



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**Experiencia con esquemas de segunda línea de tratamiento
antirretroviral después de falla virológica al primer esquema.**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA
INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DR. OSCAR ALEJANDRO FERNÁNDEZ GARCÍA

TUTOR

DR. JUAN GERARDO SIERRA MADERO

CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

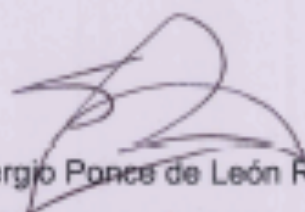
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

**Experiencia con esquemas de segunda línea de tratamiento
antirretroviral después de falla virológica al primer esquema.**

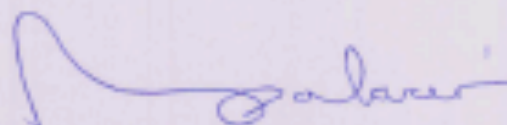


Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



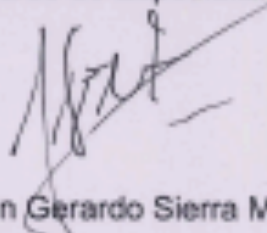
INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Guillermo M. Ruiz-Palacios y Santos
Departamento de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

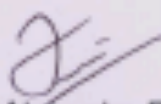
Profesor Titular del Curso de Especialización en Infectología



Dr. Juan Gerardo Sierra Madero
Jefe de la Clínica de Inmunoinfectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

TUTOR DE TESIS



Dr. Oscar Alejandro Fernández García
Residente de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

SUSTENTANTE

Índice

Introducción.....	Página 5
Antecedentes y planteamiento del problema.....	Página 8
Justificación, hipótesis y objetivos.....	Página 9
Metodología.....	Página 9
Análisis estadístico.....	Página 11
Resultados.....	Página 12
Discusión.....	Página 15
Conclusiones.....	Página 17
Referencias.....	Página 18

Introducción

Las indicaciones de inicio de tratamiento antirretroviral han ido cambiando a lo largo del tiempo. Con anterioridad se recomendaba el inicio de tratamiento en casos de infección aguda, infección avanzada, embarazo, coinfección por virus de hepatitis o nefropatía por VIH. Actualmente se recomienda el inicio de tratamiento de forma temprana independientemente del conteo de linfocitos T CD4+ o la presencia de infecciones oportunistas.

El estudio START aleatorizó a pacientes a inicio de terapia antirretroviral cuando el conteo de linfocitos T CD4+ se encontraba >500 células/ml (grupo de inicio inmediato) o hasta que disminuía a <350 células/ml (grupo de inicio diferido). El estudio encontró un menor riesgo de eventos definitorios y no definitorios de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el grupo de tratamiento inmediato.¹ El estudio TEMPRANO aleatorizó pacientes a inicio temprano de antirretrovirales o a inicio basado en las guías vigentes. Este estudio también documentó un menor riesgo de eventos definitorios y no definitorios de SIDA en el grupo de inicio inmediato de tratamiento, incluso en el subgrupo de pacientes con linfocitos T CD4+ >500 células/ml al momento de inicio de tratamiento.²

Las guías vigentes recomiendan el inicio temprano de tratamiento antirretroviral. Actualmente los esquemas recomendados por las guías del departamento de salud y servicios humanos de Estados Unidos (HHS) son aquellos basados en la combinación de 2 inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósido (ITRAN's) y 1 inhibidor de integrasa (II).⁴ En México las guías de CENSIDA también recomiendan el inicio temprano de tratamiento antirretroviral y establecen como preferentes los esquemas basados en 2 ITRAN's con 1 II. Como esquemas alternos proponen aquellos basados en inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN's) o elvitegravir/cobicistat.⁵

Pese a la alta eficacia de los esquemas de tratamiento inicial que se han recomendado desde hace más de una década es esperable que un pequeño porcentaje de los usuarios presente falla virológica. Esto se debe a varias razones, la primera causa de falla terapéutica es la mala adherencia. Además, la resistencia transmitida puede ser otro condicionante de falla virológica. En 2017 se reportó un estudio de búsqueda de resistencia transmitida en pacientes que iniciaron su primer esquema de tratamiento antirretroviral. La muestra se obtuvo de 25 clínicas de la secretaría de salud distribuidas por el territorio nacional. Se encontraron mutaciones de resistencia en 14% de los participantes. En 10% de la población estudiada las mutaciones encontradas conferían resistencia hacia inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos. En 5 % de la población se encontraron mutaciones de resistencia para inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósido. Las mutaciones contra inhibidores de proteasa se encontraron en 3% de los sujetos estudiados. El porcentaje de personas con resistencia a la combinación de tenofovir/emtricitabina/efavirenz fue de 8.7%. Solamente 40% de los pacientes con mutaciones hacia inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos alcanzaron

una carga viral <50 copias/ml. En comparación, el porcentaje de pacientes sin mutaciones de resistencia que alcanzó esta meta fue de 76%.⁶

En una cohorte española se documentó un cambio en el primer esquema de tratamiento en el 15.3% de los pacientes a las 24 semanas. Los esquemas más propensos a ser cambiados eran aquellos basados en inhibidor de proteasa o efavirenz. En la mayoría de los casos el cambio estuvo motivado por efectos adversos o simplificación. Solamente 1.2% de los pacientes fueron cambiados de tratamiento a causa de falla virológica.³

Antes del 2019 el esquema más utilizado para inicio de tratamiento en México era la combinación de tenofovir, emtricitabina y efavirenz. A partir de 2019 se utilizan los esquemas basados en inhibidores de integrasa. En 2018 se publicó un estudio que evaluó la durabilidad de los esquemas basados en efavirenz o inhibidores de proteasa en América latina. En dicho estudio se documentó que 32% de los pacientes que iniciaron tratamiento con esquemas basados en efavirenz no continuaban con el mismo esquema a los 10 años. Para esquemas basados en inhibidores de proteasa esta cifra ascendió a 44%. En el grupo de pacientes en tratamiento con efavirenz 14% presentó falla virológica como causa de modificación del esquema comparado con 20% del grupo de inhibidores de proteasa. En general, era menos probable que un paciente se mantuviera en un esquema basado en inhibidores de proteasa que en un esquema basado en efavirenz.⁷

Cuando un paciente presenta falla virológica a un primer esquema de tratamiento es necesario instituir esquemas de segunda línea. En este escenario es recomendable realizar estudios de genotipo para poder guiar la selección de medicamentos.⁴ Los esquemas más utilizados son aquellos que incluyen inhibidores de proteasa. Para pacientes que no han recibido inhibidores de integrasa el uso de esquemas basados en dolutegravir o la combinación de raltegravir con lopinavir potenciado son posibilidades a considerar.^{4, 5}

El estudio SECOND LINE aleatorizó pacientes en falla virológica a un primer esquema basado en 2 ITRAN's y 1 ITRNN a recibir lopinavir potenciado asociado a 2 ITRAN's o la combinación de lopinavir potenciado con raltegravir. Noventa y siete por ciento de los pacientes en este estudio tenían mutaciones a ITRAN's o ITRNN's. La combinación de ITRAN's más utilizada en el estudio fue tenofovir con lamivudina o emtricitabina. A las 48 semanas 81% de los pacientes en el grupo control (lopinavir potenciado + ITRAN's) logró una carga viral <200 copias/ml. En el grupo de lopinavir/ritonavir combinado con raltegravir la supresión viral ocurrió en el 83% de los pacientes a las 48 semanas.⁸

En el estudio EARNEST se asignó a pacientes en falla a un primer esquema de tratamiento a tratamiento a monoterapia con lopinavir potenciado, lopinavir potenciado con raltegravir y lopinavir potenciado con 2 ITRAN's. El estudio demostró que la monoterapia es inferior a las otras modalidades de tratamiento. A las 144 semanas 78% de los pacientes presentaban una carga viral <400 copias/ml en el brazo de monoterapia, en el brazo de tratamiento con lopinavir potenciado

combinado con raltegravir 81% presentaron control virológico y en el brazo de lopinavir potenciado combinado con 2 ITRAN's el porcentaje de pacientes con control virológico fue de 86%.¹⁰ Este estudio es de suma importancia ya que evidenció la solidez de un esquema de lopinavir potenciado combinado con 2 ITRAN's. Este esquema es eficaz aún en presencia de mutaciones de resistencia a ITRAN's. Es muy interesante el hecho de que 88% de los pacientes que tuvieron un esquema en el que teóricamente no había actividad de ITRAN's lograron control virológico.¹¹ Por esta razón, los esquemas basados en inhibidor de proteasa potenciado combinado con 2 ITRAN's son la primera recomendación para tratamiento de segunda línea. Además, la evidencia demuestra que no es estrictamente necesario contar con el resultado de un estudio de genotipo viral para poder usar este esquema.

El estudio DAWNING comparó tratamiento de segunda línea con inhibidores de integrasa (2 ITRAN's y dolutegravir) contra el esquema tradicional de lopinavir potenciado combinado con 2 ITRAN's en pacientes con falla virológica a un esquema basado en 2 ITRAN's y 1 ITRNN. En el grupo de tratamiento con dolutegravir 84% de los pacientes lograron una carga viral indetectable comparado con 70% del grupo con lopinavir/ritonavir. A diferencia del estudio EARNEST, en este estudio todos los pacientes debían tener al menos un ITRAN completamente activo en su esquema de tratamiento. En este escenario dolutegravir fue superior al inhibidor de proteasa.¹²

Hay menos evidencia en cuanto a la durabilidad de los esquemas de segunda línea. El uso de dolutegravir en esquemas de segunda línea es muy reciente por lo que no se ha generado evidencia amplia de su durabilidad. Hay algunos estudios observacionales que exploran la durabilidad de esquema de segunda línea basados en inhibidores de proteasa. En un estudio realizado en Nigeria solamente 57% de los pacientes continuaban vivos, en tratamiento o con supresión virológica.¹³ Un metanálisis de estudios realizados en África subsahariana determinó que a las 48 semanas 69.3% de los pacientes mantuvieron supresión virológica con un esquema de segunda línea basado en un inhibidor de proteasa asociado a 2 ITRAN's. A las 96 semanas esta cifra fue de 61%. En este metanálisis también se documentó que los pacientes con presencia de mutaciones de resistencia a ITRAN's tienen mayor probabilidad de alcanzar la supresión virológica usando un esquema basado en inhibidores de proteasa que aquellos que no tienen mutaciones de resistencia. La probable explicación de este fenómeno puede deberse a que aquellos pacientes sin mutaciones de resistencia probablemente presentan falla virológica por cuestiones de dificultad de adherencia. En este estudio 17% de los pacientes con falla al esquema de segunda línea presentaron mutaciones de resistencia contra inhibidores de proteasa.¹⁴

Recientemente se ha generado evidencia observacional que sugiere que la combinación de darunavir potenciado y dolutegravir es útil.⁹ Aún no hay estudios aleatorizados grandes que avalen esta combinación. Debido a la reciente disponibilidad de estos fármacos, esta combinación o el uso de estos fármacos en esquemas de segunda línea se ha vuelto más frecuente.

Por último, es importante mencionar que la optimización de tratamiento a esquemas basados en bicitegravir o dolutegravir en el contexto de supresión virológica es una estrategia factible. Esto permite simplificar esquemas de segunda línea basados en inhibidor de proteasa a un esquema basado en la coformulación de bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, incluso en el contexto de mutaciones de resistencia contra ITRAN's. El estudio GS-US-380-4030 aleatorizó pacientes con supresión virológica a recibir un bicitegravir o dolutegravir combinados con emtricitabina y tenofovir alafenamida. Se realizó búsqueda de mutaciones de resistencia a ITRAN's mediante revisión del historial del paciente y/o secuenciación de DNA proviral en una muestra de sangre basal. El objetivo primario del estudio fue determinar la proporción de pacientes con CV >50 copias/ml en cada brazo del estudio. Se utilizó un rango de no inferioridad de 4%. El estudio demostró la no inferioridad del esquema basado en bicitegravir comparado contra el esquema basado en dolutegravir. 0.4 vs. 1.1 % de los pacientes desarrollaron carga viral detectable en los respectivos brazos del estudio (IC -2.8 a 1.0%). Los resultados fueron similares en el grupo de pacientes portadores de mutaciones de resistencia a ITRAN's, incluyendo M184V/I.¹⁵

En México no tenemos información acerca del comportamiento de los esquemas de segunda línea. Desconocemos la proporción de usuarios con los diferentes esquemas propuestos como tratamiento de segunda línea. Tampoco conocemos la durabilidad de los diferentes esquemas en nuestra población.

Antecedentes:

En México las guías de CENSIDA recomiendan el uso de esquemas basados en inhibidores de proteasa potenciados para pacientes que fallan a una primera línea de tratamiento antirretroviral. También sugieren el uso de esquemas con inhibidores de integrasa cuando se cuenta con genotipo viral. En caso de contar con al menos un ITRAN activo recomiendan el uso de dolutegravir asociado a tenofovir y emtricitabina. El uso de esquemas con inhibidores de proteasa está recomendado cuando no se tienen resultados de genotipo viral, cuando no hay ITRAN's activos o cuando el paciente presentó falla a un primer esquema con inhibidores de integrasa. En caso de no contar con ningún ITRAN activo también recomiendan el uso de lopinavir/ritonavir con raltegravir. Los inhibidores de proteasa recomendados por las guías mexicanas son darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat y lopinavir/ritonavir. La dosis de darunavir recomendada por las guías es de 800 mg/día.⁵

Planteamiento del problema:

Se desconoce la proporción de los diferentes esquemas de tratamiento antirretroviral de segunda línea en población mexicana. Las guías se han actualizado constantemente y periódicamente se ha contado con medicamentos nuevos. Tampoco se ha evaluado la durabilidad de los diferentes esquemas de tratamiento de segunda línea en población mexicana.

Justificación:

Conocer la proporción y desempeño de los diferentes esquemas de segunda línea en el instituto es importante. Esta información puede ayudar a decidir que esquema implementar ante el escenario de falla a un primer esquema de tratamiento en nuestra población.

Hipótesis:

Hipótesis: Los esquemas de segunda línea basados en inhibidores de proteasa potenciados o inhibidores de integrasa alcanzan control virológico (carga viral <200 copias/ml) en más del 70% la población del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que vive con VIH y presenta falla virológica al primer esquema de tratamiento.

Objetivos:

Objetivo principal:

Estimar la durabilidad (ausencia de falla virológica, toxicidad, pérdida de seguimiento o muerte) de los esquemas de tratamiento antirretroviral de segunda línea, entre 2010 y 2019, en los pacientes de la clínica de inmunoinfectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Objetivos exploratorios:

- Documentar cuales son los esquemas de tratamiento antirretroviral de segunda línea más usados.
- Conocer la proporción de pacientes con esquemas de segunda línea que pudieron ser simplificados a un esquema de bictegravir/emtricitabina y tenofovir alafenamida.
- Conocer cuantos pacientes podrían simplificar a un esquema de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Metodología:

Se trata de un estudio de cohorte observacional retrospectivo, para evaluar la efectividad de los tratamientos antirretrovirales de segunda línea usados en el instituto. Los esquemas antirretrovirales de primera y segunda línea a los que se encuentran los sujetos participantes en el estudio fueron seleccionados libremente por los médicos tratantes. El desenlace principal de interés fue evaluar la durabilidad de estos esquemas. El análisis implicó determinar proporción de pacientes que alcanzaron la indetectabilidad a las 48 semanas de haber iniciado un

esquema de segunda línea posterior a falla del primer esquema de tratamiento antirretroviral. La población de estudio son los pacientes del INCMNSZ que viven con VIH, presentaron falla virológica al primer esquema y posteriormente iniciaron un esquema antirretroviral de segunda línea. Los pacientes fueron seleccionados mediante una revisión de la base de datos de la clínica de inmunoinfectología del instituto.

El período de estudio comprendió del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2019. La información pertinente a las características demográficas, cargas virales de VIH y conteo de linfocitos T CD4 de los pacientes fue obtenida mediante la revisión del expediente clínico.

Las variables a seguir fueron las siguientes:

- Identificadores: Número de expediente institucional.
- Sociodemográficos: Edad/fecha de nacimiento y género asignado al nacer.
- Carga viral y conteo de linfocitos T CD4+ basales.
- Carga viral y conteo de CD4's al momento de falla virológica al primer esquema de tratamiento.
- Determinación de genotipo basal.
- Mutaciones detectadas en genotipo basal.
- Fecha de inicio de tratamiento antirretroviral de primera línea.
- Fecha de cambio a tratamiento antirretroviral de segunda línea.
- Determinación de genotipo para cambio a segunda línea.
- Mutaciones detectadas en genotipo al momento de la falla virológica al esquema de primera línea.
- Esquema de segunda línea implementado.
- Estatus en segunda línea: Falla virológica, control virológico con mismo esquema o cambio de esquema por optimización, toxicidad y otras causas.
- Tiempo a cambio de esquema de segunda línea.
- Último esquema de tratamiento del paciente.

Durante el período del estudio las cargas virales de VIH fueron medidas mediante diferentes plataformas comerciales. Se consideró como indetectable a aquel paciente que tuviera una carga viral <40 copias/ml.

El genotipo viral se determinó con la plataforma ViroSeq HIV-1 System de la compañía Abbott y reporta mutaciones encontradas en los genes de transcriptasa reversa y proteasa en al menos 20% de las secuencias circulantes.

Definiciones:

Fin o falla de esquema de segunda línea: Documentación de falla virológica, cambio de esquema por toxicidad/intolerancia, muerte o pérdida de seguimiento.

Falla virológica: Carga viral ≥ 200 copias/ml a los 6 meses de haber iniciado el esquema de segunda línea, 2 determinaciones consecutivas de carga viral ≥ 200 copias/ml en pacientes previamente suprimidos, 1 determinación de carga viral ≥ 1000 copias/ml en pacientes previamente suprimidos.

Pérdida de seguimiento: Ausencia de atención en el instituto por un año.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años viviendo con VIH que cuenten con expediente en el INCMNSZ.
- Historia de falla virológica documentada a algún esquema de tratamiento antirretroviral de primera línea con 2 ITRAN's + 1 ITRNN, 2 ITRAN's + 1 II, 2 ITRAN's + 1 IP.
- Cambio a uno de los siguientes esquemas posterior a la documentación de falla virológica:
- Dos inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos combinados con 1 inhibidor de proteasa reforzado.
- Dos inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos combinados con 1 inhibidor de integrasa.
- Un inhibidor de proteasa reforzado combinado con un 1 inhibidor de integrasa.
- Otros esquemas que pueden incluir fármacos contra CCR5, gp120 o inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos.

Criterios de exclusión:

- Usuarios crónicos intermitentes: Reiniciadores de tratamiento.
- Pacientes con segundo esquema a base de IP en los que NO es posible documentar falla virológica a un primer esquema con ITRNN's o II's (por ejemplo, pacientes con uso previo irregular de ITRNN's en los que se decide iniciar nuevamente esquema con IP reforzado).
- Incapacidad para demostrar falla a primera línea de tratamiento.
- Pacientes sin expediente.

Análisis estadístico:

Se creó una base de datos en el programa Microsoft Excel, los análisis estadísticos se realizaron en el software STATA versión 14.1. Se calcularon las medianas de las diversas variables continuas, las variables categóricas fueron expresadas como porcentajes. Las comparaciones entre variables categóricas se hicieron mediante regresión logística para obtener razones de momios. Para la comparación de variables continuas se utilizó la prueba de Wilcoxon. Se consideró como significativo un valor $p \leq 0.05$.

Resultados:

Se encontraron 49 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 36 años, 44 personas (89%) fueron hombres. La mediana de linfocitos T-CD4 al diagnóstico de infección por VIH fue de 141 células/ml, la mediana de carga viral al diagnóstico fue de 100,000 copias/ml. Se realizó genotipo antes del inicio de primera línea de tratamiento en solamente 3 pacientes y no se encontraron mutaciones de resistencia.

En cuanto a esquemas de primera línea, el tercer agente más utilizado fue el efavirenz (45 pacientes, 92%) y el “backbone” de ITRAN’s más utilizado fue la combinación de tenofovir y emtricitabina (44 pacientes, 90%).

La **tabla 1** muestra las características basales de los pacientes incluidos.

Característica	Valor, N=49
Edad	36 años (21-58)
Sexo masculino	44 (90%)
CD4's al diagnóstico	141 células/ml (4-764)
CD4's al momento de inclusión	237 células/ml (2-1779)
Carga viral al diagnóstico	100000 copias/ml (122-3371250)
Carga viral al momento de inclusión	9411 copias/ml (444-539033)
Efavirenz en esquema de primera línea	45 (92%)
Nevirapina en esquema de primera línea	1 (2%)
Inhibidor de proteasa en esquema de primera línea	2 (4%)
Inhibidor de integrasa en esquema de primera línea	1 (2%)
Tenofovir/emtricitabina en esquema de primera línea	44 (90%)
Abacavir lamivudina en esquema de primera línea	5(10%)

Tabla 1, características de los pacientes incluidos, las variables continuas están expresadas en forma de mediana.

Al momento de falla al primer esquema la mediana de carga viral de VIH fue de 9411 copias/ml y la mediana de linfocitos T-CD4 fue de 237 células/ml. Se realizó genotipo viral para transcriptasa reversa y proteasa en 30 pacientes (61.2%). La mutación de resistencia contra ITRAN’s más común fue M184V/I (14 pacientes, 46%), seguida de L74V (4 pacientes, 13%) y K65R (3 pacientes, 10%). Se

encontraron mutaciones contra análogos timidínicos (TAM) en 6 pacientes (20%). En cuanto a mutaciones de resistencia contra ITRNN's la mutación más comúnmente encontrada fue K103N (10 pacientes, 33%) seguida de mutaciones Y188L (6 pacientes, 20%) y K101E/P (4 pacientes, 13%). No se encontraron mutaciones de resistencia contra inhibidores de proteasa.

Se utilizaron esquemas de segunda basados en inhibidores de proteasa potenciados en 48 de los 49 pacientes. El inhibidor de proteasa potenciado más utilizado fue lopinavir (25 pacientes, 51%), seguido de darunavir (12 pacientes, 24%) y atazanavir (11 pacientes, 22%). La combinación de ITRAN's más frecuentemente utilizada fue tenofovir/emtricitabina (43 pacientes, 87%). En 18 pacientes (36%) se adicionó zidovudina como tercer ITRAN. Solamente 2 pacientes utilizaron un esquema dual de lopinavir potenciado y raltegravir. Cuatro pacientes (8%) recibieron raltegravir asociado a inhibidor de proteasa e ITRAN's. A un paciente se le adicionó zidovudina a su esquema de efavirenz/tenofovir/emtricitabina . La **tabla 2** muestra la distribución de los esquemas de segunda línea.

Fármaco	Valor, N=49
Lopinavir/r + 2 ITRAN's	23 (46%)
Lopinavir/r + Raltegravir	2 (4%)
Darunavir/r + 2 ITRAN's	9 (18%)
Darunavir/c + 2 ITRAN's	2 (4%)
Darunavir/r + Raltegravir	1 (2%)
Atazanavir/r + 2 ITRAN's	11 (22%)
Efavirenz + 3 ITRAN's	1 (2%)
Raltegravir adicional a un esquema con IP e ITRAN's	4 (8%)
Zidovudina en un esquema con al menos 1 o 2 otros ITRAN's	18 (36%)

Tabla 2, fármacos implementados en los esquemas de segunda línea.

Veintidós pacientes (45%) descontinuaron el esquema de segunda línea con base en la definición compuesta de fin o falla del esquema. Tres pacientes presentaron falla virológica. Once pacientes descontinuaron su esquema de segunda línea debido a toxicidad. La pérdida de seguimiento fue motivo de discontinuación en 5 pacientes (22%). Se documentó el fallecimiento de 3 pacientes (13%).

Se hizo un análisis para ver si alguno de los componentes del esquema de segunda línea presentaba asociación con el desarrollo de toxicidad. Se exploraron los 3 inhibidores de proteasa utilizados y también el uso de zidovudina. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de toxicidad y el uso de algún inhibidor de proteasa en específico (LPV, RM 1.9, IC 0.48-7.7, p=0.34; ATV, RM 1.4, IC 0.3-6.5, p=0.43; y DRV, RM 0.24, IC 0.02-2.1, p=0.2). El uso de zidovudina sí tuvo una asociación estadísticamente significativa con suspensión del esquema por toxicidad (RM 4.19, IC 1.04-17.6, p=0.043).

Desenlace del esquema de segunda línea.	Valor N=49
Falla virológica al esquema de segunda línea.	3 (6%)
Descontinuación por toxicidad	11 (22%)
Pérdida de seguimiento.	5 (10%)
Muerte.	3 (6%)
Optimización de esquema.	23 (46%)
Persisten con mismo esquema.	3 (6%)
Cambio por interacción medicamentosa	1 (2%)

Tabla 3, Desenlace de los esquemas de segunda línea implementados.

En lo que a control virológico respecta, 44 pacientes tuvieron una determinación de carga viral a las 48 semanas de iniciado el esquema de segunda línea. Se documentó carga viral indetectable en 27 pacientes (61%). Se realizó un análisis para determinar si existe asociación entre los diferentes fármacos y esta meta terapéutica. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los 3 inhibidores de proteasa potenciados (LPV, RM 0.48, IC 0.14-1.65, $p=0.24$; ATV, RM 1.96, IC 0.4-8.6, $p=0.37$; DRV, RM 1.96, IC 0.4-8.7, $p=0.37$) o la zidovudina (RM 0.56, IC 0.16-1.95, $p=0.36$).

El esquema antirretroviral de segunda línea fue optimizado en el contexto de control virológico en 23 pacientes (46%). Los pacientes cuyo esquema de segunda línea fue cambiado por optimización mantuvieron dicho esquema por más tiempo (40 meses) que aquellos en los que el esquema fue descontinuado por el desenlace compuesto de falla del esquema (falla virológica, toxicidad, pérdida de seguimiento o muerte) (13.9 meses), esta diferencia fue estadísticamente significativa, $p=0.016$. La distribución del tiempo en tratamiento para estos dos grupos puede ser observada en la **figura 1**.

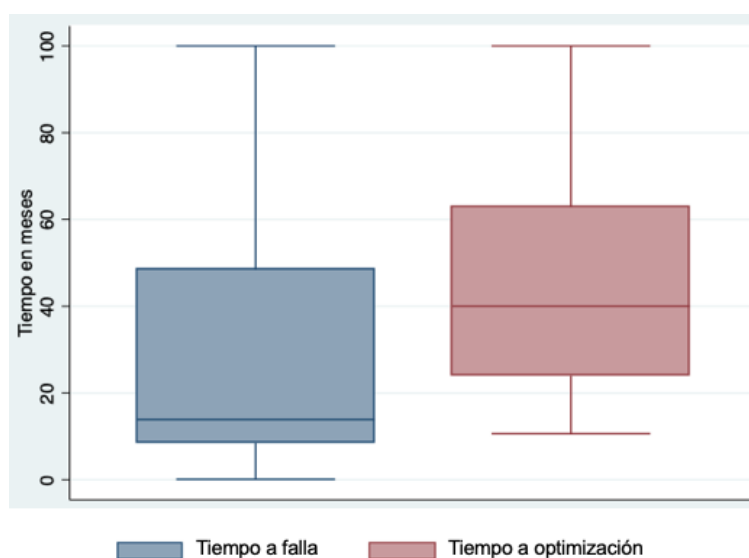


Figura 1, Comparación del tiempo a cambio de esquema por falla (falla virológica, toxicidad, muerte o pérdida de seguimiento) y optimización, $p=0.016$.

En total permanecen en seguimiento 38 pacientes de los 49 (77%). Se documentó el último (y por lo tanto actual) esquema de tratamiento de estas personas. Cinco pacientes (13%) se encuentran con esquemas complejos a base de darunavir potenciado asociado a etravirina y/o inhibidores de integrasa. Quince pacientes (39%) se encuentran con tenofovir alafenamida/emtricitabina/bictegravir, 14 pacientes (37%) usan darunavir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina, 2 pacientes (5%) usan dolutegravir/tenofovir/emtricitabina y solamente 1 paciente (3%) continúa con un esquema que contiene zidovudina. Es importante mencionar que ninguno de los pacientes que actualmente utilizan el esquema de darunavir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina ha estado previamente expuesto a inhibidores de integrasa. Esta información se encuentra resumida en la **tabla 4**.

Esquemas actuales de los pacientes que permanecen en seguimiento.	N=38
Tenofovir alafenamida/emtricitabina/bictegravir	15 (39%)
Tenofovir/emtricitabina/darunavir/cobicistat	14 (36%)
Tenofovir/emtricitabina/darunavir/ritonavir	1 (1%)
Tenofovir/emtricitabina/dolutegravir	2 (5%)
Zidovudina/tenofovir/emtricitabina/lopinavir/ritonavir	1 (1%)
Esquemas de tercera línea	5 (13%)

Tabla 4, Esquemas actuales de los pacientes que permaneces en seguimiento.

Discusión:

Este estudio retrospectivo evaluó la durabilidad y eficacia de esquemas de segunda línea de tratamiento antirretroviral. La población de pacientes consistió principalmente en hombres jóvenes que presentaron falla virológica a un primer esquema compuesto por tenofovir/emtricitabina y efavirenz. En la década evaluada esta combinación era la más utilizada para tratamiento de primera línea en México. No es de sorprender que las principales mutaciones encontradas al momento de falla virológica fueran M184V y K103N.

En línea con la evidencia que se generó a lo largo de esa misma década el esquema más utilizado fue lopinavir potenciado con tenofovir y emtricitabina. Sin embargo, es importante destacar el uso de zidovudina adicional a los nucleósidos en una tercera parte de la población estudiada. Actualmente sabemos que en el contexto de un inhibidor de proteasa potenciado con alta barrera contra resistencia la presencia de mutaciones de resistencia a ITRAN´s no disminuyen la eficacia de un esquema de segunda línea que utilice tenofovir y emtricitabina.¹⁰ El uso de zidovudina solía ser más extendido ya que durante mucho tiempo la recomendación fue buscar un esquema con 3 fármacos activos. Este compuesto es activo en presencia de la mutación M184V por lo que su adición a un esquema garantizaba la presencia de 3 compuestos activos. Las recomendaciones de la OMS sugieren cambio del tenofovir por zidovudina en el segundo esquema (o viceversa si el primer

esquema incluyó zidovudina y no tenofovir).¹⁶ Actualmente esta práctica está cayendo en desuso.

Los resultados de eficacia y toxicidad de este estudio contrastan con lo reportado en los ensayos clínicos aleatorizados de esquemas de segunda línea. En el estudio EARNEST 75% de los participantes que utilizaron un esquema de lopinavir potenciado asociado a tenofovir/emtricitabina (principalmente) mantuvieron una carga viral indetectable bajo el mismo esquema a las 144 semanas. En nuestra población esta cifra fue de 61% a las 48 semanas. Por lo que la durabilidad de los esquemas de segunda línea semeja lo reportado en estudios observacionales en África subsahariana. También llama la atención que en EARNEST solamente en 6% de los pacientes se tuvo que cambiar el esquema por toxicidad, en la población de este estudio este desenlace ocurrió en 22% de los sujetos. Es importante resaltar que la zidovudina se utilizó solamente en 9% de los pacientes de ese ensayo clínico. Los hallazgos de este trabajo sugieren que el uso más extendido de zidovudina se asoció a mayor toxicidad y, por lo tanto, menor durabilidad del esquema.

Para finalizar, es interesante reflexionar sobre el último esquema que se documentó en estos pacientes. Una proporción importante de los que permanecen en seguimiento lograron ser optimizados a la coformulación de tenofovir alafenamida/emtricitabina/bictegravir. Actualmente este esquema es el más utilizado como primera línea de tratamiento en población mexicana. Este fármaco se ha vuelto una opción conveniente ya que, además, mantiene actividad en el contexto de segunda línea de tratamiento en pacientes sin exposición previa a inhibidores de integrasa. Tiene varias ventajas farmacológicas, menor toxicidad renal, ósea y menos interacciones medicamentosas que los inhibidores de proteasa. Una proporción casi igual de pacientes se mantiene con un esquema a base de inhibidor de proteasa, actualmente, darunavir/cobicistat. Es importante mencionar que, con base en la ausencia de exposición previa a inhibidores de integrasa, todos estos pacientes son candidatos a recibir el esquema con bictegravir. Este estudio plantea la interesante posibilidad de que la mayoría de los pacientes mexicanos que se encuentran con carga viral indetectable en esquemas de segunda línea pueden ser optimizados a tenofovir alafenamida/emtricitabina y bictegravir a pesar de tener mutaciones de resistencia para alguno de los nucleosidos.

Este estudio tiene limitaciones. En primer lugar, los criterios de inclusión fueron bastante estrictos y permitieron la inclusión de un número reducido de pacientes. Muchas personas actualmente utilizan esquemas de segunda línea por ser usuarios intermitentes (reiniciadores de tratamiento) por lo que los resultados de este estudio no son extrapolables a esta población. La naturaleza retrospectiva del estudio esta sujeta a sesgos. Por último, aunque la pérdida de seguimiento fue catalogada como una causa de falla del esquema de tratamiento, existe la posibilidad de que estas personas lleven atención médica en instituciones alternas e incluso se mantengan saludables.

Conclusiones

La durabilidad del esquema de segunda línea de tratamiento basado en inhibidores de proteasa potenciados fue menor a lo reportado en los ensayos clínicos controlados. La principal causa de discontinuación del esquema fue toxicidad y esto parece estar asociado al uso de zidovudina en una proporción importante de los pacientes. La coformulación de tenofovir alafenamida/emtricitabina/bictegravir es una opción de optimización para la mayoría de los pacientes en tratamiento de segunda línea con inhibidores de proteasa que se encuentran en control virológico.

Referencias

- 1 Lundgren J, Babiker A, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(9):795-807.
- 2 Danel C, Moh R, Gabillar D, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(9):808-822.
- 3 Jarrin I, Suarez I, Moreno C, et al. Durability of First-Line Antiretroviral Regimens in the Era of Integrase Inhibitors: A Cohort of HIV-positive Individuals in Spain, 214-2015. *Antiviral Therapy*. 2019; 24(3):167-175.
- 4 Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. 2019.
- 5 Guía de manejo antiretroviral de las personas con VIH. CENSIDA. 2019.
- 6 Avila S, García C, Matías M, et al. Pretreatment HIV-drug Resistance in Mexico and Its Impact on the Effectiveness of First-Line Antiretroviral Therapy: A Nationally Representative 2015 WHO Survey. *Lancet HIV*. 2016;3(12):e571-e591.
- 7 Caro Y, Belaunzaran P, Crabtree B, et al. Durability of Efavirenz Compared with Boosted Protease Inhibitor Based Regimens in Antiretroviral Naïve Patients in the Caribbean and Central and South America. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018;5(3):ofy004.
- 8 Boyd M, Kumarasamy N, Moore C, et al. 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. *The Lancet*. 2013;381(9883):2091-2099.
- 9 Vizcarra P, Fontecha M, Monsalvo M, et al. Efficacy and Safety of Dolutegravir Plus Boosted-Darunavir Dual Therapy Among Highly Treatment-Experienced Patients. *Antiviral Therapy*. 2019;24(6):467-471.
- 10 Hakim J, Thompson J, Kityo C, et al. Lopinavir plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, lopinavir plus raltegravir, or lopinavir monotherapy for second-line treatment of HIV (EARNEST): 144-week follow-up results from a randomized controlled trial. *The Lancet*. 2017;18(1):47-57.
- 11 Paton N, Kityo C, Thompson J, et al. Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance and outcomes from second-line antiretroviral therapy in the public

health approach: an observational analysis within the randomized, open-label, EARNEST trial. *The Lancet*. 2017;4(8):e341-e348.

12 Abboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *The Lancet*. 2019;19(3):253-264.

13 Osinusi O, Stafford K, Ukpaka A, et al. Long-Term Outcome of Second-Line Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. 2014;13(4):366-371.

14 Stockdale A, Saunders M, Boyd M, et al. Effectiveness of Protease Inhibitor/Nucleos(T)ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Based Second-line Antiretroviral Therapy for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(12):1846-1857.

15. Sax P, Rockstroh J, Luetkemeyer A, et al. Switching to bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; ciaa988. doi: 10.1093/cid/ciaa988.

16. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Organización Mundial de la Salud. 2019.