



ORIGINALES

Eficacia y seguridad en condiciones clínicas reales del raltegravir en un hospital de referencia del seguro social peruano

Efficacy and safety in real clinical conditions of Raltegravir in a reference hospital of peruvian social security

Rafael Pichardo-Rodriguez¹
Marcos Saavedra-Velasco^{1,2}
Fernando Mendo-Urbina²
Carlos Muñoz-Medina¹
Saarah C Zegarra del Rosario-Alvarado³
J. Antonio Grandez-Urbina⁴

¹ Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú

² Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins"-EsSALUD, Lima-Perú

³ Universidad San Martín De Porres, Lima-Perú.

⁴ Universidad Continental, Lima, Peru. jagrandez@gmail.com

<https://doi.org/10.6018/eglobal.415971>

Recibido: 24/02/2020

Aceptado: 24/07/2020

RESUMEN:

Introducción: El Raltegravir pertenece a los inhibidores de integrasas, quedando demostrado y aprobado por diversos ensayos clínicos como un potente antirretroviral seguro y eficaz para el tratamiento de pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), con buena tolerancia y baja toxicidad, incluyéndose en el esquema de tercera línea o rescate y se inicia cuando los esquemas de primera y segunda línea han fracasado.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad en condiciones clínicas reales del uso de Raltegravir dentro de los esquemas de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) en pacientes con infección por VIH en un hospital de referencia del seguro social en Perú.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes con diagnóstico de infección por VIH que iniciaron tratamiento dentro del esquema TARGA basados en Raltegravir con seguimiento y control a los 6 meses. Se presentaron medidas de resumen de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, así como medias y desviación estándar para las variables cuantitativas en base a los resultados de las pruebas de normalidad. Los datos fueron procesados y analizados en el software estadístico SPSS versión 22.

Resultados: El género masculino fue el más afectado con un 76%(n=119) del total. El rango de edad más frecuente fue el comprendido entre los 45 a 55 años (25,4%; n=40). Las comorbilidades más frecuentes fueron Diabetes mellitus e Hipertensión arterial, con reducción exponencial de la carga viral y elevación de los niveles de linfocitos CD4.

Conclusión: El Raltegravir es eficaz para el tratamiento de pacientes VIH.

Palabras clave: Fármacos anti-VIH; infecciones por VIH; raltegravir

ABSTRACT:

Introduction: Raltegravir belongs to integrase inhibitors, being demonstrated and approved by several clinical trials as a powerful and safe antiretroviral drug for the treatment of patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), with good tolerance and low toxicity, including in the third line or rescue scheme and it starts when the first and second line schemes have failed.

Objective: To evaluate the efficacy and safety in real clinical conditions of the use of Raltegravir within the HAART schemes in patients with HIV infection in a reference hospital of social insurance in Peru.

Methods: A retrospective observational study was performed in patients with a diagnosis of HIV infection who started treatment within the TARGA scheme based on Raltegravir with follow-up and control at 6 months. We presented summary measures of frequencies and percentages for the qualitative variables, as well as means and standard deviation for the quantitative variables based on the results of the normality tests. The data was processed and analyzed in the statistical software SPSS version 22.

Results: The male gender was the most affected with 76% (n = 119) of the total. The most frequent age range was between 45 to 55 years (25.4%, n = 40). The most frequent comorbidities were Diabetes mellitus and arterial hypertension, with exponential reduction in viral load and elevation of CD4 lymphocyte levels.

Conclusion: Raltegravir is effective for the treatment of HIV patients.

Keywords: Anti-HIV drugs; HIV infections; raltegravir

INTRODUCCIÓN

En octubre del año 2007, los inhibidores de integrasa (Int) fueron aprobados para el tratamiento de pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), siendo el Raltegravir, el primero de ellos⁽¹⁾. Este medicamento demostró en diferentes fases de los ensayos clínicos ser seguro y eficaz con una potente acción antirretroviral, más efectiva que los inhibidores de proteasa (IP)⁽²⁾.

Desde su aprobación, el Raltegravir ha presentado una adecuada seguridad y eficacia para el tratamiento de la infección por VIH, así como, una buena tolerancia por parte de los pacientes independientemente de su género y raza⁽³⁾. La toxicidad e interacción con otros medicamentos anti-retrovirales es baja, debido a que no es metabolizado dentro del sistema citocromo P450⁽²⁾. Sin embargo, dentro de los efectos adversos se encuentran alteraciones metabólicas como el trastorno de los lípidos sanguíneos entre otros⁽⁴⁾.

Según la norma técnica peruana de Salud N° 215-2018/MINSA del 2018 se incluye al Raltegravir dentro del esquema de terapia de tercera línea o de rescate y se inicia cuando los esquemas de tratamiento anti-retroviral de gran actividad (TARGA) de primera y segunda línea han fracasado en el control de la enfermedad⁽⁵⁾.

Un estudio realizado en un centro de referencia del seguro social en Perú, determinó que la proporción de pacientes que responden adecuadamente al esquema de tratamiento basado en Raltegravir es alta y la seguridad es aceptable. A pesar de ello, la información acerca de su seguridad y eficacia en condiciones clínicas reales y sobre todo en nuestra población es aún limitada, a pesar de la experiencia obtenida desde que se inició su prescripción en nuestro centro a partir del año 2007.

El objetivo fue describir la eficacia y seguridad en condiciones clínicas reales de los esquemas de TARGA basados en Raltegravir en una serie de pacientes con infección por VIH en un hospital de referencia del seguro social en Perú.

MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS

Estudio observacional retrospectivo en pacientes infectados por el VIH que recibieron TARGA basados en Raltegravir con seguimiento y control en el servicio de infectología del hospital nacional "Edgardo Rebagliati Martins"-EsSALUD, Lima-Perú en el año 2018.

Criterios de selección

Se incluyeron aquellos pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de infección por VIH que iniciaron en nuestro centro TARGA basados en Raltegravir que contaron con seguimiento y control a los 6 meses. Se excluyeron a aquellos pacientes con historia clínica incompleta, ilegible o no disponible al momento de su solicitud y aquellos que no tenían estudios de carga viral ni CD4 durante los meses de seguimiento, así como estudios analíticos complementarios incompletos (glucosa sérica, lípidos séricos, hemograma completo y perfil hepático).

Aspectos éticos

Se guardó y protegió la confidencialidad de los datos, todo participante tuvo derecho al anonimato. No se realizaron experimentos en los pacientes y se siguieron los principios éticos para la investigación en seres humanos estipulados en la declaración de Helsinki. Se realizó una evaluación por el Comité de Ética del Instituto de Investigación en Ciencias Biológicas de la Universidad Ricardo Palma.

Población y tamaño de muestra

Se incluyó a todos los que iniciaron TARGA basados en Raltegravir y control en el servicio de infectología de nuestro hospital.

Se definió efectividad del TARGA basado en Raltegravir como la presencia de una carga viral <1000 copias/ml a los 6 meses (24 semanas) de tratamiento y seguridad como la presencia de reacciones adversas medicamentosas leves o ausentes. Adicionalmente se analizaron las siguientes variables clínicas: Sexo, edad, comorbilidades, número de años con diagnóstico, medicación habitual, motivo de uso de Raltegravir, esquema de TARGA basado en Raltegravir recibido, nivel de CD4, hemograma, perfil hepático, perfil lipídico, glicemia y creatinina sérica.

Los datos fueron recolectados a partir de los registros clínicos utilizando una ficha de datos elaborada en base a los objetivos del estudio. La carga viral se determinó mediante el método de PCR en el equipo de HIV Architect (Roche®). Los niveles de CD4 se midieron mediante citometría de flujo en el equipo BDFACS Canto II. El hemograma y los análisis bioquímicos se procesaron en los equipos SYSMEX 2000 y ADVIA 1800, respectivamente.

Tiempo de seguimiento: Desde el inicio del tratamiento hasta los 6 meses (24 semanas).

Análisis estadísticos

Se presentaron medidas de resumen de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, así como medias y desviación estándar para las variables cuantitativas en base a los resultados de las pruebas de normalidad. Los datos fueron procesados y analizados en el software estadístico SPSS versión 22.

RESULTADOS

Se ubicó a un total de 216 registros clínicos, de las que fueron excluidas 59 por no contar con controles de carga viral ni CD4, incluyéndose finalmente solo 157 historias.

El género mayormente afectado fue el masculino, representando un 76% (n=119) del total. El rango de edad más frecuente fue el comprendido entre los 45 a 55 años (25,4%; n=40). Las dos comorbilidades más frecuentes fueron la diabetes mellitus e hipertensión arterial (24%; n=14 y 17%; n=10), siendo menos frecuente la co-infección con hepatitis C (2%; n=1). En la tabla 1 se presentan las características generales de los participantes.

Tabla 1. Características generales de los pacientes sometidos a tratamiento con Raltegravir.

	n	%
Edad		
15-25	3	1.91
26-35	26	16.56
36-45	36	22.93
46-55	40	25.48
56-65	34	21.66
66-75	14	8.92
<75	4	2.55
Sexo		
Femenino	38	24
Masculino	119	76
Años con diagnóstico de infección por VIH		
< 5 años	30	19.11
5-10 años	38	24.20
10-15 años	19	12.10
15-20 años	50	31.85
> 20 años	20	12.74
Comorbilidades		
Diabetes Mellitus	14	23.73

Hipertensión Arterial	10	16.95
Enfermedad Renal Crónica	8	13.56
Neoplasia de órgano sólido	5	8.47
Sarcoma de Kaposi	4	6.78
Neoplasia hematológica	3	5.08
HTLV	2	3.39
Tuberculosis	6	10.17
Hepatitis B	6	10.17
Hepatitis C	1	1.69

Medicación habitual

Estatinas	19	35.85
Fibratos	26	49.06
Estatina más fibrato	3	5.66
Rifampicina	5	9.43

Motivo del uso de raltegravir

Naive

Tuberculosis	3	1.91
Neoplasia	3	1.91
Hepatitis B	2	1.27
Cirrosis hepática	2	1.27
Protocolo	1	0.64
Otras causas	2	1.27
No especifica	3	1.91
Sub Total	16	10.19

Toxicidad

Embarazo	1	0.64
Dislipidemias	6	3.82
Riesgo cardiovascular	4	2.55
Riesgo psiquiátrico	3	1.91
Intolerancia oral	4	2.55
RAM EFV	5	3.18
Nefrotoxicidad	1	0.64
Sub Total	33	21.02

Falla virológica

Con test de resistencia	77	49.04
Sin test de resistencia	25	15.92

	Sub Total	102	64.97
Falta de medicamentos		2	1.27
Protocolo		2	1.27
No se especifica		2	1.27

La carga viral se redujo exponencialmente, de 23 pacientes que presentaron carga viral indetectable al inicio del tratamiento, se incrementaron a 145 pacientes a los 6 meses de tratamiento (Figura 1). De igual manera, los niveles de linfocitos CD4 se incrementaron a los 6 meses de tratamiento (Figura 2). En relación a la seguridad, se encontró un aumento del número de casos de pacientes con glucosa y creatinina sérica elevada (Tabla 2).

Figura 1. Eficacia del Raltegravir a las 24 semanas de tratamiento

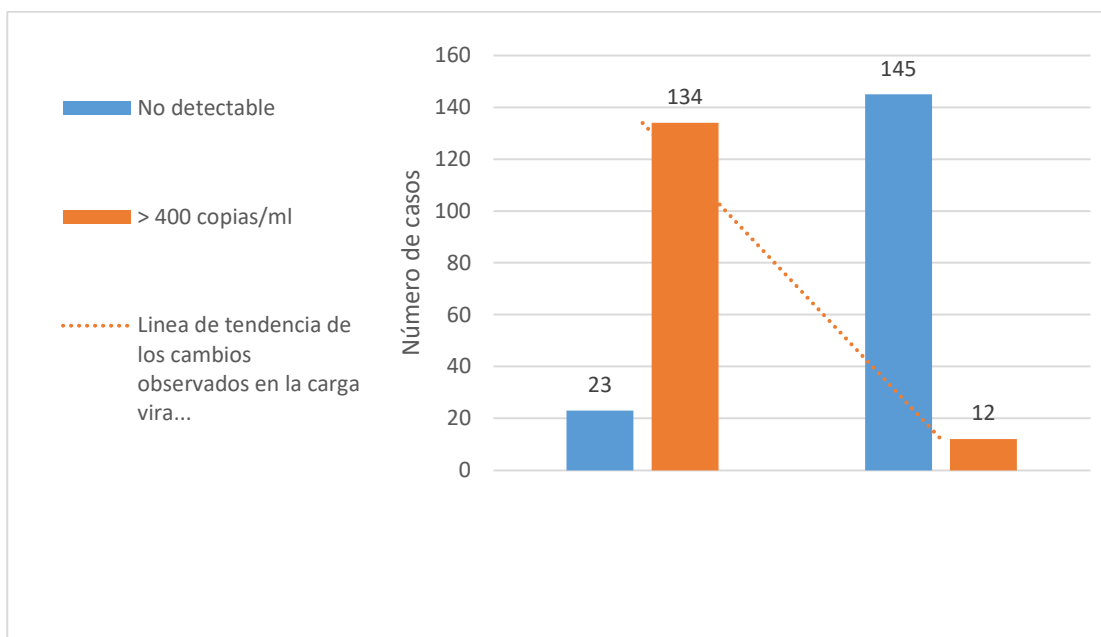


Figura 2. Niveles de linfocitos CD4 antes y a los 6 meses de tratamiento

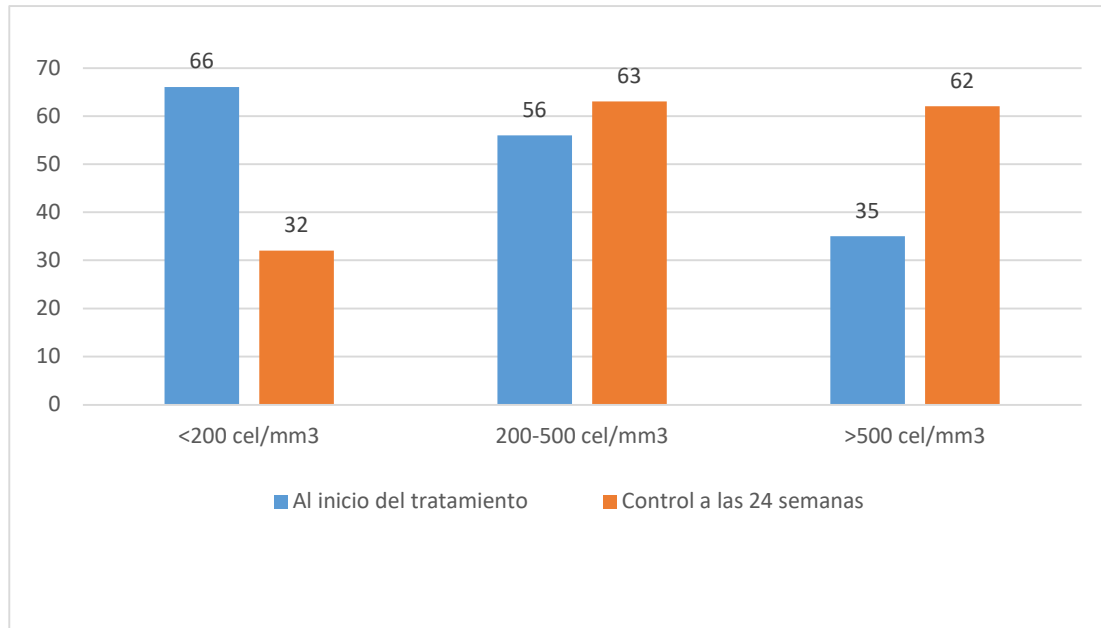


Tabla 2. Efecto del Raltegravir sobre la carga viral, nivel de CD4, hemograma y parámetros bioquímicos

		Al inicio del tratamiento		Control a las 24 semanas	
		n	%	n	%
HEMOGRAMA Y BIOQUÍMICA SÉRICA					
Hemoglobina					
	Varones (Hb<13 g/L)	40	25.48	13	8.28
	Mujeres (Hb<12 g/L)	15	9.55	9	5.73
Neutropenia					
(Neutrófilos absolutos)	Leve (1 - 1.5)	17	10.83	4	2.55
	Moderada (0.5 - 1)	6	3.82	0	0.00
	Severa (<0.5)	1	0.64	2	1.27
Plaquetas absolutas	< 150 000	10	6.37	1	0.64
Nivel de glucemia sérica					
	> 106 mg/dl	16	10.19	26	16.56
Nivel de creatinina					
	Varones (Cr>1.1 mg/dl)	9	5.73	13	8.28
	Mujeres (Cr> 0.8 mg/dl)	7	4.46	5	3.18

Perfil hepático

TGO > 34 mg/dl	40	25.48	28	17.83
TGP > 49 mg/dl	29	18.47	23	14.65
FA > 129 mg/dl	48	30.57	40	25.48
BT > 1.2 mg/dl	9	5.73	7	4.46
BD > 0.3 mg/dl	8	5.10	13	8.28
BI > 0.5 mg/dl	15	9.55	12	7.64

Perfil lipídico

Colesterol total > 200 mg/dl	38	24.20	43	27.39
HDL < 60 mg/dl	127	80.89	113	71.97
LDL > 100 mg/dl	68	43.31	71	45.22
Col/HDL > 5	42	26.75	49	31.21
Triglicéridos > 250	34	21.66	34	21.66

Nota: Hb: Hemoglobina; Cr: Creatinina sérica; TGO: Transglutaril oxamía; TGP: TRasglutarioapeptidasa; FA: Fosfatasa alcalina; BT: Bilirrubina total; BD: Bilirrubina directa; BI: Bilirrubina indirecta; HDL: Lipoproteína de alta densidad; LDL: Lipoproteína de baja densidad.

DISCUSIÓN

Los esquemas de TARGA basados en Raltegravir incluidos en el estudio presentan un importante efecto antirretroviral, que se refleja en la importante reducción de la carga viral a los 6 meses de tratamiento. En concordancia, diversos estudios que han evaluado la eficacia de los esquemas basados en este medicamento en condiciones clínicas reales han demostrado una alta eficacia para el control del virus^(4,6,7). Sin embargo, los datos siguen siendo aún limitados, sobre todo, en nuestra población⁽⁸⁾.

Malpartida *et al*, en un estudio retrospectivo realizado en un hospital de referencia similar al nuestro, halló una respuesta virológica de un 90% en comparación al 77,7% encontrado en nuestro estudio⁽⁹⁾. Probablemente esta diferencia sea debida a variables que no hemos podido controlar, a pesar de ello, sigue representando una alta eficacia para el control de la enfermedad.

En una cohorte multi-céntrica Mexicana, evaluaron la efectividad y los factores de riesgo para el resultado virológico de los esquemas de TARGA basados en Raltegravir más un régimen adicional optimizado en pacientes que habían recibido TARGA. Se encontraron altas tasas de supresión virológicas a las 48 semanas de tratamiento similares al nuestro. Por otro lado, la edad mayor de 40 años se asoció a un buen resultado virológico con importante tamaño del efecto (Odds Ratio [OR]: 5,61; Intervalo de confianza al 95% [IC-95%]: 1,61-18,84), sin embargo, el uso de Tenofovir dentro del régimen se asoció a un mal resultado virológico (OR:0,16; IC-95%: 0,03-0,80)⁽⁷⁾.

De manera similar, en otro estudio evaluaron la eficacia de los esquemas de TARGA basados en Raltegravir en condiciones clínicas reales en pacientes nuevos y antes tratados. Los esquemas mostraron una eficacia adecuada a largo plazo. En ambos grupos la supresión virológica se obtuvo y mantuvo a las 24 semanas de tratamiento en un alto porcentaje y esta supresión se mantuvo hasta el término del seguimiento (48

semanas)⁽⁸⁾. También se ha podido observar que los esquemas de TARGA basados en Raltegravir en pacientes mayores de 60 años son seguros y altamente efectivos. En adición, en esta población se asocia a una reducción del recuento de triglicéridos y plaquetas⁽¹⁰⁾. Estos resultados son concordantes a lo reportado en los diferentes ensayos clínicos realizados previos a su aprobación⁽²⁾.

En base a todo ellos, los esquemas basados en Raltegravir en la práctica clínica real presentan una adecuada eficacia para la reducción de la carga viral, control con un importante efecto que puede ser observado a los 6 meses de inicio de tratamiento. Su uso a largo plazo a podría tener una buena tolerabilidad y eficacia, debido a que se ha demostrado que el uso a largo plazo sigue presentando márgenes de seguridad y eficacia adecuados.

En relación al margen de seguridad, es uno de los medicamentos anti-retrovirales mejores tolerados, con limitados efectos adversos y mínimas interacciones medicamentosas⁽¹⁰⁾. Reportamos un aumento del número de casos de pacientes con niveles séricos elevados de glucosa sérica y creatinina. A diferencia, en pacientes mayores de 60 años, se logra observar una reducción del recuento de triglicéridos y del número de plaquetas⁽¹⁰⁾. Probablemente estos cambios en la glicemia sean debidos a las comorbilidades que presentaban los pacientes al inicio del tratamiento. La comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus y al no haber un control adecuado sobre su influencia en los resultados analíticos y al seguimiento, puede haberse asociado a las alteraciones en los resultados observados en sus controles.

Entre los motivos para el uso de Raltegravir, el más frecuente fue la falla en el control viral por parte de los esquemas de TARGA previamente utilizados.

Limitaciones

La limitación más importante fue la imposibilidad de controlar a una gran variedad de posibles variables intervinientes y que probablemente hayan modificado la respuesta de los pacientes al fármaco. Sin embargo, la caída exponencial de la carga viral nos revela el importante efecto antirretroviral del medicamento, que al parecer es independiente al efecto de alguna variable adicional.

CONCLUSIÓN

Los esquemas de TARGA basados en Raltegravir en condiciones clínicas reales son seguros y efectivos para el control del VIH. Este medicamento presenta una potente acción antirretroviral y los efectos pueden ser vistos a los 6 meses de iniciado el tratamiento. Debe hacerse un uso racional y ser prescrito con cautela. Debe reservarse este medicamento para los casos más severos y con falla de los esquemas de primera y segunda línea.

Agradecimiento

Al Dr. Fernando Mendo, por la aprobación, permisos y posibilidad de ejecución del presente trabajo en el servicio de infectología del hospital nacional "Edgardo Rebagliati Martins"-EsSALUD.

REFERENCIAS

1. Mouscadet J-F, Tchertanov L. Raltegravir: molecular basis of its mechanism of action. *Eur J Med Res*. 2009;14(Suppl 3):5-16.
2. Gatell JM. Eficacia del raltegravir: desde los voluntarios sanos a la fase III. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2008;26:29-33.
3. Squires KE, Bekker LG, Eron JJ, Cheng B, Rockstroh JK, Marquez F, et al. Safety, tolerability, and efficacy of raltegravir in a diverse cohort of HIV-infected patients: 48-week results from the REALMRK study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(6):859-70.
4. Funderburg NT, Xu D, Playford MP, Joshi AA, Andrade A, Kuritzkes DR, et al. Treatment of HIV infection with a raltegravir-based regimen increases LDL levels, but improves HDL cholesterol efflux capacity. *Antivir Ther*. 2017;22(1):71-5.
5. MINSA Resolucion Ministerial 2015-2018 MINSA -NTS N° 097-MINSA/DGSP-V.03 "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)". 2018
6. Gantner P, Koeppel C, Partisani M, Batard M-L, Bernard-Henry C, Cheneau C, et al. Efficacy and safety of switching to raltegravir plus atazanavir dual therapy in pretreated HIV-1-infected patients over 144 weeks: a cohort study. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(12):838-45.
7. Mata-Marín JA, Smeke AEW, Rodriguez MR, ChávezGarcía- M, Banda-Lara MI, Rios AMP, et al. Effectiveness and Risk Factors for Virological Outcome of Raltegravir-Based Therapy for Treatment-Experienced HIV-Infected Patients. *Drugs RD*. 2017;17(1):225-31.
8. Jaeckle M, Khaykin P, Haberl A, De Leuw P, Schü ttfort G, Stephan C, et al. Efficacy of raltegravir-containing regimens in antiretroviral-naïve and -experienced individuals in routine clinical practice. *Int J STD AIDS*. 2016;27(13):1170-9.
9. O Malpartida GP-L, J Collins, JL Magallanes, PA Castro, RA Castillo, JA Hidalgo, et al. Real-life use of raltegravir: experience from Hospital Guillermo Almenara, Essalud, Lima, Peru. Speaker Abstracts presentado en: HIV & Hepatitis in the Americas 19–21 April 2018; 2018; Mexico.
10. Pavone P, Giustini N, Fimiani C, Paoletti F, Falciano M, Salotti A, et al. Long-Term Treatment With Raltegravir is Associated with Lower Triglycerides and Platelets Count in the Older HIV+ Population: Results from the Ral-Age Study. *Curr HIV Res*. 2017;15(5):355-60.

ISSN 1695-6141

© [COPYRIGHT](#) Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia