

Estudio de la efectividad, supervivencia y seguridad de las terapias antirretrovirales de inicio en pacientes VIH+

U. Cilveti-Sánchez, M. Arenere Mendoza, H. Navarro Aznárez, M. J. Rabanaque Hernández¹,
M. A. Allende-Bandrés, M. Mendaza Beltrán

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ¹Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

Resumen

Objetivo: Estudiar los tratamientos antirretrovirales de inicio indicados en pacientes VIH durante el periodo 2001-2003, su efectividad, supervivencia y seguridad.

Método: Estudio descriptivo retrospectivo de las variables clínicas y farmacológicas de los pacientes VIH *naïve* a través de la historia farmacoterapéutica.

Resultados: La media de linfocitos CD4⁺ ha sido 209,6 células/mm³. La neumonía por *Pneumocystis carinii* ha sido la principal enfermedad presente al iniciar tratamiento antirretroviral. Las terapias más utilizadas han sido las basadas en la utilización de un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINN) combinado con dos inhibidores análogos (ITIAN). Las combinaciones de tres inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos presentaron la mayor supervivencia media. El principal motivo de suspensión de terapia inicial han sido los efectos adversos, siendo la estavudina el peor tolerado.

Conclusiones: Las terapias basadas en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos e inhibidores de la proteasa (IPs) han demostrado una efectividad similar en el incremento de células CD4⁺. En la disminución de los niveles de carga viral los inhibidores de la proteasa han resultado más efectivos. Las terapias con tres inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos han presentado la mayor supervivencia.

Cilveti-Sánchez U, Arenere Mendoza M, Navarro Aznárez H, Rabanaque Hernández MJ, Allende-Bandrés MA, Mendaza Beltrán M. Estudio de la efectividad, supervivencia y seguridad de las terapias antirretrovirales de inicio en pacientes VIH+. Farm Hosp 2005; 29: 323-330.

Los resultados de este trabajo han sido parcialmente presentados en el XLIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Huelva, 5-8 de octubre de 2004.

Recibido: 22-02-2005
Aceptado: 26-07-2005

Correspondencia: Usua Cilveti-Sánchez. Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. Fax: 976 765 611. e-mail: ucilveti@salud.aragon.es

Palabras clave: Pacientes VIH *naïve*. Tratamiento antirretroviral. Efectos adversos.

Summary

Objective: To study initial antiretroviral therapies indicated for HIV-infected patients during the 2001-2003 period regarding effectiveness, survival and safety.

Method: A descriptive, retrospective study of clinical and drug-related variables of *naïve* HIV-infected patients through pharmacotherapeutic history.

Results: Mean CD4⁺ lymphocytes counts were 209.6 cells/mm³. Pneumonia by *Pneumocystis carinii* was the most commonly found condition at antiretroviral treatment onset. Most commonly used therapies included those based on a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). The longest mean survival was achieved by using combinations of three nucleoside reverse transcriptase inhibitors. The primary reason for initial antiretroviral therapy discontinuation were adverse effects, with stavudine exhibiting the poorest tolerability.

Conclusions: Therapies based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors (PIs) have shown similar effectiveness to increase CD4⁺ cell counts. Regarding viral load decreases, protease inhibitors were most effective. Therapies using three nucleoside reverse transcriptase inhibitors resulted in peak survival.

Key words: *Naïve* HIV patients. Antiretroviral therapy. Adverse effects.

INTRODUCCIÓN

Uno de los hitos que más importancia ha tenido en la historia de la epidemia de VIH en España lo constituyó, sin duda, la introducción de las terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA) en 1996. Fue en este momento, con la utilización de los fármacos inhibidores

de la proteasa (IPs), cuando se produjo el descenso más pronunciado en la incidencia de casos de sida a la vez que se observaba una importante mejora en el pronóstico de la enfermedad, tanto en términos de años de vida como de calidad de vida de los pacientes infectados por el virus. El resultado fue una reducción de la incidencia de sida superior al 60% en los siguientes cuatro años y una caída de la mortalidad de un 67% en tan sólo dos años¹. Sin duda alguna, la introducción del TARGA ha cambiado radicalmente la progresión clínica de la infección². El TARGA con combinaciones de al menos tres fármacos es el tratamiento de elección de la infección por el VIH, ya que diversos trabajos han evidenciado que retrasa la progresión clínica aumentando significativamente la supervivencia, además de disminuir los ingresos hospitalarios y los costes asociados³.

La infección por VIH en la población española ha sido, y sigue siendo, un importante problema de salud pública, cuantificado frecuentemente por el número de casos de sida registrados. Es verdad que, al hablar de casos de sida, nos referimos a una consecuencia tardía de la infección por el VIH que, por tanto, no refleja la incidencia actual de nuevas infecciones. La incidencia de sida es un buen indicador para evaluar el conjunto de intervenciones de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento, destinadas a controlar la enfermedad de las personas infectadas por el VIH. Se considera que entre estas intervenciones el tratamiento de personas infectadas es la que mayor impacto ha tenido, a corto plazo, en la incidencia de casos de sida. Sin embargo, teniendo en cuenta el prolongado periodo que media entre la infección por el VIH y el desarrollo final de sida, un indicador más útil en el análisis de las tendencias actuales de la epidemia mundial es el número de nuevas infecciones por el VIH⁴.

El inicio del tratamiento antirretroviral (TARV) y la elección del TARGA más adecuado en cada situación sigue siendo hoy día un punto importante de debate científico. Estas preguntas se plantean en los últimos tiempos desde una posición algo más conservadora tomando mayor protagonismo la situación clínica e inmunológica del paciente frente a la carga viral e intentando "reservar", en la medida de lo posible, ciertos fármacos para estadios más avanzados de la enfermedad⁵.

Los estudios con fármacos antirretrovirales realizados hasta la fecha no son suficientes para establecer unas normas claras que permitan delimitar y especificar en cada momento cómo ha de tratarse cada tipo de paciente VIH. El Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida editó, por primera vez en junio de 1995, unas recomendaciones sobre TARV en el adulto. Dichas recomendaciones se han ido actualizando periódicamente. De manera casi paralela se reunió por primera vez el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), con el objetivo de elaborar sus recomendaciones sobre el TARV en la infección VIH. Así, fruto del consenso de GESIDA y el comité del Plan Nacional

sobre el Sida que revisa los avances en la fisiopatología del VIH, los resultados de eficacia y seguridad de ensayos clínicos, de estudios de cohortes y de farmacocinética publicados en los últimos años establecen en España anualmente unas directrices respecto al TARV en pacientes infectados por el VIH⁶.

En los países más desarrollados, el TARGA y la generalización del control de la evolución clínica de los pacientes con parámetros objetivos como son la cuantificación de la carga viral plasmática y de los linfocitos CD4+ en sangre periférica, han hecho que las complicaciones y la mortalidad producidas por la infección por el VIH se hayan reducido, convirtiéndose esta infección en una patología crónica controlable⁷.

Los objetivos del presente trabajo han sido caracterizar los pacientes VIH que recibían tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) por vez primera (pacientes *naïve*) en un hospital de referencia; estudiar el tipo de terapias utilizadas en dichos pacientes, analizar los motivos de cambio del TARGA de inicio, así como la supervivencia de las terapias. Finalmente se ha valorado la efectividad de los tratamientos en términos de niveles de linfocitos T CD4+ y ARN-VIH en sangre, y la seguridad de los mismos, mediante el análisis de los efectos adversos.

MÉTODO

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo en el que se analizan las características demográficas, clínicas y las relacionadas con el tratamiento de los pacientes VIH *naïve*. Han sido incluidos aquellos pacientes VIH *naïve* a los que se les dispensó TARV en el área de pacientes externos del Hospital Universitario Miguel Serret (HUMS) entre enero de 2001 y diciembre de 2003.

En la descripción de los pacientes estudiados, como variables demográficas, se han incluido el sexo y la edad. También se obtuvo información sobre la existencia o no de embarazo al iniciar el tratamiento. Las variables clínicas analizadas han sido la comorbilidad existente en el paciente, la presencia o no de sintomatología en el momento de iniciar la terapia así como el tipo de sintomatología (estados agudos de neumonía, infección por citomegalovirus, toxoplasmosis o síndrome constitucional) y los niveles de ARN-VIH y linfocitos CD4+ al iniciar el tratamiento. Las variables analizadas en relación con el TARGA han sido el tipo de TARV de inicio prescrita, su supervivencia en el tiempo, la existencia o no de un cambio en el tratamiento durante el periodo del estudio así como el motivo de la modificación si esta se produce. Por supervivencia de las terapias antirretrovirales se ha entendido el tiempo en días transcurrido desde el inicio del tratamiento antirretroviral con una determinada terapia hasta que esta es suspendida. Como cambio de terapia se ha considerado cualquier modificación que suponga la introducción o eliminación de al menos un

fármaco antirretroviral de la terapia del paciente. No han sido considerados como tales las modificaciones en la dosis o en la forma farmacéutica de los fármacos.

Los TARGA han sido clasificados en uno de los cuatro grupos generales existentes en función de la clase de antirretrovirales que se incluyen en la terapia: a) combinación de 1 ITINN más 2 ITIAN; b) combinación de 1 ó 2 IP más 2 ITIAN; c) combinación de 3 ITIAN; y d) terapias que incluyen tenofovir. Los ITINN son inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, ITIAN son inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos e IP son inhibidores de la proteasa.

En aquellos casos en los que se ha modificado la terapia inicial, se han analizado los niveles de ARN-VIH y linfocitos CD4+ en el momento del cambio de terapia, el motivo del cambio así como el fármaco responsable del mismo en los casos de efectos adversos y resistencias. Igualmente han sido analizadas las nuevas terapias de cambio iniciadas en dichos pacientes.

La efectividad de los tratamientos se mide en términos de cambios en los niveles de linfocitos CD4+ y ARN-VIH, considerando la diferencia en los niveles entre el momento en que el tratamiento es iniciado y el momento en el que esta primera terapia se suspende.

Las fuentes de información utilizadas han sido el registro de pacientes en dispensación individualizada del programa de gestión de pacientes externos Farmacyst®, la historia farmacoterapéutica y la historia clínica. En el primero se ha identificado a aquellos pacientes que llegan a recoger TARV a nuestro servicio por primera vez. De la historia farmacoterapéutica de cada paciente se ha recogido la información de las variables relacionadas con el tratamiento. Por último, la historia clínica del paciente ha proporcionado los datos referentes a variables clínicas y demográficas.

El análisis de los datos se ha realizado con el programa SPSS 11.5. En la comparación de medias de variables cuantitativas se han utilizado la prueba t de student y el análisis ANOVA cuando existía normalidad en la distribución de las variables e igualdad de varianzas. Cuando no se dieron estos requisitos se aplicó el test U de Mann-Whitney o H de Kruskal-Wallis. Se ha fijado un nivel de confianza del 95%, aceptándose como significativas las diferencias encontradas cuando el valor de p fue inferior a 0,05. Para el estudio de la supervivencia de los distintos tipos de terapia se ha utilizado el método Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Desde enero de 2001 hasta diciembre de 2003 en el área de pacientes externos del Servicio de Farmacia del HUMS han iniciado tratamiento 116 pacientes VIH *naïve*. El descenso global en los últimos tres años en el número de pacientes *naïve* atendidos ha sido de un 22,7%: 44 pacientes en 2001 frente a 34 en 2003.

Un 66% (77) de los pacientes son varones y un 34% (39) mujeres, resultando la razón de masculinidad de 1,9. Un 33,3% (13) de las mujeres se encontraban embarazadas.

En el figura 1 se muestra la distribución de los pacientes por grupos de edad. La edad media de la población en estudio ha sido de 36,6 años (DE = 9,3). La edad media en el grupo de los hombres ha sido de 38,5 años (DE = 10,0) y en el de las mujeres de 33 (DE = 6,5). La media de edad en los hombres es significativamente mayor que en las mujeres ($p = 0,03$).

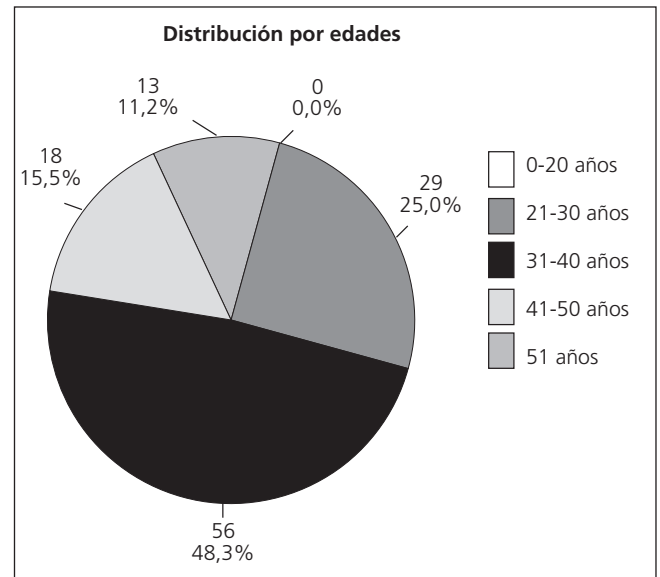


Fig. 1.- Distribución por grupos de edad de los pacientes VIH *naïve*.

Características clínicas

Las condiciones de comorbilidad entre la población *naïve* se han podido conocer en 69 pacientes ($n = 69$) y entre ellas se ha encontrado un 55% de pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C, un 34,7% de individuos ex-UDVP (usuarios de drogas por vía parenteral), un 17,4% ha padecido algún brote de tuberculosis activa, el 14,5% neumonía por *Pneumocystis carinii*, un 7,2% toxoplasmosis y un 4,3% sífilis.

Las características clínicas basales de la población estudiada se presentan en la tabla I. El valor medio de CD4+ para los varones fue de 155,7 células/mm³ (DE = 159,8) y de 311,3 células/mm³ (DE = 322,1) para las mujeres ($p = 0,02$). Si se prescinde del grupo de las embarazadas, este mismo valor medio es de 180,2 células/mm³ (DE = 129,2) para las mujeres, resultando no ser estadísticamente significativa en este caso la diferencia observada. Para la carga viral, el valor medio ha sido de

Tabla I. Estado clínico y parámetros bioquímicos basales de los pacientes VIH *naïve*

	N (%)
Estado clínico (n = 68)	
Asintomáticos	29 (42,6%)
Sintomáticos	39 (57,4%)
Recuento de células T CD4+ (n = 104)	
Media (copias/mm ³)	209,6 (DE = 239,6)
< 50 (copias/mm ³)	28 (27%)
50-200 (copias/mm ³)	36 (34,6%)
201-500 (copias/mm ³)	30 (28,8%)
> 500 (copias/mm ³)	10 (9,6%)
Niveles de ARN-VIH (n = 101)	
Media (copias/mm ³)	221.716 (DE = 261.257,6)
< 500 (copias/mm ³); < 2,7 log ₁₀	7 (6,9%)
500-4.999 (copias/mm ³); 2,7-3,7 log ₁₀	8 (7,8%)
5.000-49.999 (copias/mm ³); 3,7-4,7 log ₁₀	15 (14,7%)
50.000-99.999 (copias/mm ³); 4,7-5 log ₁₀	17 (16,7%)
100.000-249.999 (copias/mm ³); 5-5,4 log ₁₀	23 (22,6%)
250.000-499.999 (copias/mm ³); 5,4-5,7 log ₁₀	15 (14,7%)
500.000-749.999 (copias/mm ³); 5,7-5,8 log ₁₀	3 (2,9%)
750.000 (copias/mm ³); > 5,8 log ₁₀	14 (13,7%)

DE: desviación estándar.

234.390,4 copias/mm³ (DE = 260.640,2) para los varones y de 197.815,6 copias/mm³ (DE = 264.536,5) para las mujeres, diferencias no significativas.

En el momento de iniciar el TARV, 39 pacientes (Tabla I) se encontraban sintomáticos. De estos, el 43,6% (17) sufría un proceso agudo de neumonía, causada en más de la mitad de los casos por *Pneumocystis carinii*, el 20,5% (8) tuberculosis activa, el 7,7% (3) presentaba fiebre y adenopatías, otro 7,7% (3) de los pacientes presentaba síndrome constitucional, un 5,1% (2) padecía toxoplasmosis y el restante 15,4% (6) presentaba otros síntomas en el momento de iniciar el tratamiento.

La carga viral media para la población sintomática ha sido de 266.673,3 (DE = 270.332,4) y para la población que se encontraba asintomática de 119.462,1 (DE = 187.140,0) (p = 0,09). En la figura 2 se muestra la distribución de pacientes por cifras de linfocitos CD4+ en ambas poblaciones. El valor medio de células CD4+ en la población asintomática ha sido superior al de la sintomática, 371,8 células/mm³ (DE = 342,6) en el primer caso y 139,4 células/mm³ (DE = 166,2) en el segundo (p = 0,00).

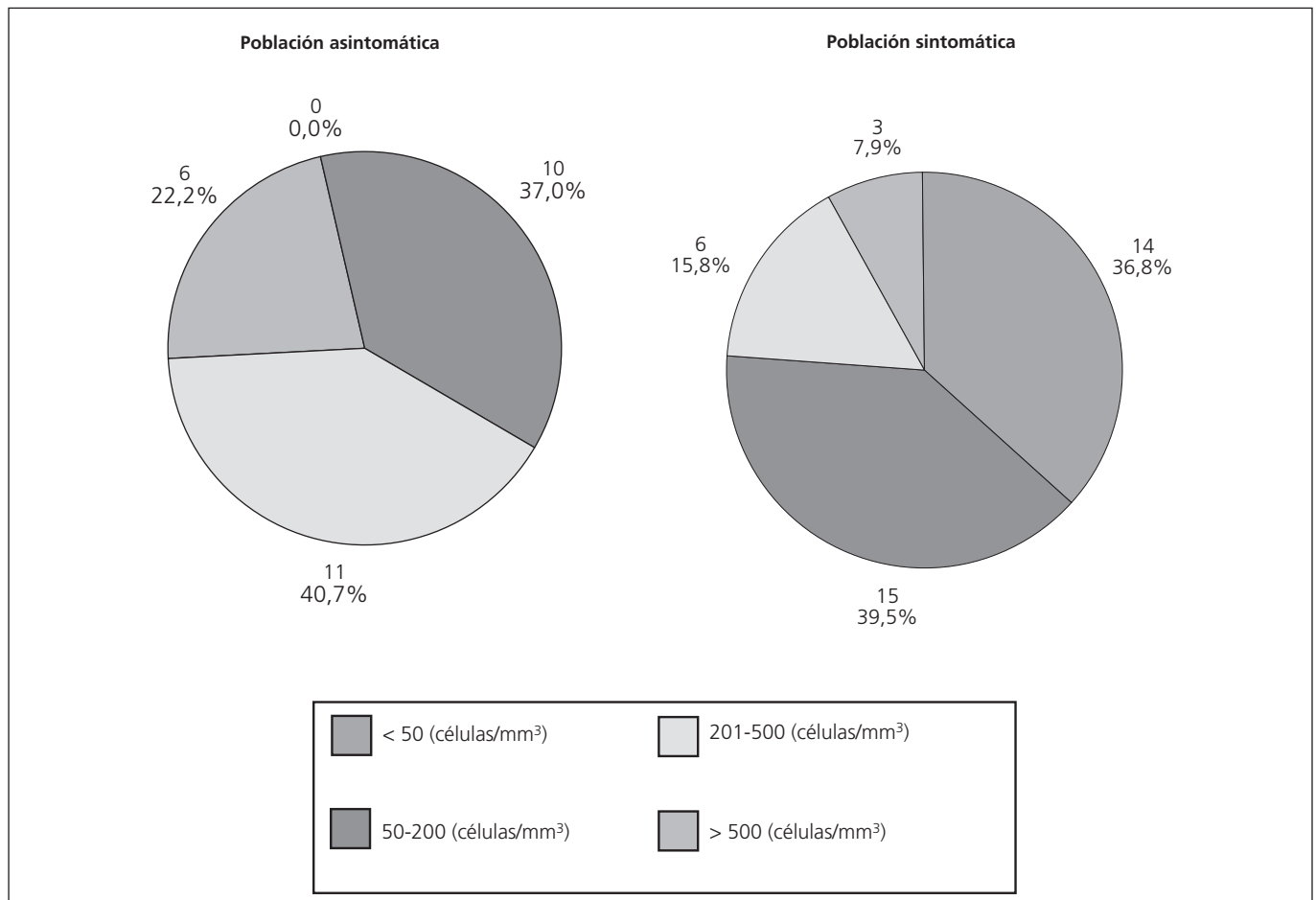


Fig. 2.- Distribución de los pacientes VIH *naïve* según niveles basales de células CD4+ en los grupos asintomático y sintomático. Los pacientes con niveles de células CD4+ superiores a 500 células/mm³ se corresponden con pacientes embarazadas.

Tabla II. Distribución de los pacientes VIH *naïve* según tipo de terapia antirretroviral de inicio (años 2001-2003) (n = 103)

Tipo de TARGA	Global	2001	2002	2003
<i>ITINN + 2 ITIAN</i>	44 (42,7%)	19 (47,5%)	9 (26,5%)	16 (55,2%)
Nevirapina	20 (45,5%)	12 (63,2%)	5 (55,6%)	3 (18,8%)
Efavirenz	24 (54,5%)	7 (36,8%)	4 (44,4%)	13 (81,2%)
<i>IP + 2 ITIAN</i>	37 (35,9%)	15 (37,5%)	17 (50,1%)	5 (17,2%)
Lopinavir	18 (48,7%)	1(6,6%)	14 (82,3%)	3 (60%)
Indinavir	14 (37,8%)	13 (86,8%)	1 (6%)	0
Saquinavir	1 (2,7%)	1(6,6%)	0	0
Nelfinavir	4 (10,8%)	0	2 (11,7%)	2 (40%)
<i>3 ITIAN</i>	14 (13,6%)	6 (15%)	6 (17,6%)	2 (6,9%)
ABC + 3TC + AZT	12 (85,7%)	6 (100%)	4 (66,7%)	2 (100%)
ABC + 3TC + d4T	2 (14,3%)	0	2 (33,3%)	0
ABC + 3TC + ddl	0	0	0	0
<i>TDF combinado con*</i>	8 (7,8%)	0	2 (5,8%)	6 (20,7%)
Lopinavir	5 (62,5%)		2 (100%)	3 (50%)
Nevirapina	1 (12,5%)		0	1 (16,7%)
Nelfinavir	1 (12,5%)		0	1 (16,7%)
3TC + ddl	1 (12,5%)		0	1 (16,7%)

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos; IP: inhibidor de la proteasa; TDF: tenofovir (análogo de nucleótido); ABC: abacavir; 3TC: lamivudina; AZT: zidovudina; d4T: estavudina; ddl: didanosina. Se ha excluido el grupo de las embarazadas (n = 13).

*Este grupo incluye pacientes *naïve* y pacientes que, si bien no en los últimos dos años, habían llevado terapia antirretroviral anteriormente en alguna ocasión.

TARGA utilizados

La combinación de fármacos antirretrovirales utilizada en los pacientes *naïve* como terapia triple de inicio se muestra en la tabla II (n = 103). En el análisis se ha excluido el grupo de las embarazadas (n = 13). En 37 (36%) de las terapias basadas en la utilización de inhibidores de la proteasa (IPs), se ha utilizado ritonavir junto con lopinavir, saquinavir o indinavir para potenciar la acción de este último antirretroviral.

Supervivencia de las terapias

La supervivencia obtenida para los distintos grupos de terapias se muestra en la tabla III donde puede observarse

que son las combinaciones de tres inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos las que presentan una mayor duración media.

Efectividad de las terapias

Durante el periodo del estudio 55 pacientes no han sufrido modificaciones en su tratamiento y 57 han visto modificada su terapia inicial. De este último grupo (n = 57) se han recogido los niveles de células CD4⁺ y de carga viral en el momento de la suspensión del primer tratamiento. Los datos obtenidos se han comparado con los niveles al inicio del estudio (Tabla IV). La población con niveles de carga viral indetectable (CV < 50 copias/mm³) tras el primer tratamiento ha sido del 29,8% (17 pacien-

Tabla III. Probabilidad de supervivencia de las terapias de inicio utilizadas en los pacientes VIH *naïve*

Tipo de TARGA	Media (días); IC 95%	Probabilidad de supervivencia (%)			
		3 meses	6 meses	1 año	2 años
Global (n = 103)	501 (417-585)	83,5 (86)	71,5 (74)	51,4 (53)	31,0 (32)
ITINN + 2 ITIAN (n = 44)	552 (431-673)	91,8 (40)	80,0 (35)	55,8 (25)	40,3 (18)
IP + 2 ITIAN (n = 37)	367 (272-461)	83,3 (31)	66,7 (25)	41,0 (15)	12,8 (8)
3 ITIAN (n = 14)	835 (763-907)	64,3 (9)	64,3 (9)	64,3 (9)	36,7 (5)
Terapias con TDF (n = 8)	338 (207-468)	72,9 (6)	72,9 (6)	72,9 (6)	

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos; IP: inhibidor de la proteasa; TDF: tenofovir (análogo de nucleótido); IC: intervalo de confianza.

Tabla IV. Evolución de los niveles de células CD4⁺ y carga viral en los pacientes VIH *naïve* tras la suspensión de la terapia inicial (n = 57)

	Niveles basales	Niveles tras suspensión de TARGA
CD4⁺ (células/mm³)		
media	224,2 (DE=288,3)	254,6 (DE=207,7)
< 50	12 (21,4%)	6 (12,0%)
50-200	25 (44,6%)	20 (40,0%)
201-500	11 (19,6%)	16 (32,0%)
> 500	8 (14,4%)	8 (16,0%)
ARN-VIH (copias/mm³; log 10)		
Media	215.917,9 (DE = 251.411,8)	103.991,6 (DE = 234.461,2)
< 500; 2,7	3 (5,3%)	28 (54%)
500-4.999; 2,7-3,7	6 (10,7%)	7 (13,5%)
5.000-49.999; 3,7-4,7	6 (10,7%)	6 (11,5%)
50.000-99.999; 4,7-5	8 (14,6%)	2 (3,8%)
100.000-249.999; 5-5,4	16 (28,3%)	1 (1,9%)
250.000-499.999; 5,4-5,7	9 (16,1%)	1 (1,9%)
500.000-749.999; 5,7-5,8	1 (1,8%)	3 (5,7%)
750.000; > 5,8	7 (12,5%)	4 (7,7%)

TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad; DE: desviación estándar.

tes) y su tiempo medio de tratamiento de 255 días (DE = 179,3).

El incremento medio en los niveles de células CD4⁺ y la disminución media en la carga viral de los dos tipos principales de terapia se muestran en la tabla V.

Los motivos que han dado lugar a la suspensión y cambio de tratamiento en los pacientes del estudio se muestran en la figura 3.

En lo referente a los efectos adversos, la estavudina ha sido el antirretroviral que los ha provocado en mayor número con 5 casos de neuropatía periférica, 2 de lipodistrofia y uno de hepatotoxicidad. Le sigue la nevirapina, responsable de hepatotoxicidad con elevación de transaminasas en 3 pacientes, exantema cutáneo en 2 y un caso de síndrome de Stevens-Johnson. El abacavir ha producido hipersensibilidad en 5 pacientes de los que 4 mostraron fiebre, mialgias y dolor cervical y uno presentó exantema cutáneo. La zidovudina ha producido en 5 pacientes anemia que ha llevado a suspender el tratamiento. El IP

Tabla V. Incremento medio de los niveles de células CD4⁺ y disminución media de la carga viral en función del tipo de terapia

	Media	DE
CD42 - CD41 (células/mm³)		
ITINN + 2 ITIAN	99,4	148,6
IP + 2 ITIAN	99,1	158,6
CV1 - CV2 (copias/mm³)		
ITINN + 2 ITIAN	153.106,10	232.752,70
IP + 2 ITIAN	194.808,40	284.531,90

CD4: células CD4⁺; CV: carga viral; DE: desviación estándar; ITINN: inhibidor de la transcriptasa no análogo de nucleósidos; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa análogo de nucleósidos; IP: inhibidor de la proteasa.

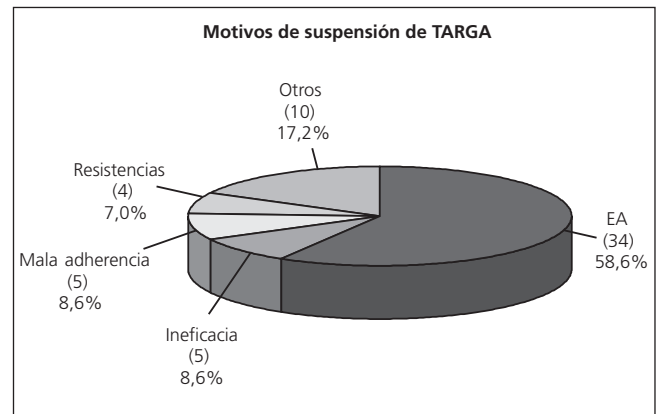


Fig. 3.- Causas de suspensión de la terapia inicial en pacientes VIH *naïve*. TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad; EA: efecto adverso. Una terapia ha sido incluida dentro de dos motivos de cambio por corresponder a un paciente que ha presentado a la vez resistencias al tratamiento y un EA (n = 58).

indinavir ha originado 3 episodios de cólico renal y producido exantema cutáneo en un sujeto. La lamivudina ha ocasionado temblores y debilidad muscular en un paciente e insomnio en otro.

De 57 pacientes que ven suspendida su terapia inicial durante el estudio, 54 inician un nuevo tratamiento. Se han excluido de este análisis 3 embarazadas a las que tras el parto, se les suspende la terapia y se decide no instaurar nuevo tratamiento. El 37,0% (20) inicia una segunda terapia basada en la utilización de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (1 ITINN más 2 ITIAN), el 33,3% (18) basada en IPs (1 ó 2 IP más 2 ITIAN), el 18,5% (10) terapias incluyendo el tenofovir, el 7,4% (4) terapias basadas en la combinación de tres inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (3 ITIAN) y el 3,7% (2) restante otras terapias. El subgrupo de otras terapias incluye 2 pacientes embarazadas en las que, tras suspender la terapia inicial por efectos adversos, se instaura un régimen con zidovudina en monoterapia.

Al considerar las terapias de inicio de estos 54 pacientes se observa que el 31,6% (6) de los pacientes que inicia tratamiento con 1 ITINN más 2 ITIAN (19) modifica su terapia a otra de este mismo tipo, un 26,3% (5) a terapias con IPs, un 15,8% (3) a terapias basadas sólo en ITIAN y un 15,8% (3) a terapias que incluyen tenofovir. En los pacientes en los que la terapia inicial incluía IPs (24) se modifica a otra basada en la utilización de ITINN en un 37,5% (9) de los casos, a otra igualmente basada en IPs en un 46,0% (11), a terapias incluyendo 3 ITIAN en un 4,0% (1) y a terapias con tenofovir en un 12,5% (3). Los TARGA iniciales que combinaban 3 ITIAN (8) pasan a terapias con ITINN en un 50% (4), con IPs en un 12,5% (1) y con tenofovir en un 37,5% (3) de los casos. Finalmente, las basadas inicialmente en la administración de tenofovir (2) cambian a trata-

mientos con IPs en un 50% (1) de los casos y mantienen este tipo de terapia en otro 50% (1).

DISCUSIÓN

Cuando se analiza la evolución de la epidemia del sida, si bien no es lo mismo hablar de casos de sida que de pacientes VIH *naïve*, puede considerarse que existe una estrecha relación entre ambos datos, puesto que el sida es el estadio de la infección al que evolucionan los pacientes VIH. El descenso observado en el número de pacientes VIH que inician terapia detectado entre los años 2001 y 2003 en el HUMS coincide con la evolución de los datos del registro nacional de SIDA⁸, en los que puede observarse que la disminución de casos en los últimos tres años ha sido notablemente más reducida que en los años anteriores.

El registro de vigilancia epidemiológica del SIDA en España⁸ revela que, entre los casos nuevos de SIDA en el año 2003, si bien siguen predominando los hombres, hay una cierta tendencia a la equiparación entre ambos sexos. De hecho, el porcentaje de varones de la población incluida en este estudio (66%) ha resultado ser inferior a la de otros estudios anteriores en los que el porcentaje de varones oscilaba entre un 70 y un 80%^{2,3,9}.

La edad media de la población (36,6) no difiere de la referida en otros estudios de características similares^{3,9,10} y la distribución por grupos de edad demuestra que la población entre 20 y 40 años continúa siendo la de mayor riesgo.

Según el registro de vigilancia epidemiológica del SIDA en España⁸, la tuberculosis es la enfermedad diagnóstica de sida más frecuente puesto que afecta al 31,2% de los pacientes que presentan sintomatología en el momento del diagnóstico. A continuación, le siguen en frecuencia la neumonía por *Pneumocystis carinii* con un 22,6%, la candidiasis esofágica presente en un 16,6%, el síndrome constitucional o caquéctico en un 9,7% y, por último, la toxoplasmosis en el 6,8%⁸. Entre la población VIH del HUMS, la tuberculosis y las infecciones respiratorias por *Pneumocystis carinii* han sido las enfermedades principales diagnósticas de sida. Se ha encontrado, sin embargo, una mayor incidencia de neumonías que de tuberculosis, si bien, no todas han sido originadas por *Pneumocystis carinii*. El síndrome constitucional y la toxoplasmosis han sido otras enfermedades importantes para el diagnóstico de la infección en nuestro medio.

En lo referente a la supervivencia de las terapias, cabe destacar que la mediana de supervivencia global del primer TARGA ha sido de 16,7 meses (501 días), ligeramente superior a resultados recogidos en la bibliografía en los que la durabilidad de la primera terapia se ha situado en torno a los 14 meses¹¹. Las terapias basadas en la utilización de 3 ITIAN han sido las que han presentado una mayor supervivencia media. Cabe señalar que las terapias de 3 ITIAN que no fueron suspendidas en los primeros seis meses de tratamiento han presentado una supervivencia media elevada de casi 2 años (21 meses).

Esto pudiera ser debido al hecho de que algunos de los antirretrovirales análogos de la transcriptasa inversa, cuando dan lugar a efectos adversos, estos acontecen a corto plazo, de manera que una vez transcurrido cierto tiempo en tratamiento, la tolerancia suele ser buena y, por tanto, se incrementa la supervivencia de las terapias. Este hecho se corrobora además, al observar que son las terapias con efavirenz y nevirapina (ITINN + 2 ITIAN) y no las basadas en 3 ITIAN, las que sin embargo presentan una mayor probabilidad de supervivencia a corto plazo, es decir, a los 3 (91,8%) y 6 meses (80%) de tratamiento. La mayor supervivencia media que presentan las terapias basadas en ITINN frente a las basadas en IPs puede explicarse por los numerosos efectos adversos que caracterizan a los segundos. Estos obligan a la suspensión de las terapias o provocan la mala adherencia del paciente al tratamiento, lo que a su vez conlleva igualmente la suspensión de dicha terapia¹¹. La probabilidad de supervivencia de las terapias con tenofovir permanece constante a los 3,6 meses y 1 año debido a que 5 de los 8 pacientes en tratamiento con este antirretroviral, no han suspendido su terapia al finalizar el estudio (datos censurados). Dado que para muchos de los pacientes que han estado en tratamiento con este análogo de nucleótidos el tiempo de seguimiento ha sido inferior a seis meses, este resultado de supervivencia debe ser interpretado con precaución.

El incremento medio producido en las células CD4⁺ tras el primer tratamiento ha sido de casi 100 células/mm³, tanto para los pacientes tratados con efavirenz o nevirapina (ITINN) como para los tratados con IPs (Tabla V). Sin embargo, la efectividad en la disminución de los niveles de carga viral en sangre ha sido mayor para las terapias basadas en la administración de IPs ya que estas han logrado una disminución en el ARN-VIH un 21,4% mayor que los ITINN. Los resultados obtenidos a partir del estudio EuroSIDA confirman que la eficacia de las terapias antirretrovirales en pacientes *naïve*, medida como disminución de la carga viral basal a los seis meses de tratamiento, fue superior en el grupo de pacientes tratados con IPs que para el grupo tratado con ITINN². En este último estudio sin embargo, la diferencia en la efectividad fue tan sólo un 5% mayor en favor de los IPs.

La proporción de pacientes que suspenden su terapia inicial debido a la aparición de efectos adversos asciende en nuestro medio a un 58%, porcentaje algo más elevado que el referido en estudios similares en los que los efectos adversos son responsables de alrededor de un 45% de los cambios de terapia^{11,12}.

La estavudina (d4T) ha sido utilizada en las terapias compuestas por 3 ITIAN, así como de terapia de soporte en las pautas basadas en ITINN e IPs. Este fármaco, al igual que otros análogos de nucleósidos, se ha asociado con toxicidad mitocondrial cuya principal manifestación es la neuropatía periférica dosis-dependiente, que llega a afectar a entre un 5 y un 21% de la población, según datos recientemente conocidos¹³. Entre los pacientes VIH del HUMS, este fármaco ha producido 5 casos de neuro-

patía periférica. Por otra parte, respecto a la lipodistrofia existe actualmente una tendencia a pensar que su etiología es multifactorial y se relaciona con hechos como la administración concomitante de didanosina y estavudina o con la duración prolongada del tratamiento antirretroviral^{13,14}, factores ambos presentes en los dos casos de lipodistrofia detectados entre los pacientes del HUMS.

Está descrito que la nevirapina produce hepatotoxicidad con elevación de las enzimas hepáticas en un 8-28% de la población^{15,16}. Entre los pacientes *naïve* del HUMS la nevirapina ha sido administrada a un total de 20 pacientes, por lo que los tres casos detectados suponen una incidencia que se halla dentro del margen referido. Además, este mismo fármaco produce reacciones de hipersensibilidad en un porcentaje elevado de pacientes, concretamente en un 17%^{13,16}, lo que explica que tres de los pacientes de la población estudiada en tratamiento con nevirapina hayan presentado exantemas cutáneos. Igualmente, se han comunicado casos esporádicos de pacientes con evolución a síndrome de Stevens-Johnson, a partir de un exantema cutáneo, con una frecuencia < 1%^{13,15}, situación que se ha presentado en uno de nuestros pacientes.

Dado que se mide la efectividad de los tratamientos en términos de cambios en los niveles de linfocitos CD4⁺ y ARN-VIH, sería necesario hacer el estudio por subpoblaciones ajustando por indicadores de gravedad o complejidad de los pacientes, para poder asegurar las diferencias de efectividad entre los tratamientos. Algunas dificultades encontradas al realizar el estudio han sido la falta de datos sobre niveles de células CD4⁺ de algunos pacientes y el hecho de que no todas las terapias han tenido un seguimien-

to de igual duración en el tiempo. Por otra parte, en aquellos pacientes en los que el motivo del cambio de TARGA se ha clasificado como ineficacia, sería conveniente evaluar el grado de adherencia terapéutica, aspecto que no ha podido ser valorado, dado que es necesario conocer en qué medida este factor ha intervenido en dicha ineficacia. La adherencia terapéutica es un determinante importante del grado y duración de la supresión virológica por lo que es de sumo interés conseguir que los pacientes alcancen el máximo nivel de adherencia posible, sin embargo, no se han caracterizado ni se conocen adecuadamente los determinantes e intervenciones que mejoran el cumplimiento del tratamiento antirretroviral. Parece necesario llevar a cabo nuevos estudios que permitan profundizar en un aspecto que resulta tan decisivo para el éxito del TARGA.

A modo de resumen destacar que los pacientes VIH *naïve* estudiados presentan características demográficas y clínicas similares a las descritas para otros pacientes de este tipo. La supervivencia media de las terapias con TARGA (501 días) es ligeramente superior a las descritas en otros trabajos, siendo las basadas en la utilización de 3 ITIAN las que consiguieron mayores duraciones. Aunque todas las terapias pueden considerarse efectivas, la disminución en los niveles de carga viral ha sido más alta en las terapias basadas en la administración de IPs. El 58% de los pacientes han tenido que suspender la terapia por la aparición de efectos adversos.

Las diferencias en supervivencia y en algunas variables de efectividad y la frecuencia importante de efectos adversos, hace necesario valorar en cada caso cuál es la estrategia terapéutica más adecuada.

Bibliografía

- GEMES (Grupo Español Multicéntrico para el Estudio de Seroconvertidos).
- El periodo de incubación del sida en España antes de la terapia antirretroviral de alta eficacia. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 681-6.
- Paredes R, Mocroft A, Kirk O, Lazzarin A, Barton SE, van Lunzen J, et al. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1123-2.
- Registro Nacional de Sida. Vigilancia epidemiológica del Sida en España. Situación a 30 de junio de 2004. *BES* 2004; 12: 137-40.
- VIH y SIDA. Estimaciones de la OMS 1996. [actualizado febrero 1997]. Disponible en: <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/vihoms01.htm>. Consultado 25 mayo 2004.
- González-García J, Moreno S, Rubio R. Prólogo. En: González-García J, Moreno S, Rubio R, editores. *Infección por VIH 2001*. Madrid: Doyma; 2002. p. 8-10.
- Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 564-642.
- Dronza F, Moreno S. Current antiretroviral treatment. *Rev Clin Esp* 2004; 204: 269-72.
- Registros autonómicos de casos de SIDA. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España informe semestral nº 2 [actualizado 31 de diciembre de 2003]. Disponible en: <http://cne.isciii.es/sida/sida.htm>. Consultado 4 marzo 2004.
- Medeiros R, Díaz RS, Castelo A. Estimating the length of the first antiretroviral therapy regimen durability in São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2002; 6: 298-304.
- Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; 350: 1850-61.
- Gratacós L, Miserachs N, Tuset M, Martín M, del Cacho E, Perayre M. Primer tratamiento antirretroviral: ¿cuáles son las combinaciones más duraderas? *Farm Hosp* 2003; 27 (Supl. 1): 10.
- Nieuwkerk PT, Gisolf EH, Reijers MH, Lange JM, Danner SA, Sprangers MA. Long-term quality of life outcomes in three antiretroviral treatment strategies for HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15: 1985-991.
- Martín JC, Soriano V, Jiménez-Nácher I, Martínez P, González-Lahoz J. Overall trends in CD4 counts and plasma viremia in an urban clinic since the introduction of the highly active antiretroviral therapies. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 678-81.
- Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Actualización del 10 de noviembre de 2003. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/archive.asp#50>. Consultado el 25 mayo 2004.
- BOT. Base de Datos del Medicamento y Parafarmacia 2004. 8ª Actualización (18/10/2004) [CD-ROM]. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.