pacientes con falla virológica a un régimen de primera línea independientemente de los fármacos que componían a este último.

Entre los factores de riesgo que se asociaron a pérdida de la respuesta virológica en el análisis univariado fueron la edad, el nadir de CD4 <112.5 cel/mL y el tiempo en control virológico con el esquema de primera línea. Sin embargo llama la atención que el cociente de riesgo para el nadir de CD4 <112.5 cel/m sea menor a 1.

Los factores en el análisis multivariado que persistieron como significativos, fueron la edad y el nadir de CD4 <112.5 cel/mL.

Se debe resaltar que la muestra de pacientes analizados es pequeña, por lo que algunos resultados pueden sobrestimarse, además no se evaluaron otros aspectos como la adherencia al tratamiento que pudiera ser un factor contribuyente para los pacientes que presentaron falla, así como los efectos adversos de los regímenes propuestos, como en otros estudios en donde se ha evaluado sobre todo el control metabólico. Aún se debe investigar si los pacientes que no contaban con genotipo respondieron de igual manera a los regímenes de tratamiento, o si las mutaciones presentes en los genotipos de pacientes que contaban con uno, influyen en las tasas de respuesta entre los regímenes de tratamiento.

La comparación de la respuesta viral entre los diferentes esquemas de segunda línea deben ser interpretados con precaución ya que los resultados fueron obtenidos mediante un estudio observacional.

10. CONCLUSIONES

Se pueden lograr altas tasas de control virológico, que se mantiene durante el seguimiento a largo plazo, en pacientes que han fallado a tratamiento antirretroviral de primera línea y en quienes se administra un régimen de segunda línea compuesto por LPV/r + RAL, recomendado por un comité de expertos capacitados; siendo este esquema no inferior a los esquemas de rescate compuestos por ITRAN + IP

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Gary Maartens, Connie Celum, Sharon R Lewin. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 2014; 384: 258–71
2. Goonetilleke N, Liu MK, Salazar-Gonzalez JF, et al, and the CHAVI Clinical Core B. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med* 2009; 206: 1253–72.
3. Maria Mercedes Santoro, Carlo Federico Perno. CF HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications. ISRN Microbiology Volume 2013
4. Nicole R. Klatt, Nicolas Chomont, et al. Immune activation and HIV persistence: Implications for curative approaches to HIV infection *Immunol Rev.* 2013 July ; 254(1): 326–342.
5. SUIVE/DGE/SS. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA. Registro Nacional de Casos de SIDA. Actualización al cierre de 2017
6. Alejandro Afani S., Ana M. Gallardo O. Resistencia a la terapia antirretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (5): 461-469
7. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
8. Global action plan on HIV drug resistance 2017–2021. Geneva: World Health Organization; 2017.
9. Michele W. Tang, Robert W. Shafer. HIV-1 Antiretroviral Resistance. Scientific Principles and Clinical Applications. *Drugs* 2012; 72 (9): e1-e25
10. Joyce Jones, Barbara S. Taylor, Hong-Van Tieu, Timothy J. Wilkin. CROI 2017: Advances in Antiretroviral Therapy. Volume 25 Issue 2 May/June 2017
11. Mark A Boyd, Cecilia L Moore, Jean-Michel Molina. Baseline HIV-1 resistance, virological outcomes, and emergent resistance in the SECOND-LINE trial: an exploratory analysis. *Lancet HIV* 2015; 2: e42–51

12. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. 2017
13. JR Santos , A Cozzi-Lepri, A Phillips. Long-term effectiveness of recommended boosted protease inhibitor-based antiretroviral therapy in Europe. 2018 British HIV Association
14. *Torsak Bunupuradah, Ploenchan Chetchotisakd, Jintanat Ananworanich.* A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: the HIV STAR study. *Antiviral Therapy* 2012; 17:1351-1361
15. *Alberto M La Rosa, Linda J Harrison, Babafemi Taiwo, et al.* Raltegravir in second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings (SELECT): a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet HIV* 2016
16. *Janaki Amin, Mark A Boyd, Nagalingeswaran Kumarasamy, Cecilia L Moore, Marcelo H Losso, Chidi A Nwizu, et al.* Raltegravir Non-Inferior to Nucleoside Based Regimens in SECOND-LINE Therapy with Lopinavir/Ritonavir over 96 Weeks: A Randomized Open Label Study for the Treatment Of HIV-1 Infection. *PLoS ONE* 10(2): e0118228. (2015)
17. *SECOND-LINE Study Group.* Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomized, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2013; 381: 2091–99
18. *Alfonso C. Hernández-Romieu, Carlos del Rio, Juan Eugenio Hernández-Ávila.* CD4 Counts at Entry to HIV Care in Mexico for Patients under the “Universal Antiretroviral Treatment Program for the Uninsured Population” 2007–2014 *PLoS ONE* 11(3): e0152444. doi:10.1371/journal.pone.0152444 (2016)
19. *Juan J. Calva, Juan Sierra-Madero, Luis E. Soto-Ramírez, Pedro Aguilar-Salinas.* The Successful Application of a National Peer Advisory Committee for Physicians Who Provide Salvage Regimens to Heavily Antiretroviral- Experienced Patients in Mexican Human Immunodeficiency Virus Clinics. *Open Forum Infect Dis.* 2014 Sep; 1(2): ofu081.
20. *Juan J. Calva, Silvana Larrea, Marco A. Tapia-Maltos, et. al.* The Decline in HIV-1 Drug Resistance in Heavily Antiretroviral-Experienced Patients Is Associated with Optimized Prescriptions in a Treatment Roll-Out Program in Mexico. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017 Jul;33(7):675-680.