



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSIDAD VERACRUZANA
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



Universidad Veracruzana

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, H.E. 14.
CENTRO MEDICO NACIONAL “ADOLFO RUIZ CORTINES”**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE RALTEGRAVIR CON
TRATAMIENTO DE BASE OPTIMIZADO COMO TERAPIA
DE RESCATE EN VIH”
EVALUACION A 36 MESES DE TRATAMIENTO EN LA
UMAE 14**

**TESIS PARA OBTENER EL POSTGRADO
EN LA ESPECIALIDAD DE:
*MEDICINA INTERNA***

PRESENTA:

DR. BRUNO ALI LOPEZ LUIS

ASESORES:

**DR. ALEJANDRO QUINTÍN BARRAT HERNÁNDEZ
DR. OSCAR FAIBRE ÁLVAREZ**

VERACRUZ, VER. NOVIEMBRE 2016.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION VERACRUZ NORTE**

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, H.E. 14.

CENTRO MEDICO NACIONAL “ADOLFO RUIZ CORTINES”

TEMA DE TESIS

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE RALTEGRAVIR CON
TRATAMIENTO DE BASE OPTIMIZADO COMO TERAPIA DE
RESCATE EN VIH”
EVALUACION A 36 MESES DE TRATAMIENTO EN LA UMAE 14**

DR. BRUNO ALI LOPEZ LUIS

Residente de Medicina interna

Dr. Armando Muñoz Pérez

**Director de Educación e
Investigación en Salud**

Dra. Judith Quintian Galván

**Jefe de División de Educación en
Salud**

Dr. Gustavo Martínez Mier

**Jefe de División de Investigación en
Salud**

Dr. Alejandro Quintín Barrat Hernández

**Profesor titular del curso de Medicina
Interna. Asesor**

Número de Registro del Comité Local de Investigación: R-2016-3001- 46



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3001** con número de registro **13 CI 30 193 151** ante COFEPRIS
UMAE HOS ESPECIALIDA NO 14 VERACRUZ VER, VERACRUZ NORTE

FECHA **18/11/2016**

DR. ALEJANDRO QUINTIN BARRAT HERNANDEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE RALTEGRAVIR CON TRATAMIENTO DE BASE OPTIMIZADO
COMO TERAPIA DE RESCATE EN VIH**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3001-46

ATENTAMENTE

DR.(A). MA [Redacted] RÍGUEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3001



IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38
ANEXOS.....	44

RESUMEN

“Eficacia y seguridad de Raltegravir con tratamiento de base optimizado como terapia de rescate en VIH”. Evaluación a 36 meses de tratamiento en la UMAE 14

Introducción. El VIH es un problema de salud pública, en pacientes que muestran falla al tratamiento y resistencia a los antiretrovirales de primera línea se ha demostrado la eficacia y seguridad de Raltegravir mas terapia de base optimizada.

Objetivo. Conocer la eficacia y seguridad de Raltegravir con terapia antiretroviral de base optimizada como rescate en pacientes infectados por VIH.

Metodología. Estudio experimental, en la clínica GAPIR de UMAE HE 14 de Veracruz Ver., en pacientes infectados por VIH con falla a múltiples esquemas antiretrovirales recibiendo tratamiento antirretroviral con Raltegravir mas terapia de base optimizada como rescate, entre el 01 de marzo de 2010 y el 31 de julio de 2015 en quienes cumplieron 36 meses de tratamiento. Se analizo cambio de Carga viral de RNA VIH, Cuenta de linfocitos T CD4, Función hepática, y creatinina además de perfil de lípidos los cuales se extrajeron del registro de expedientes clínicos desde sus valores basales hasta cumplir 36 meses de tratamiento. Se hizo un Análisis descriptivo y T de Student con $p < 0.05$ como significancia estadística.

Resultados: Se analizaron 20 pacientes, el éxito virológico se obtuvo en 95% la media de CD4 basal fue de 252.90 ± 202.53 y final de 540.25 ± 251.56 . Existió diferencia estadística ($p: \leq 0.05$) en la cuenta total de linfocitos (CD4, CD4 % y carga viral), creatinina, colesterol total y LDL.

Conclusiones: Los resultados obtenidos muestran una alta eficacia y seguridad a largo plazo de la combinación Raltegravir más terapia de base optimizada como terapia de rescate en nuestra población.

Palabras clave: Antiretrovirales, Resistencia a drogas antiretrovirales, Infección por VIH, Raltegravir, Terapia antiretroviral de base optimizada.

ABSTRACT

Introduction: The HIV is a problem of public health and difficult to treat. The patients showing the failure to treatment and resistant to antiretrovirals of the first line has been demonstrated the security and efficacy of Raltegravir with optimized Background antiretroviral therapy

Objective: Known the security and efficacy of Raltegravir with background antiretroviral therapy like rescue therapy in the patients HIV infected.

Material and methods: Experimental Trial in the GAPIR clinic of the High specialty medical unit 14 IMSS Veracruz Mexico. The patients HIV-infected with Failure to many regimens. received Raltegravir with background therapy like rescue therapy between march of 2010 to July 2015 which completed 36 months of treatment. We evaluated at the basal and to 36 months of treatment the change in viral load of HIV RNA, The CD4 cell count, liver function test, lipid profile, and creatinine, this information was obtained from the medical record. We did a descriptive analysis and T-student with $P < 0.05$ had statistics significance.

Results: twenty patient were rescued with raltegravir, they completed 144 weeks, all of them with virologic failure at baseline. In regard to the primary outcome 19(95%) had viral load-40 to the final of the study period, The media CD4 count was 565 no any AIDS- associated event. They had no severe adverse effect treatment related.

Conclusions: The outcomes obtained demonstrated high security and efficacy of Raltegravir with optimized background Therapy like rescue therapy in the real clinic practice and the long term. Raltegravir is an efficacious and secure option like rescue therapy in we population

Keywords: Antiretrovirals, Antiretroviral Drug resistant, HIV infection, Raltegravir, Optimized Background Therapy.

INTRODUCCIÓN

La infección por VIH se considera una pandemia mundial, que ha afectado en gran medida a la población mexicana. Según CENSIDA 2015 los primeros 3 lugares en prevalencia por infección de VIH son: Distrito Federal, Estado de México y Veracruz. Han ido en notable incremento las resistencias adquiridas o transmitidas a los antiretrovirales de diferentes clases, así como el perfil de efectos adversos que ha condicionado el uso de terapia antiretroviral altamente efectiva. El uso de inhibidor de integrasa Raltegravir actualmente, ya se considera primera línea de tratamiento de inicio antiretroviral en guías internacionales, así mismo en la guía CENSIDA se propone como alternativa de tratamiento de inicio y se prevé pase a ser terapia de elección preferida en el corto plazo para inicio de tratamiento. Debido a lo anterior, considero importante y necesario el conocer la eficacia y seguridad de Raltegravir en nuestro país. Si bien este antiretroviral ha demostrado en múltiples ensayos clínicos: respuesta virología sostenida , mejoría en el perfil inmunológico, bajo perfil de toxicidad y adecuada tolerabilidad, aun no se cuenta con evaluación a largo plazo de estos efectos en la población mexicana, en particular en el Estado de Veracruz.

Por tanto, considero este proyecto de estudio, aportara importantes datos sobre el resultado clínico actual después de 3 años de tratamiento del uso de Raltegravir como terapia de rescate en población derechohabiente del IMSS UMAE 14 Veracruz, Aportando parte de la información que se podría transpolar al esperado uso extendido de raltegravir como terapia de rescate e incluso de primera línea en nuestra población.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

. **Panorama actual de raltegravir como parte de la terapia antiretroviral**

La prevalencia de la pandemia de infección por VIH/SIDA hasta diciembre del 2014 según cifras de la OMS es: total de 36.9 millones con 34.3 millones de adultos y las muertes por SIDA se han cuantificado en 1.2 millones con una cifra de 1 millón de adultos.¹

En México según censada al cierre de 2013 un total de 48587 personas viven con VIH de estos un 73% de hombres y 26.2% mujeres. La distribución de personas infectada por regiones del país de 1983-2013 es; Distrito Federal 25,907, estado de México con 17,702, y en tercer lugar el estado de Veracruz con 15,357 casos.²

En lo que respecta al tratamiento antirretroviral según cifras de la OMS aproximadamente 12 millones se encuentra en tratamiento y en México según censada para fines de 2014: 97,541 de los cuales hombres 76,761 y mujeres 20,764.² En recientes años la mayor disponibilidad de tratamiento antirretroviral a nivel mundial así como en México ha llevado a la necesidad de recurrir a nuevos fármacos antirretrovirales los cuales se tiene aún poca experiencia en su uso a largo plazo en nuestro país y principalmente en lo que se refiere a eficacia y seguridad. Entre ellos podríamos mencionar el grupo de inhibidores de la entrada, antagonistas del receptor CCR5 e inhibidores de integrasa que han llegado a ocupar un lugar primordial en las guías de manejo de terapia antiretroviral; Los departamentos de salud de estados unidos(DHHS) en su más reciente guía de manejo de terapia antiretroviral ha puesto como régimen de primera línea a los inhibidores de integrasa asociado a el esqueleto antiretroviral de la siguiente manera dolutegravir/abacavir/lamivudine. Dolutegravir mas tenofovir /emtricitabina. Elvitegravir/ cobicistat/tenofovir/emtricitabina. Raltegravir mas tenofovir/emtricitabina, y para el paciente experimentado al tratamiento con falla virológica idealmente un nuevo régimen debe contener al menos dos o preferentemente tres drogas totalmente activas cuya selección es basada sobre

los antecedentes de antiretrovirales utilizados previamente, pruebas de resistencia o según el mecanismo de acción de una nueva clase de droga.

Una droga activa se define como antiretrovirales que basados en los exámenes de resistencia y la historia de tratamiento son esperado tengan actividad antiretroviral equivalente a la que es vista cuando no hay resistencia a drogas específicas. ARV con actividad parcial son aquella que predictivamente reduce el RNA del VIH pero a una menor extensión que cuando no hay resistencia subyacente a la droga.³ La guía europea mantiene la misma postura en cuanto a los inhibidores de integrasa (INSTI) manteniéndolos como primera línea de terapia en pacientes vírgenes al tratamiento y en pacientes con falla virológica recomiendan sean al menos 2 o preferentemente 3 drogas activas. Todos los regímenes deben incluir un totalmente activo inhibidor de proteasa (ejemplo Darunavir/r) más una droga no usada previamente (ejemplo. Inhibidores de fusión, inhibidores de integrasa, o antagonistas CCR5 o un ITRNN (ejemplo Etravirina)⁴. La terapia de primera línea en pacientes vírgenes al tratamiento según las guías de la OMS es tenofovir+emtricitabina/ lamivudina+efavirenz. En pacientes con falla terapéutica según la OMS la segunda línea se basa en 2 inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosidicos + inhibidor de proteasa reforzado con ritonavir. Para pacientes fallando a este último régimen la tercera línea de terapia la mencionan como de acuerdo a programas nacionales y recomiendan incluir nuevas drogas con mínimo riesgo de resistencia cruzada a previos regímenes tales como ITRNN e IP de segunda generación es hasta este momento donde se sugiere recurrir a los Inhibidores de Integrasa. ⁵ Finalmente la guía CENSIDA de nuestro país coloca como primera línea de tratamiento al esqueleto a base de tenofovir/emtricitabina /efavirenz co formulado o en componentes separado, tenofovir/emtricitabina o abacavir lamivudina + atazanavir+ r o efavirenz. Dejado para situaciones especiales el esqueleto a base de TDF/FTC + Raltegravir y se refiere a las siguientes situaciones:

Contraindicación para el uso de EFV y a los inhibidores de la proteasa."
Interacciones farmacológicas desfavorables con IPs (ej. rifampicina) e

inconveniencia con el uso de EFV. Enfermedad cardiovascular diagnosticada o riesgo de la misma mayor al 20%, a 10 años. Pacientes mayores de 60 años. Pacientes bajo quimioterapia o receptores de trasplante de médula ósea.

En esta guía deja como estrategia de esquema de rescate lo siguiente: Incluir al menos dos (preferentemente tres) medicamentos totalmente activos en el nuevo esquema y Debe incluirse un inhibidor de la proteasa. Incluye sugerencias cuando se tiene un esquema fallido que tiene como tercer componente un inhibidor de la integrasa.

Si bien el cambio se realiza en base a la genotipificación no existen amplias recomendaciones sobre el rescate con raltegravir en la guía de nuestro país.⁶

Como es mencionado anteriormente las guías actuales en países desarrollados la tendencia actual es dejar como primera línea los inhibidores de integrasa y en nuestro país ya en la última guía del 2014 adopta dicha tendencia con mayor similitud a la guía europea por lo que se espera aumente la tendencia al uso de inhibidores de integrasa en especial con el que se cuenta en el país y disponible por los institutos de salud raltegravir. Esto hace indispensable conocer más en nuestro país de la eficacia y seguridad de dicha droga.

Raltegravir: panorama actual de su Eficacia

La eficacia de raltegravir como terapia de rescate en pacientes experimentados al tratamiento ha sido evaluada desde hace varios años, el estudio referencia de gran escala y alto nivel metodológico fue el realizado por Steigbigel et al.⁷ El diseño de este ensayo consistió en dos estudios continuos llamados BENCHMRK 1 Y 2. Fueron doble ciegos aleatorizados, ensayos clínicos de fase 3 se realizaron en Europa, Asia, Australia, Perú, norte y Sudamérica (no incluía México). Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de raltegravir en combinación con terapia de base optimizada comparado con placebo en pacientes infectados con VIH que tienen resistencia a 3 clases de drogas y su terapia antiretroviral a fallado. Se enrolaron un total de 699 pacientes 462 en el grupo raltegravir y 237 en el grupo placebo, el seguimiento fue a la semana 48 se consiguieron cargas virales por debajo de 50 copias por mililitro (supresión virológica) en 61.1% para el grupo de

raltegravir comparado con 32.9% del grupo placebo ($P < 0.001$). La conclusión en este estudio fue que en pacientes con pocas opciones de tratamiento ya con presencia de resistencia a 3 clases de drogas a saber inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleosidos (ITRAN) inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosídicos (ITRNN) e inhibidores de proteasa (IP), Raltegravir combinado con terapia de base optimizada aportó superior supresión de viremia a la semana 16 que fue usualmente conseguida desde la semana 4 y se sostuvo hasta la semana 48.

Un análisis de subgrupos y de resistencia de raltegravir para VIH-1 multidrogo resistente del estudio previamente mencionado fue realizado por Cooper et al [8](#) aquí se concluyó que raltegravir cuando se combina con un optimizado régimen de base fue superior a placebo en clínicamente relevante subgrupos de pacientes incluyendo aquellos que predicen una pobre respuesta a la terapia antiretroviral (Un alto nivel de RNA del VIH al inicio de tratamiento, una cuenta de CD4 baja y un bajo puntaje de sensibilidad por genotipo o fenotipo). Otro factor importante a mencionar en este último estudio es que Enfuvirtide y Darunavir fueron considerados como parte de la terapia optimizada de base y contadas como drogas activas en pacientes que nunca habían recibido dichos fármacos. Se destaca en este análisis que un total de 105 de 462 pacientes recibiendo Raltegravir (23%) tuvieron falla virológica a la semana 48 se realizó genotipo al 90% de estos pacientes y 68% de estos tuvieron un genotipo que confiere resistencia a Raltegravir; se observó que el riesgo de surgimiento de mutaciones durante el tratamiento fue incrementado en pacientes con un más alto RNA viral basal, o recibiendo terapia de base optimizada con un puntaje de sensibilidad de genotipo o fenotipo de "0". En similitud a los estudios previos el estudio de fase 2 (MK-0518 hecho por Grinsztejn B Et al [9](#) en donde se reclutaron pacientes previamente tratados e infectados con un virus multi drogo resistente, el brazo de los tratados con raltegravir tuvieron mayor eficacia cuando se comparó con placebo. Aquí los pacientes que recibieron raltegravir mas una terapia de base optimizada altamente activa fue con un análisis de genotipo o fenotipo dando un

puntaje de 0 el cual es el escenario de tratamiento más desafiante. Por esto actualmente Raltegravir lo recomiendan no darlo como única droga totalmente activa ya que como es mostrado por cooper et al⁸ los pacientes que tuvieron drogas totalmente activas en la terapia optimizada base tuvieron menos riesgo de falla virológica y de desarrollo de resistencias como lo fue en el 89% de pacientes que recibieron raltegravir junto con enfurvitide y darunavir por primera vez en su terapia optimizada de base sus cargas de RNA virales fueron reducidas a menos de 50 copias por mililitro.⁸

En 2009 imaz et al¹⁰ evaluó la asociación de raltegravir con el ITRNN de segunda generación etravirina así como IP de segunda generación darunavir/r como terapia de rescate en 32 pacientes altamente pre tratados con infección por VIH multi drogo resistente quienes iniciaron un nuevo régimen salvaje con raltegravir(400 mg dos veces al día), etravirina(200 mg dos veces al día) y DRV/r(600/100mg dos veces al día) los pacientes en esta cohorte tenían una media de 9 previos regímenes de terapia antiretroviral altamente activa, mutaciones de resistencia a tres clases de drogas estuvieron presentes en todos los pacientes. A la semana 4, 12 y 24 tuvieron 63%, 81% y 94% de pacientes consiguiendo RNA de HIV en menos de 50 c/ml. En 2010 Scherrer Et al¹¹ evaluó los criterios de selección para la introducción al régimen antiretroviral y la respuesta virológica en población suiza. En suiza como en México raltegravir es previamente aprobado por comités de expertos para uso en pacientes altamente experimentados al tratamiento y por situaciones especiales. En este estudio de población la principal razón para incluir raltegravir en un régimen antiretroviral fueron una cuenta baja de CD4 y remplazar T20 (enfuvirtide) en lo que se refiere a pacientes con cargas virales indetectables al inicio. Respecto a los pacientes con detectable VIH-RNA al inicio del tratamiento con raltegravir un bajo puntaje de sensibilidad genotípica bajo sugiriendo resistencia a 3 clases de ARV (ITRAN, ITRNN, IP) fue la principal razón para la introducción del nuevo fármaco. En este último estudio en el análisis de eficacia hubo una supresión viral de 71.8% y 95.8% para detectable o indetectable RNA viral al inicio del tratamiento a las 24

semanas de tratamiento aquí la cuenta de CD4 incremento significativamente por 42 cel. /micro litro. Yazdanpanah Et al¹² estudio la eficacia y seguridad de un régimen conteniendo raltegravir, etravirina y darunavir/r para pacientes experimentados al tratamiento con VIH multidrogo resistente, un total de 103 pacientes fueron enrolados los perfiles de resistencia viral en el genotipo al inicio del estudio fueron en promedio 4 mutaciones a IP, 1 a ITRNN, Y 6 ITRAN el 87% de los pacientes recibieron adicional a las drogas investigadas terapia de base optimizada a la semana 48, 86% tuvieron RNA de VIH en < de 50 copias /ml, la media de incremento de CD4 fue de 108 cels/mm³.

Una tasa similar de supresión virológica como la esperada en pacientes vírgenes al tratamiento. Fagard Et al¹³ continuo el estudio ANRS TRIO¹² a 96 semanas donde observo 88% de respuesta virológica sostenida (<50 copias /ml) la respuesta de CD4 fue mantenida (media de cambio de +150 cel. /ml).

2 estudios italianos el primero llevado por Nozza Et al.¹⁴ En donde utilizando una estrategia de ahorro de ITRAN E IP, se dio como un régimen salvaje Raltegravir, maraviroc y etravirina. 28 pacientes con falla a un régimen con tres clases de drogas antiretrovirales fueron seguidos por consultas trimestrales hasta las 204 semanas 26 pacientes completaron el seguimiento, el éxito virológico a las 204 semanas fue de 96%, el incremento de CD4 incremento significativamente con una media de incremento de 244 cel./mm³. Capetti Et al¹⁵ introdujo Raltegravir mas terapia de base optimizada como terapia de rescate a pacientes que habían sido multitratados y experimentaban múltiples fallas a distintos esquemas antiretrovirales, Recluto 292 pacientes que completaron el seguimiento a 96 semanas; la media de incremento de CD4 a la semana 96 fue de 227/mm³, 91% de los pacientes en la semana 96 consiguieron supresión viral (<50 copias/ml). A la semana 96 8.4% de los pacientes tuvo falla virológica al parecer asociado a una cuenta de CD4 baja y un estadio C SIDA (CDC) al inicio del tratamiento. Rusconi. Et al¹⁶ basándose en ARCA (Antiretroviral Resistance Cohort Analysis) una base de datos pública italiana, seleccionaron pacientes con falla a su actual tratamiento que cumplían los criterios de selección; HIV-RNA, cuenta de CD4 y

genotipo de HIV dentro de 3 meses de iniciación de raltegravir. Los factores asociados con respuesta a las 24 semanas fueron analizados (puntajes de sensibilidad genotípica (GSS) y el puntaje de sensibilidad genotípica ponderado). La respuesta virológica fue conseguida en 74.3% de 105 pacientes. La actividad del régimen de base optimizado fue fuertemente asociada con la respuesta. Aunque pocos genotipos de integrasa fueron disponibles en los pacientes con falla virológica la mitad de estos fueron sin mutaciones de resistencia de la Integrasa eso pudo haber sido asociado con cuestiones de mal apego al tratamiento.

Finalmente los estudios con más seguimiento a largo plazo evaluando la eficacia y seguridad de un régimen de rescate a base de raltegravir es el de Capetti et al [17](#)

En SALIR (salvage in italy with raltegravir) donde 258 de 333 pacientes experimentados al tratamiento con falla virológica continuaron seguimiento a la semana 206; se mantuvieron indetectables 241 pacientes (73%) y solo 9.6% tuvo verdadera falla virológica, la ganancia media de la cuenta de CD4 disminuyó de +1.53 mensual en los primeros 96 meses a 0.58 c/mm³ en los últimos 110 meses aun que 12,9% se sometió a terapia para hepatitis C. La población con menos de 200 CD4 tuvo una mejor tendencia al incremento absoluto de CD4. El estudio pivote BENCHMARK fue continuado por 5 años y publicó su resultado final en 2013 por Eron Et al. [18](#) En este estudio el cual consistió una fase doble ciego hasta la semana 156 y una fase “open-label” que se extendió hasta la semana 240. Después de 5 años de tratamiento 42% de los pacientes inicialmente asignados a Raltegravir tuvieron cargas virales de menos de 50 copias por mililitro, 45% tuvieron cargas virales de menos de 400 copias por mililitro y la media de elevación de la cuenta de CD4 desde el basal fue de 183 células por micro litro. De los 302 pacientes continuando en el grupo de raltegravir después de la semana 96, 5% tuvieron falla virológica entre la semana 96 y 156. En total 36% en el grupo de raltegravir tuvieron falla virológica durante la fase doble-ciego. Mutaciones de Resistencia a raltegravir fueron detectadas en 60% para quienes

el genotipo de integrasa fue disponible. Del año 3 al año 5 (la fase open-label de raltegravir) la falla virológica ocurrió en 6% del grupo original de raltegravir y en 6% del grupo original de placebo, debido a que pocas fallas virológicas adicionales ocurrieron en la fase open-label del grupo raltegravir, las mutaciones de resistencia en la totalidad del estudio fueron generalmente similares a aquellas en la fase doble ciego. Se concluyó que la eficacia de Raltegravir fue sostenida mayor a placebo en el control virológico y el beneficio inmunológico cuando es agregado a una terapia base optimizada.

Actualmente ya la evaluación de la eficacia y seguridad de Raltegravir se ha extendido a pacientes en tratamiento primario lo cual radica las recomendaciones actuales de las guías internacionales de países desarrollados^{3, 4}. El primer ensayo de gran envergadura en pacientes vírgenes al tratamiento fue STARTMRK 1 y 2¹⁹ el cual se llevó a 240 semanas con 71% de los pacientes teniendo <50 copias /ml. Posteriormente el PROTOCOLO 004²⁰ se llevó a 240 semanas de seguimiento con el brazo de Raltegravir con 80% a menos de 50 copias /ml. El más reciente ha sido el estudio PROGRESS²¹ Donde se dividieron en 2 brazos; Los pacientes que iniciarían tratamiento por primera vez para infección por VIH dividiéndose en dos brazos un con Raltegravir 400 mg dos veces al día + LPV/r VS TDF/FTC + LPV/r en este estudio donde se estudió raltegravir como ahorrador de ITRAN continuo hasta 96 semanas con 66% consiguiendo < 40 c/ml en el brazo con raltegravir se concluyó una eficacia comparable a la terapia estándar.

En lo que respecta a análisis de costos una revisión de HILL et al ²² mostro que el promedio anual por paciente del costo de la terapia con Raltegravir mas la terapia de base optimizada VS el brazo de placebo más terapia de base optimizada fue de 45484\$ vs 34585\$ dólares americanos el más alto costo fue para los análogos de Nucleosidos y Enfurvitide según datos obtenidos de BENCHMARK concluyendo que en pacientes altamente experimentados al tratamiento el ahorro de costos podría ser hecho usando una combinación de

más nuevos antiretrovirales entre ellos raltegravir preferentemente a análogos de Nucleosidos reciclados y Enfurvitide .

Raltegravir farmacología, tolerabilidad y seguridad a largo plazo.

El grupo de los inhibidores de integrasa están compuestos de raltegravir, elvitegravir (primera generación) dolutegravir (segunda generación), Para uso institucional y sector público se encuentra Raltegravir que es una hydroxypyrimidina carboxonamida. La integrasa del VIH cataliza dos pasos consecutivos para la integración de secuencias pro virales dentro del DNA del huésped la secuencia de DNA viral es escisionada en el citoplasma y la cadena es transferida al complejo de pre integración el cual se une al extremo 3´ y es unido al cromosoma del huésped. Raltegravir inhibe la integración del complejo de pre integración por unirse al magnesio o manganeso que son cofactores de la enzima viral integrasa²³

Raltegravir exhibe potente actividad en contra de VIH tipo 1 tipo salvaje con una actividad inhibitoria in vitro del 95% a una concentración de 15 ng/ml en 50% de suero humano²⁴ la resistencia a Raltegravir a sido asociada a tres mutaciones Q148H/K/R, Y143C/R O N155H las cuales declinan la susceptibilidad a raltegravir más de 10 veces.²⁵

Raltegravir es rápidamente absorbido del tracto gastrointestinal con un pico en plasma de 0.5 a 1.3 hrs y puede ser dado sin importar si hay ingestión de alimentos, la vida de eliminación es de 7-12 horas²⁴ pero exhibe una alta inter e intravariabilidad farmacocinética, con 212% y 122% de variación en concentraciones respectivamente.²⁶ Raltegravir se somete a metabolismo hepático por uridine difosfato gluconiltransferasa 1A1 Personas con polimorfismos UGT1A1 tienen más altas concentraciones bajo la curva pero no requieren ajustes de dosis. La eliminación renal explica 10% de la dosis oral.²⁴ Raltegravir no es sustrato, inhibidor o inductor de enzimas del citocromo p450 y exhibe bajo potencial para interacción farmacológica. Coadministración de raltegravir y atazanavir con o sin ritonavir resulta en modestos incrementos de su concentración que no son considerados significativos²⁷. Respecto a la importante

interacción con darunavir/ ritonavir ha habido resultados similares según Jackson Et al²⁸. Esta última asociación ha tomado importancia ya que Darunavir un IP de segunda generación mantiene eficacia en pacientes en falla virológica con resistencia a 3 clases de antiretrovirales y se encuentra en asociación con raltegravir en el tratamiento de rescate en nuestra cohorte de pacientes.

En cuanto a la seguridad y tolerabilidad de Raltegravir los ensayos clínicos han sido consistentes en los efectos adversos tanto en pacientes experimentados a tratamiento antirretroviral como pacientes vírgenes al tratamiento. Los más comunes efectos adversos reportados fueron cefalea 5.6% náusea 5.2%, insomnio 3.4% diarrea 3.2%, mareo 3.0 % fatiga 2.9%, sueños anormales 2.5% flatulencia 2.3%, vómito 1.4%, rash 0.8% ^{7,18,19,29,30}

Efectos adversos serios con raltegravir son raros incluidos rhabdomiolisis y reacciones de hipersensibilidad y cutáneas severas. Raltegravir es asociado con rhabdomiolisis con 4 casos reportados desde 2008 por lo que Lee et al.³¹ realizaron un estudio transversal donde un total de 318 participantes(159 raltegravir, 159 controles) fueron evaluados, La media de exposición a raltegravir fue de 28 meses, Ellos definieron toxicidad muscular esquelética por la presencia de 1 o más de los siguientes componentes: (1)elevación de CK sin síntomas o signos,(2) mialgias difusas sin debilidad(3) miopatía proximal (debilidad proximal en la examinación) y (4) rhabdomiolisis. Toxicidad muscular esquelética estuvo presente en 37% del grupo de raltegravir vs 19% del grupo control (P<0.001) por componentes; mialgia (19% VS 3%, P<0.001) y miopatía proximal (4% VS 0% p=0.030) pero sin elevación de CK.(14% vs 16%, P=0.639). Ningún paciente tuvo rhabdomiolisis, ningún componente de toxicidad muscular fue asociado con la duración de la terapia con raltegravir o niveles séricos del mismo.

En un segundo estudio español realizado por Monteiro Et al³² ellos evaluaron una cohorte de 475 pacientes tratados con regímenes conteniendo Raltegravir, Elevación de CK fue vista en 53 pacientes (11.2%) los síntomas fueron reportados en 7 pacientes de quienes solo tuvieron elevación de CK en grado 1 o 2(menos

de 10 veces el límite superior normal) ningún caso de rhabdomiolisis fue reportado.

El efecto del tratamiento antirretroviral en el perfil lipídico³³ y el riesgo cardiovascular ha sido corroborado ya en varios ensayos clínicos ^{34,35}

Varios ensayos han demostrado el efecto en los lípidos neutral de regímenes con Raltegravir en pacientes vírgenes al tratamiento^{19,20} en pacientes experimentados al tratamiento el estudio SPIRAL^{36,37} un estudio prospectivo multicentrico donde se sustituyó IP reforzado con ritonavir por raltegravir como componente de un régimen antirretroviral supresivo y un objetivo secundario en ese estudio fue el cambio en los lípidos plasmáticos en ayuno, un subestudio de este estudio mostro un significativo decremento a la semana 48 del basal en colesterol total(15.02%), lipoproteínas de baja densidad (12.66%) y triglicéridos(34.17%).

El estudio SWITCHMARK³⁸ llevado a 24 semanas donde los pacientes quienes fueron cambiados a raltegravir en su tratamiento tuvieron una media de decremento en colesterol total del basal de 12.8% y una disminución en triglicéridos de 41.5% la disminución en lipoproteínas de baja densidad fue reportada de 2.4% y no fue estadísticamente significativa.

La tolerabilidad de Raltegravir a nivel del sistema nervioso central fue evaluado por madeddu Et al³⁹. Realizaron una estudio observacional multicentrico de 453 pacientes infectados por VIH de estos 47(10.4%) desarrollo al menos un síntoma del SNC relacionado a la droga de los cuales fueron 3.8% cefalea, depresión 3.3%, ansiedad1.8%, mareo 1.5%, insomnio 1.3% y sueños alterados 0.2% un mayor predictor de síntomas del SNC fue la terapia con tenofovir o inhibidores de bomba de protones.

La elevación de enzimas hepáticas y en un menor grado eventos de hepatitis clínica relacionados son complicaciones comunes de la terapia antirretroviral las cuales llegan a ser más comunes en pacientes coinfectado con VIH y hepatitis B o C en estudios clínicos la elevación de aminotransferasas ocurrió a modestas y similares tasas en los grupos de comparación (bilis totales>2.6mg/dl 1.9%, ALT y

AST >5.1UI/L 3.1%) la elevación de aminotransferasas no fue asociada con hiperbilirrubinemia inexplicable o toxicidad hepática clínica y raramente limitó la terapia por tanto Raltegravir no parece asociada con importantes efectos hepatotóxicos incluso en pacientes coinfectados con hepatitis B O C 38.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental en la población infectada por VIH con seguimiento en la clínica GAPIR del CMN “Adolfo Ruiz Cortines” UMAE número 14 hayan iniciado tratamiento de rescate con Raltegravir mas terapia optimizada de base entre el 1 de marzo de 2010 y el 31 de julio de 2015. Se obtuvieron los datos directamente del expediente del paciente (notas médicas y hoja de laboratorios), de la carga viral, la cuenta de CD4, las pruebas de función hepática, la función renal y el perfil lipídico el cual se realiza de manera semestral.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes con falla virológica con carga viral mayor a 50 c/ml en 2 determinaciones sucesivas , quienes iniciaron una terapia de rescate, Pacientes resistentes al tratamiento que hayan recibido tres clases de antiretrovirales (inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosidico,(ITRAN) inhibidores de la transcriptasa reversa NO nucleosidico (ITRNN), inhibidores de proteasa(IP) y Pacientes que tengan un régimen antiretroviral de rescate que incluya raltegravir a dosis de 400 mg cada 12 horas más una terapia de base optimizada seleccionada en base a resultados de genotipo e historias de tratamiento previo, los criterios de exclusión fueron: Pacientes menores de 18 años, Pacientes que ya hayan recibido previamente un tratamiento con un inhibidor de integrasa en su régimen de tratamiento antiretroviral, Pacientes que no completaran 36 meses con Raltegravir en su régimen antiretroviral de rescate, Pacientes embarazadas o lactancia y Pacientes que cuenten con expediente incompleto.

Las variables independientes fueron; Terapia de rescate con Raltegravir mas terapia de base optimizada, La cual se define como seleccionada sobre la base de la historia previa de tratamiento antirretroviral fallido y exámenes de resistencia genotípica aprobados por un comité de expertos (GERA). Las variables dependientes En cuanto la medición de eficacia fueron; Carga viral de RNA VIH a

36 meses: la cual se define como la cuantificación del RNA viral medido en log 10 copias/ml medido por ensayo de PCR (ultra sensitivo Amplicor Roche), Cuenta de linfocitos T CD4 a 36 meses: la cual se define como la medición de subpoblación de linfocitos T CD4 cooperadores en células /micro litro.

Las variables dependientes En cuanto la medición de seguridad fueron: Evaluación semestral de función hepática, hasta el 6 semestre [medición de bilirrubinas totales (mg/dl), medición de AST y ALT (UI/L)], La Función renal evaluación semestral hasta el 6 semestre (Medición de creatinina en mg/dl) Y Perfil de lípidos evaluación semestral hasta el 6 semestre (Medición de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos en mg/dl).

Análisis estadístico; El análisis descriptivo se realizó usando como medidas centrales y de dispersión la media y la desviación estándar (DE). La comparación de medias entre variables con dos categorías en función de la naturaleza de las variables fue mediante el test de t de Student y/o U de Mann Whitney según corresponda. El valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El procedimiento estadístico se realizó en el programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Chicago, IL, EE.UU.) V.22*.

El proyecto se realizó bajo la aprobación del Comité Local de Investigación en salud del CMN "ARC". Se Declara no potenciales conflictos de intereses.

RESULTADOS

Se analizaron finalmente 20 pacientes infectados por VIH que cumplieron los criterios de inclusión: La carga viral basal de los pacientes en falla virológica que se rescataron con Raltegravir fue en promedio de 178545 siendo los 20 pacientes con viremia cumpliendo la definición de falla virología al final del seguimiento 19 pacientes consiguieron la indetectabilidad (<40 copias) con solo un paciente con 333 copias **Grafica 5 y 6 Tabla 5**. La eficacia a 36 meses del tratamiento respecto a la cuenta total de linfocitos (CD4) por paciente se muestran en la graficas 1 y 2. La media de la cuenta total de linfocitos (CD4) basal fue de 321.73 (Min. 37-Max: 725) y final de 565 (Min. 206-Max: 1108) y por porcentaje fue basal de 16.19 (Min. 0.12-Max: 30) y final de 28.94 (Min. 11-Max: 44). **Grafica 3 , 4 Tabla 1**. Respecto su perfil de seguridad en la función hepática; Las bilirrubinas el valor medio inicial fue de 3.03 ± 11 y final de 0.56 ± 0.19 , aspartato aminotransferasa basal la media fue de 40.35 ± 27.75 y de Alanina aminotransferasa basal de 37.90 ± 19.83 y al final de 37.10 ± 21.11 y de 53.90 ± 38.15 respectivamente. **Tabla 2**. Los parámetros de perfil de lípidos de ambos grupos mostraron diferencias de valores estadísticamente significativos sin embargo manteniendo dentro de parámetros fuera de rangos considerados patológicos. **Tabla 3**. Existió diferencia estadística ($p: \leq 0.05$) en la cuenta total de linfocitos, creatinina, colesterol total y LDL por grupos. **Tabla 4**.

TABLAS Y GRAFICAS

TABLA 1. CUENTA DE LINFOCITOS T, BASAL Y FINAL

n:20	CUENTA DE LINFOCITOS T					
	BASAL			FINAL		
	CD4 Basales	CD4 Basales (-)	Carga Viral	CD4	CD4 (-)	Carga Viral
MEDIA	252.90	15.18	178545.05	540.25	28.70	63.30
DE	202.53	8.33	381595.72	251.56	8.21	71.03
RANGO	688	27	1655378	902	33	278
MÍNIMO	37	3	130	206	11	35
MÁXIMO	725	30	178545.05	1108	44	313

TABLA 2. FUNCIÓN HEPÁTICA Y RENAL, BASAL Y FINAL

n:20	FUNCIÓN HEPÁTICA Y CREATININA							
	BASAL				FINAL			
	AST ¹	ALT ²	BILIS	CREAT.	AST ¹	ALT ²	BILIS	CREAT.
MEDIA	40.35	37.90	3.03	1.03	37.10	53.90	0.56	1.11
DE	27.75	19.83	11.06	0.14	21.11	38.15	0.19	0.19
RANGO	120	75	49.80	1	83	139	0.7	1
MÍNIMO	13	13	0.20	1	17	19	0.3	1
MÁXIMO	133	88	50.00	1	100	158	1.1	1

¹ aspartato aminotransferasa, ² Alanina aminotransferasa

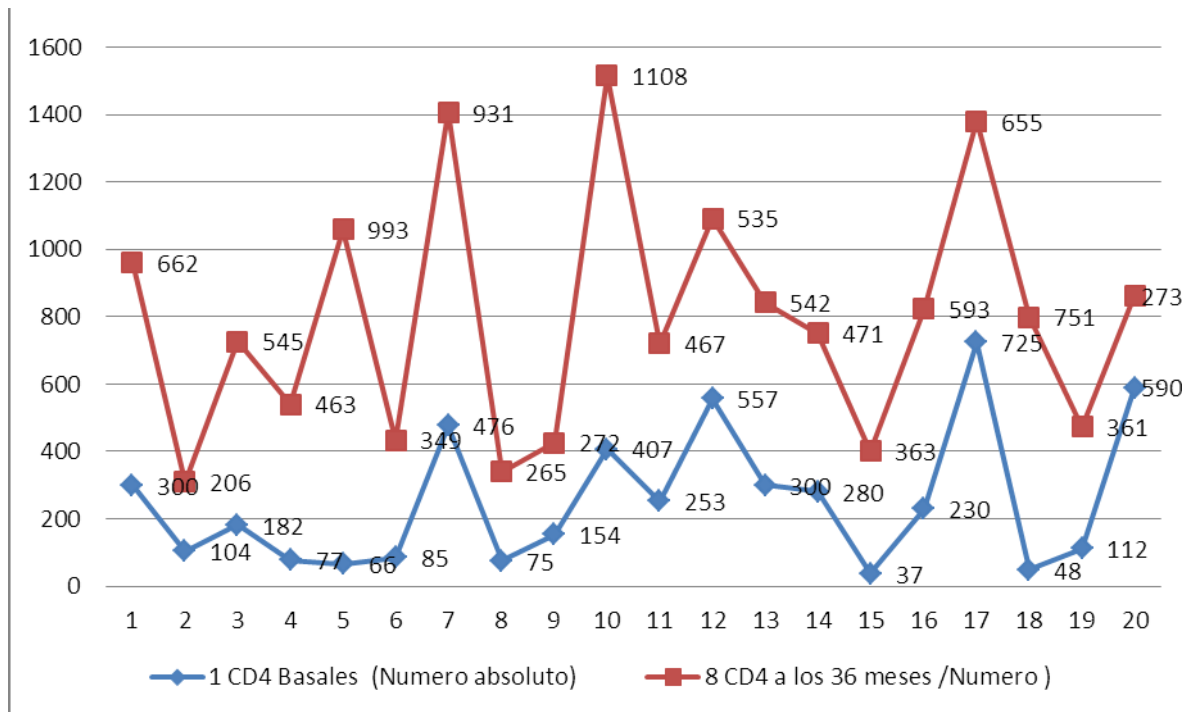
TABLA 3. PERFIL DE LÍPIDOS, BASAL Y FINAL

n:20	PERFIL DE LÍPIDOS							
	BASAL				FINAL			
	COL. TOTAL	HDL	LDL	TGC	COL. TOTAL	HDL	LDL	TGC
MEDIA	167.35	39.20	92.20	260.45	186.40	39.70	115.82	247.95
DE	45.17	14.64	37.88	127.63	38.77	8.59	33.92	119.72
RANGO	153	64	138	498	128	36	130	428
MÍNIMO	100	25	27	53	131	23	47	83
MÁXIMO	253	89	165	551	259	59	177	511

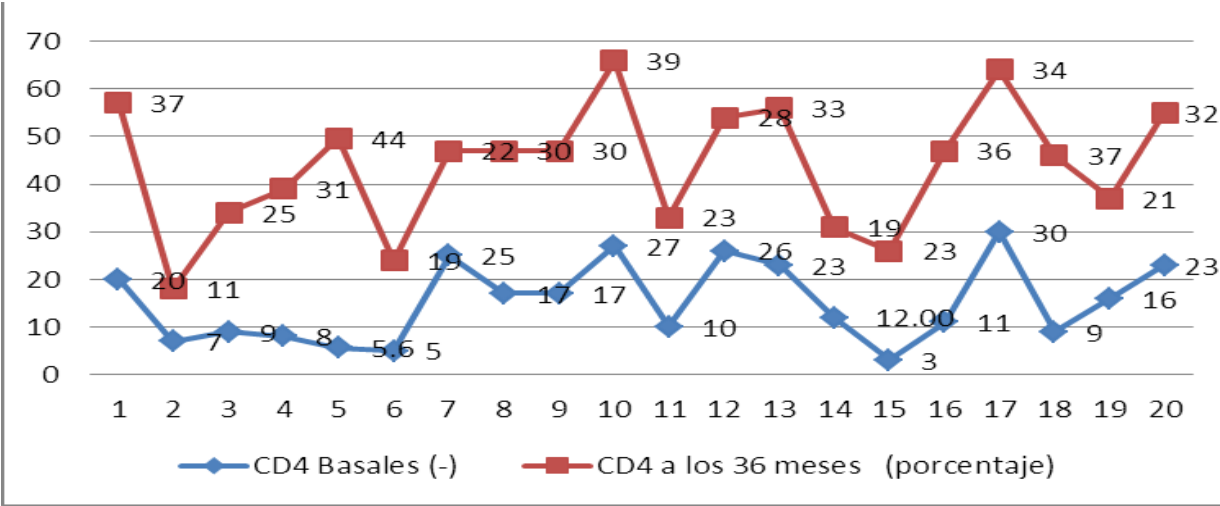
TABLA 4. DIFERENCIA DE MEDIAS POR GRUPOS

	BASAL		FINAL		p	IC 95 %	
	Media	DE	Media	DE			
CD4	252.9	202.53	540.25	251.56	≤0.05	-418.379	-156.321
CD4 (-)	15.18	8.33	28.7	8.21	≤0.05	-18.137	-8.903
C. V.	178545	381595	63.3	71.03	≤0.05	-114.779	357078.27
AST	40.35	27.75	37.1	21.11	0.68	-12.984	19.484
ALT	37.9	19.83	53.9	38.15	0.12	-36.659	4.659
BILIS	3.03	11.06	0.56	0.19	0.33	-2.72529	7.66729
CREAT.	1.03	0.14	1.11	0.19	≤0.05	-0.144	-0.016
COL. T.	167.35	45.17	186.4	38.77	≤0.05	-37.099	-1.001
HDL	39.2	14.64	39.7	8.59	0.87	-7.213	6.213
LDL	92.2	37.88	115.82	33.92	≤0.05	-38.637	-8.613
TGC	260.45	127.63	247.95	119.72	0.69	-53.046	78.046

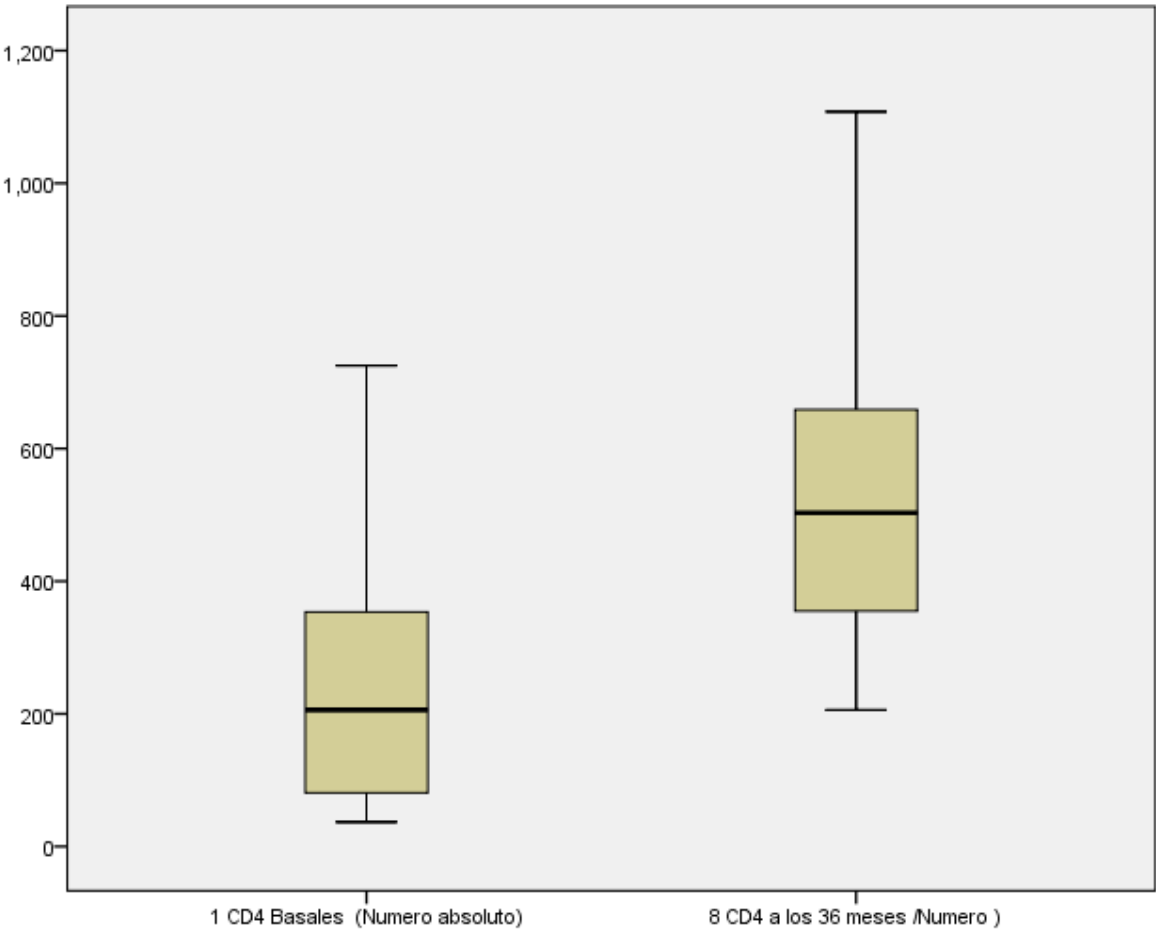
GRAFICA 1. CUENTA DE LINFOCITOS T (CD 4), BASAL Y FINAL POR PACIENTES



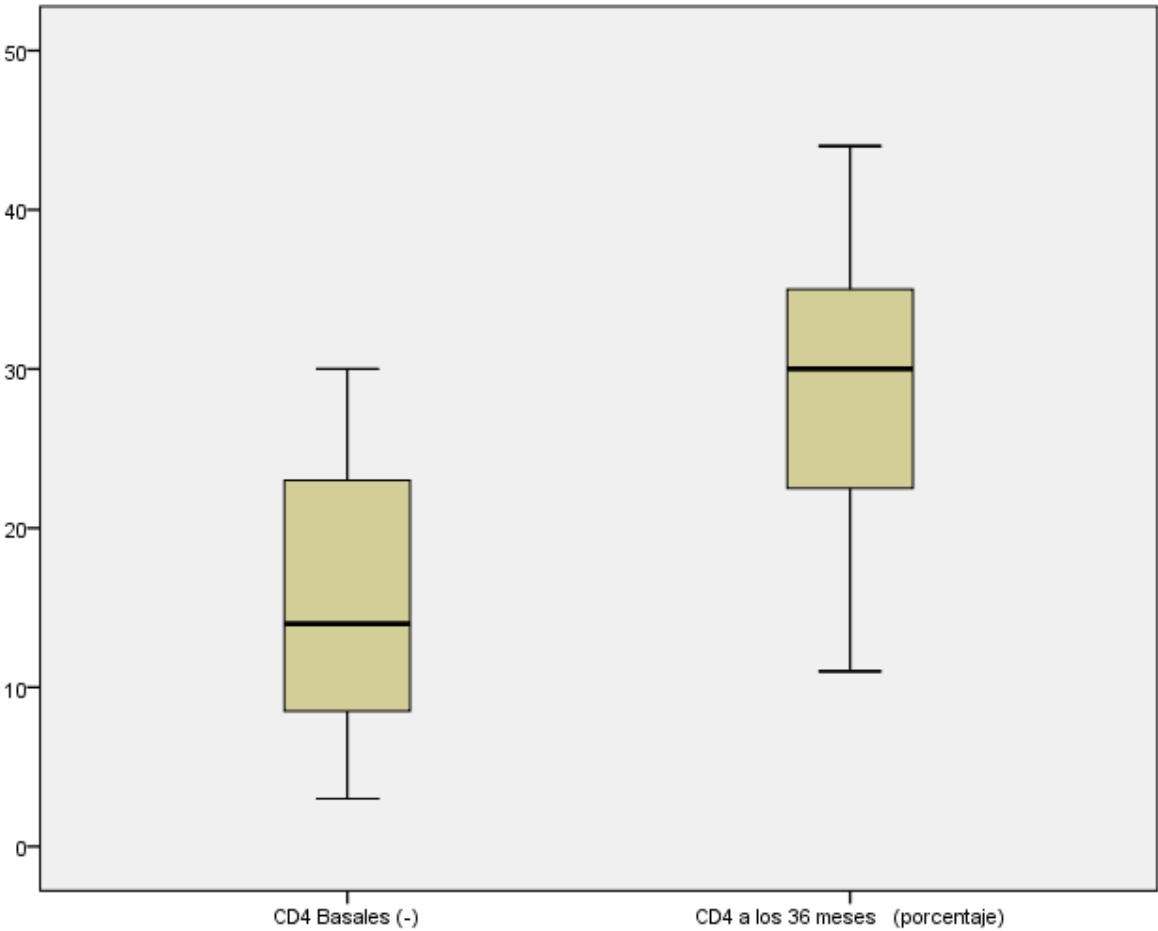
GRAFICA 2. CUENTA DE LINFOCITOS T (CD 4 %) BASAL Y FINAL POR PACIENTES



GRAFICA 3. CUENTA DE LINFOCITOS T (CD 4) BASAL Y FINAL



GRAFICA 4. CUENTA DE LINFOCITOS T (CD 4 %) BASAL Y FINAL



GRAFICA 5. CARGA VIRAL BASAL Y FINAL

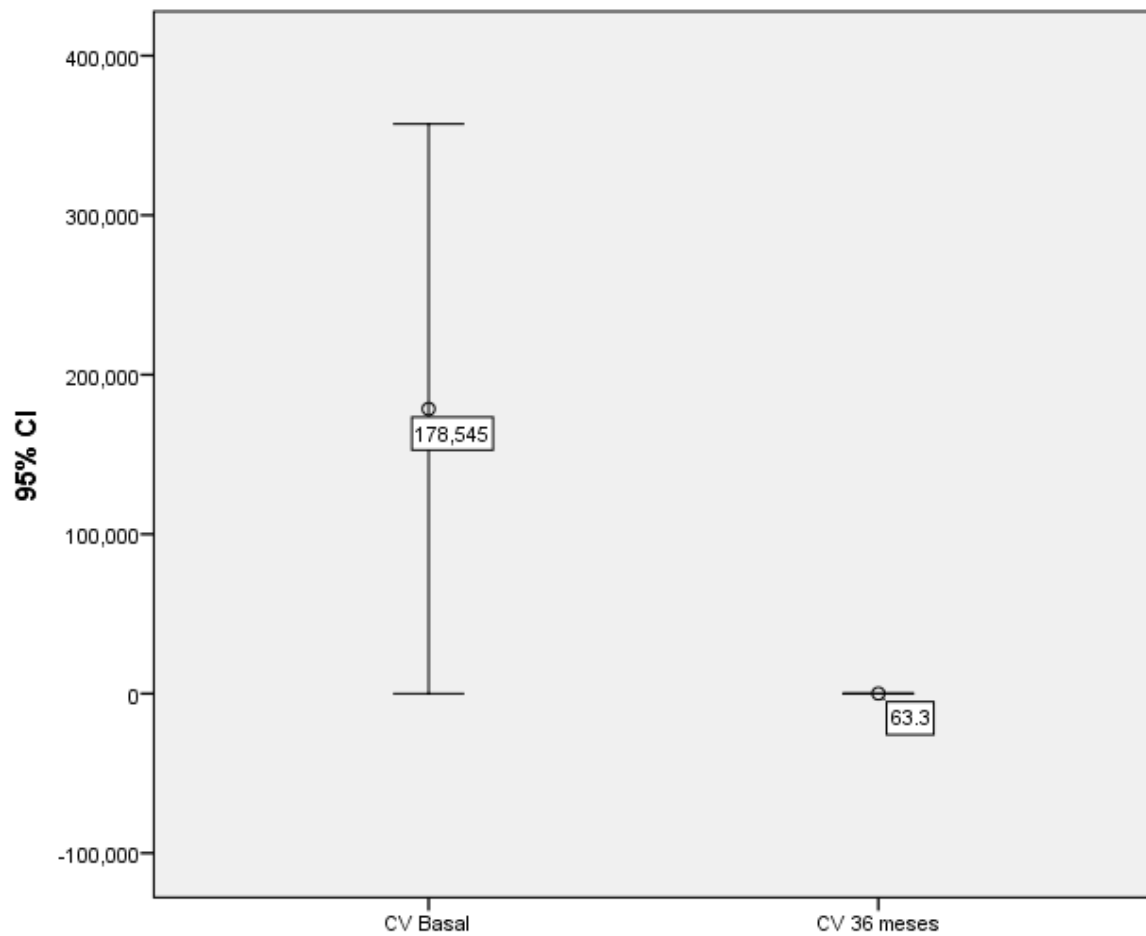
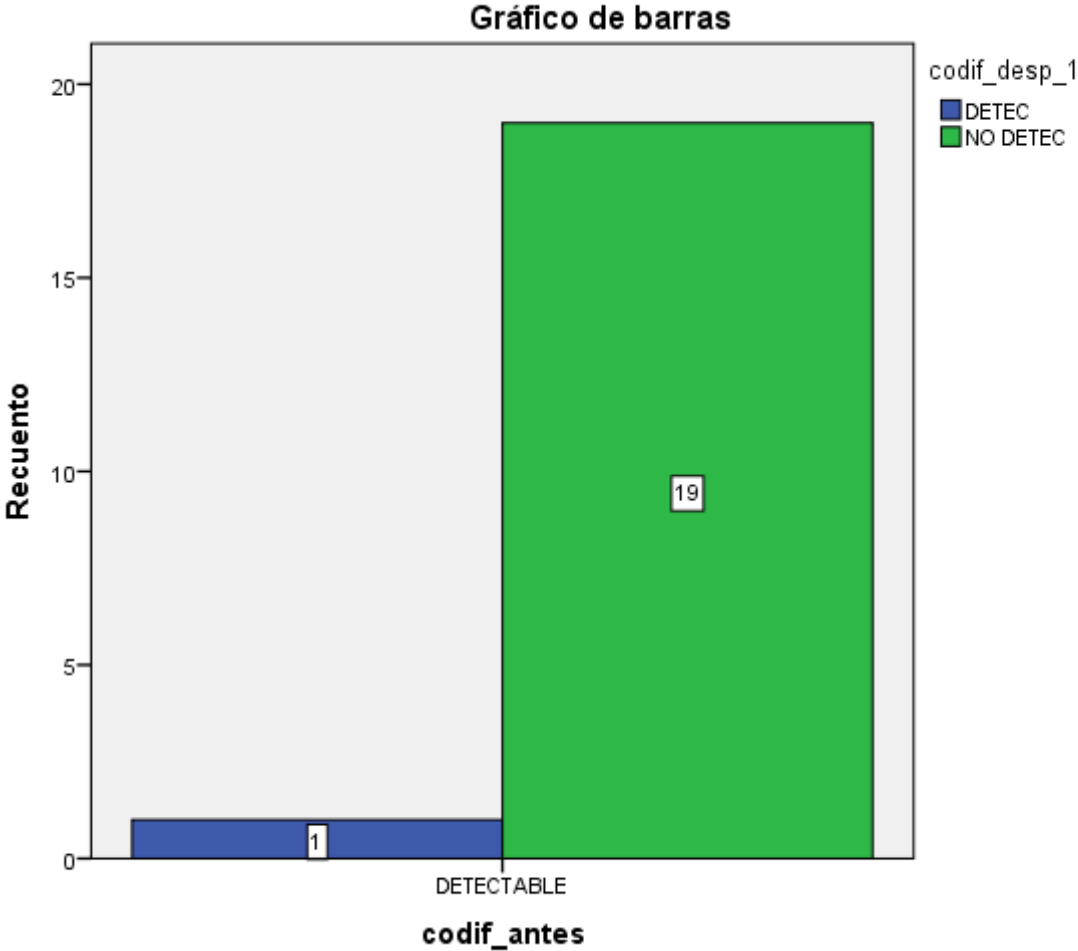


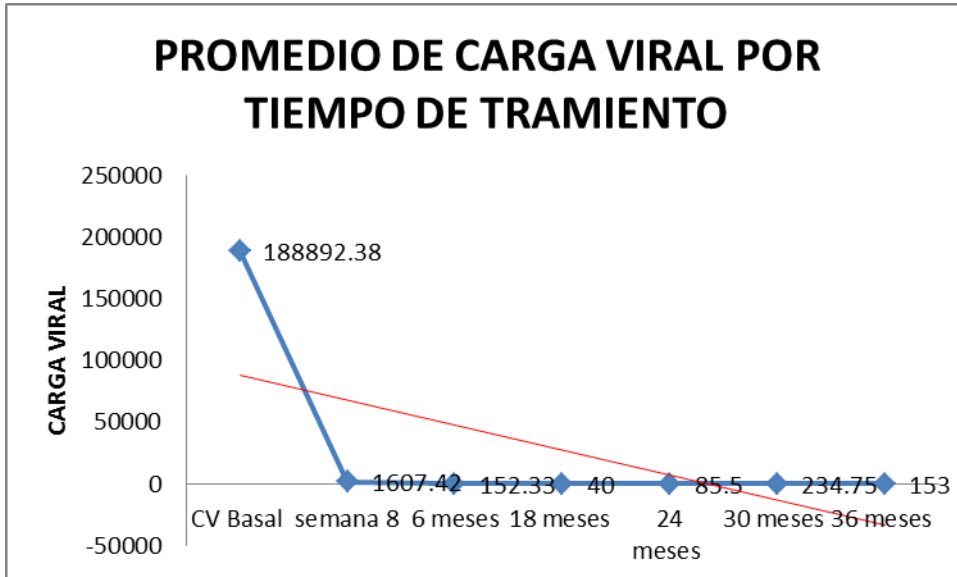
TABLA 5 PORCENTAJE Y VALOR ABSOLUTO DE PACIENTES CON CARGA VIRAL DETECTABLE Y NO DETECTABLE BASAL Y FINAL

CODIF. BASAL	CODIFICACIÓN FINAL n, %				TOTAL	
	DETECTABLE		NO DETECTABLE			
DETECTABLE	1	5	19	95	20	100

GRAFICA 6 NUMERO ABSOLUTO DE PACIENTES CON CARGA VIRAL DETECTABLE Y NO DETECTABLE BASAL Y FINAL



GRAFICA 7



DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran la alta eficacia de la combinación de Raltegravir mas TBO en el grupo de pacientes que tuvieron una historia de tratamiento con múltiples antiretrovirales y que tuvieron evidencia de Resistencia a 3 clases de drogas antiretrovirales. El 95% de pacientes consiguieron la indefectibilidad a 144 semanas de seguimiento definida como una carga viral menor de 40 copias/ml con solo un paciente mostrando falla virológica en quien se corroboró por revisión de expedientes y contacto personal mal apego al tratamiento. Similar a lo que fue mostrado en el estudio BENCHMRK 1 y 2 [18](#), ANRS 139 TRIO [13](#), y Protocol 00540 [40](#) la eficacia se alcanzó en 77%, 86 y 84% respectivamente, en este último estudio mostro que la mayoría de fallas virológicas ocurren al poco tiempo de inicio de tratamiento y que al alcanzar el éxito en el control virológico este es duradero lo cual no fue similar en nuestro grupo de estudio ya que no se presentó ninguna falla virológica temprano en el tratamiento [40](#).

Otro punto importante a destacar con respecto al control virológico es la rapidez dl descenso de viremia notándose d4ese las primeras 8 semanas y llevando prácticamente al 90% de indetectabilidad (carga viral <40) a los 6 meses mostrando la alta potencia del tratamiento similar a lo mostrado en benchmark 1 [7](#) donde el 78.4% comparado al 41% a las 16 semanas consiguieron una carga viral menor de 400 copias con significancia estadística ($P < 0.001$). Grafica 7

En nuestro estudio se confirma que no se requiere en pacientes con falla a múltiples clases de fármacos antiretrovirales análisis por genotipo para mutaciones asociada a resistencia a inhibidores de integrasa, previo al inicio de tratamiento en pacientes que nunca han sido tratados con inhibidores de integrasas dado que no hubo falla virológica alguna que se pudiera asociar a resistencia al tratamiento y por el momento en nuestra población no existe el riesgo de Resistencia transmitidas cuestión que habrá evaluarse después con el uso extendido de Raltegravir 2,3

La cuenta de CD4 sostuvo un incremento significativamente estadístico (+252/mm³ vs + 540/mm³) y de una manera duradera al completar 432 semanas de seguimiento todos consiguiendo una cuenta arriba de 200 c/mm³ con ningún paciente presentando durante el seguimiento una enfermedad definitoria de SIDA ni malignidad asociada a VIH, estos hallazgos han sido confirmados también en los ensayos clínicos BENCHMARK 1Y 218 , ANRS 139 TRIO 13 , PROTOCOL 00540 cabe mencionar que En nuestro estudio solo 3 pacientes tuvieron rastro serológico de infección con hepatitis B resuelta, ninguno hepatitis C y ninguno alguna otra infección activa lo cual puede ser un factor afectando la cuenta de células CD4.

Respecto al perfil de seguridad el 40%(8) tuvieron efectos adverso grado 1-2 como náuseas diarrea, dispepsia que no ameritaron discontinuación del tratamiento y llegaron a ser menores al continuar con el tratamiento, no hubo efectos adversos serios relacionados al tratamiento (grado 3-4) a las 432 semanas de tratamiento.

La media de colesterol total al final del tratamiento fue de 186 ± 38 con un aumento respecto al basal de 35% de la media de LDL al final del seguimiento fue de 115 ± 33 con un aumento de 26% y HDL fue de 39.7 ± 8.5 sin aumento significativo para triglicéridos la media al final de seguimiento fue de 248 ± 119 descendiendo respecto al basal (260.45) 4% aunque no de manera significativa, este descenso se debe al cambio de uso de Inhibidores de proteasa (clase de antiretrovirales conocida por causar hipertrigliceridemia) el cual era previamente utilizado por la gran mayoría de los pacientes incluidos en el estudio. Esta mejora en el perfil lipídico después del uso de inhibidores de proteasa ha sido previamente demostrado; en el estudio SPIRAL [36](#) un decremento significativo a las 48 semanas del basal fue visto en colesterol total (15.02%), LDL (12.66%), Y Triglicéridos (34.17%). En el estudio SWITCHMRK [38](#) a las 24 semanas los pacientes cambiados a Raltegravir experimentaron un decremento en el colesterol total del basal de 12.8%, triglicéridos de 41.5%. y el decremento de LDL fue reportado de 2.4% no considerado significativo.

En cuanto a las pruebas de función hepática las bilirrubinas totales presentaron un importante descenso al final del tratamiento con un porcentaje de descenso de 40% lo cual se explica también por el efecto del uso previo de Inhibidores de proteasa en especial Atazanavir. En cuanto a transaminasemia. Los valores de AST y ALT se mantuvieron sin cambios significativos sin presentar elevaciones fuera del rango considerado normal.

Respecto a la función renal evaluada por el nivel de creatinina no se presentó ningún tipo de lesión renal aguda o crónica ni clínica compatible con alguna alteración en la función renal.

Respecto a la toxicidad musculo esquelética de Raltegravir se tiene como antecedente el estudio por Lee et que evaluó toxicidad musculo esquelética en el grupo con Raltegravir VS grupo control con antiretrovirales no inhibidores de integrasa tuvo toxicidad esquelética fue presente en 37% del grupo Raltegravir VS 19% en el grupo control (P,0.001); sin embargo ningún paciente desarrollo rhabdomiolisis [31](#). Monteiro et al evaluó retrospectivamente una cohorte de 475 pacientes con Raltegravir; Una elevación de CPK fue vista en (11.2%), sin ningún paciente con elevación de CPK para considerarlo como efecto adverso grado 3 o 4 y ninguno desarrollando rhabdomiolisis. [32](#)

En nuestro estudio no se solicitó de manera rutinaria CPK pero durante los 36 meses de seguimiento ningún paciente presento un cuadro clínico compatible con miositis o Rhabdomiolisis

A nuestro conocimiento hasta el momento este es uno de los primeros reportes a largo plazo de la eficacia y seguridad de raltegravir en la práctica clínica real con pacientes multi experimentados, realizados en el contexto de la población Mexicana y de Veracruz en particular estado con las más altas prevalencias de infección por VIH. Nuestros resultados mostraron una alta eficacia para control virológico y mejoría en la inmunidad así como un perfil de seguridad amplio, lo que otorga confianza de extender la prescripción del inhibidor de integrasa al personal

que atiende pacientes con infección por VIH y da una seña de lo que se puede esperar con su reciente introducción en regímenes de primera línea.

Las limitaciones de este estudio son el diseño retrospectivo observacional así como el poco número de pacientes que cumplieron los criterios para poder reclutarse en el presente estudio. En el futuro cercano serán necesarios estudios de diseño prospectivo comparativos con mayor número de pacientes que se podrá lograr con el uso extendido de Raltegravir en la práctica clínica con la finalidad de obtener mayores conclusiones.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran una alta eficacia de la combinación de Raltegravir más terapia de base optimizada como terapia de rescate en pacientes multitratados con falla virológica respecto al descenso de la carga viral, cuenta total de linfocitos, así como un amplio perfil de seguridad en el perfil de lípidos, pruebas de función hepática, creatinina y toxicidad general. Por lo que nuestro estudio sugiere al primer inhibidor de integrasa en México una opción confiable y segura en la práctica clínica en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1 World Health Organization HIV/AIDS data and statistics.
http://www.who.int/hiv/data/epi_core_july2015.png?ua=1

- 2 CENSIDA. Casos de VIH/SIDA en Mexico , registro nacional de casos de SIDA. Actualización al cierre del 2013.
<http://www.censida.salud.gob.mx/interior/panorama.html>

- 3 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

- 4 European AIDS clinical society (EACS) Guidelines 7.1 november 2014.
<http://eacssociety.org/portals/0/GUIDELINES/English%20PDF%20-%20Version%207.1.pdf>.

5. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach June 2013.

6. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH en México: Censida/Secretaría de Salud, 2014 [Versión electrónica de: 27 de marzo de 2015]

7. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. N Engl J Med 2008;359:339-54.

8. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. N Engl J Med 2008;359:355-65.

9. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:1261-9.

10. Imaz A, Del Saz SV, Ribas MA, et al. Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir : a safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:382–386

11. Scherrer a.u., Von wyl v., Fux c.a. ET AL. (2010). Implementation of raltegravir in routine clinical practice: Selection criteria for choosing this drug, virologic response rates, and characteristics of failures. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (2010)*.

12. Yazdanpanah y., fagard c., descamps d., taburet a.m., colin c., roquebert b., katlama c., et al. (2009) High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the infectious diseases society of america*. **49** (9), 1441-1449.

13. Fagard C., Colin C., Charpentier c., Rami a. et al. (2012). Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: Week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*. **59** (5), 489-493.

14. Nozza S, Gall L, Bigonoli A Et al. Four-year outcome of a PI and NTRI-sparing salvage regimen: maraviroc, raltegravir, etravirine. *new microbiologica* 37, 145-151, 2014

15. Capetti A, Landonio S, Meraviglia P Et al. 96 Week follow-up of HIV-infected patients in rescue with Raltegravir plus optimized backbone regimens: A multicentre Italian experience. *Plos One* 7(7): 39222.doi:10.1371/journal.pone.0039222

16 Rusconi S, Vitiello P, Adorni F. Et al factors associated with virological success with raltegravir- containing regimens and prevalence of raltegravir-resistance-associated mutations at failure in the ARCA database. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:936-942

17 Capetti A, Meraviglia P, Landonio S. Et al. Four years data of raltegravir-based salvage therapy in HIV-1-infected, treatment- experienced patients: the SALIR-E Study. *International journal of antimicrobial AGENTS* 43 (2014) 189-194,

18 Eron J., Cooper d., Steigbigel r.t., Clotet b. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomized, placebo-controlled trials. *Lancet infect dis* 2013;13:587-96

19 Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL; STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(1):77–85.

20 Gotuzzo E, Markowitz M, Ratanasuwan W; Protocol 004 Study Team. Sustained efficacy and safety of raltegravir after 5 years of combination antiretroviral therapy as initial treatment of HIV-1 infection: final results of a randomized, controlled, phase II study (Protocol 004). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(1):73–77.

- 21 Reynes J, Trinh R, Pulido F, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(2):256–265.
22. Hill A, Cho M, Mrus J The cost of full suppression of plasma HIV RNA in Highly Antiretroviral- experienced patients. *AIDS Rev*. 2011; 13:41-8
- 23 Summa V, Petrocchi A, Bonelli F, et al. Discovery of raltegravir, a potent, selective orally bioavailable HIV-integrase inhibitor for the treatment of HIV-AIDS infection. *J Med Chem*. 2008;51(18): 5843–5855.
24. Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of raltegravir after single and multiple doses in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(2):293–299.
25. Blanco JL, Varghese V, Rhee SY, Gatell JM, Shafer RW. HIV-1 integrase inhibitor resistance and its clinical implications. *J Infect Dis*. 2011;203(9):1204–1214.
26. Cattaneo D, Gervasoni C, Meraviglia P, et al. Inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected subjects. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(2);460–464.
- 27 .Iwamoto M, Wenning LA, Mistry GC, et al. Atazanavir modestly increases plasma levels of raltegravir in healthy subjects. *Clin Infect Dis*. 2008;47(1):137–140.
28. Jackson A, Watson V, Back D, et al. Plasma and intracellular pharmacokinetics of darunavir/ ritonavir once daily and raltegravir once and twice daily in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58: 450–457.

29. Messiaen P, Wensing AM, Fun A. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e52562.
30. Teppler H, Brown D, Leavitt R. Long-Term safety from the raltegravir clinical development Program. *Current HIV Research*, 2011, 9, 40-53
31. Lee FJ, Amin J, Bloch M, Pett SL, Marriott D, Carr A. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(5):525–533.
32. Monteiro P, Perez I, Pich J, Gatell JM, Martinez E. Creatine kinase elevation in HIV-1-infected patients receiving raltegravir-containing antiretroviral therapy: a cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(2):404–408.
33. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R & Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *Journal of the American Medical Association* 2003 289 2978–2982.
34. Worm SW, Sabin C, Weber R et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *Journal of Infectious Diseases* 2010 201 318–330.
35. Triant VA, Lee H, Hadigan C & Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 2506–2512.

36. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM; SPIRAL Study Group. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS*. 2010;24(11): 1697–1707
37. Saumoy M, Sánchez-Quesada JL, Martínez E, et al. LDL subclasses and lipoprotein-phospholipase A2 activity in suppressed HIV-infected patients switching to raltegravir: Spiral substudy. *Atherosclerosis*. 2012;225(1):200–207.
38. Eron JJ, Young B, Cooper DA; SWITCHMRK 1 and 2 investigators. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicenter, double-blind, randomized controlled trials. *Lancet* 2010;375(9712): 396–407.
39. Madeddu G, Menzaghi B, Ricci E; CISAI Group. Raltegravir central nervous system tolerability in clinical practice: results from a multicenter observational study. *AIDS*. 2012;26(18):2412–2415.
40. Gatell JM, Katlama C, Grinsztejn B; Protocol 005 Team. Long-term efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir in patients with limited treatment options in a Phase II study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(4):456–463

ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE RALTEGRAVIR CON TRATAMIENTO DE BASE OPTIMIZADO COMO TERAPIA DE RESCATE EN VIH”
EVALUACION A 36 MESES DE TRATAMIENTO EN LA UMAE 14**

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

No	nombre	edad	género	tx reco m	cuenta linfoc. inic	perfil hepat. inic	perfil renal inic	perfil lip. inic	cuenta linfoc. fin	perfil hepat. fin	perfil renal fin	perfil lip. fin

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	“EFICACIA Y SEGURIDAD DE RALTEGRAVIR CON TRATAMIENTO DE BASE OPTIMIZADO COMO TERAPIA DE RESCATE EN VIH” EVALUACION A 36 MESES DE TRATAMIENTO EN LA UMAE 14
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	CMN 14 VERACRUZ NOVIEMBRE 2015
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Debido a la importancia que an adquirido en nuestra población los inhibidores de integrasa se evaluara la eficacia y seguridad a largo plazo de Raltegravir con terapia antiretroviral de base optimizada como rescate en pacientes infectados por VIH con falla a múltiples esquemas antiretrovirales nunca siendo tratados con inhibidores de integrasa.
Procedimientos:	<ol style="list-style-type: none">1. Se revisarán expedientes clínicos de los pacientes de la clínica de GAPIR2. Se identificarán a los pacientes con diagnóstico de VIH en terapia antiretroviral3. Se tomarán los pacientes que cumplan criterios de inclusión.4. Se recabarán los siguientes datos del expediente clínico: Nombre, Numero de afiliación, edad, género, diagnostico, numero de esquemas antiretrovirales utilizados, cuenta de CD4, carga viral , bilis , transaminasas, perfil de lípidos, creatinina, efectos adversos clínicos del tratamiento
Posibles riesgos y molestias:	NO HAY NINGUN PROCEDIMIENTO QUE PONGA EN RIESGO AL PACIENTE
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	SE EVALUARA EN 36 MESES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE SU TRATAMIENTO ACTUAL A BASE DE RALTEGRAVIR LO CUAL OTORGARA CONFIANZA EN CONTINUAR DICHO TRATAMIENTO E INDIRECTAMENTE CONTRIBUIRA A DAR UN SUSTENTO PARA CONTINUAR EL MISMO TRTAMIENTO EN PACIENTES CON SIMILARES CARACTERISTICAS
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	DURANTE EL ESTUDIO DE SER NECESARIO O SOLICITADO SE PROPORCIONARA INFORMACIÓN ACTUALIZADA SOBRE LA ADECUACION DEL TRATAMIENTO ACTUAL O LA CNVENIENCIA DE MODIFICAR ACTUAL ESQUEMA EN BASE A FALTA DE EFICACIA O EFECTOS ADVERSOS

Participación o retiro: EL PACIENTE O SUS FAMILIARES TENDRA LA LIBERTAD DE RETIRAR SU CONSENTIMIENTO PARA LA REVISION DE SUS REGISTROS CLINICOS Y ABANDONAR EL ESTUDIO SIN QUE AFECTE SU ATENCION MEDICA POR PARTE DEL INSTITUTO O PLANTEAR CUALQUIER DUDA QUE SURGA DURANTE EL PRESENTE ESTUDIO

Privacidad y confidencialidad: SE MANTENDRA ABSOLUTA CONFIDENCIALIDAD DE LA IDENTIDAD DE LOS PACIENTES EN PRESENTACIONES O PUBLICACIONES QUE SE DERIVEN DEL MISMO Y DE SU CONFIDENCIALIDAD

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

LOS PACIENTES INFECTADOS POR VIH CON RESISTENCIA A MULTIPLES FARMACOS ANTIRETROVIRALES EN LA POBLACION DE VERACRUZ Y DE LA UMAE 14 PODRAN CONTAR CON UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO DE RESCATE CONOCIENDO SU EFICACIA Y SU PERFIL DE SEGURIDAD EN CUANTO A EFECTOS ADVERSOS

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

DR. R4MI BRUNO ALI LOPEZ LUIS CELULAR 2281389511

Colaboradores:

DR. ALEJANDRO QUINTIN BARRAT

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de ambos padres o
tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

Tabla de grados de severidad de los efectos adversos a fármacos antiretrovirales de la división de AIDS (DAIDS) NIAI/DHHS.

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Clinical adverse event <u>NOT</u> identified elsewhere in the grading table	Mild symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities with intervention not indicated	Moderate symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities with intervention indicated	Severe symptoms causing inability to perform usual social & functional activities with intervention or hospitalization indicated	Potentially life-threatening symptoms causing inability to perform basic self-care functions with intervention indicated to prevent permanent impairment, persistent disability, or death

AGRADECIMIENTOS

A mis amados padres por el apoyo incondicional en mi carrera y su amor el combustible para seguir adelante.

A mis queridas hermanas por su cariño y apoyo.

A mi Monse por sus entrañables consejos.

A mis profesores de medicina interna por todas sus enseñanzas para la práctica de esta hermosa especialidad.