

ORIGINALES

Permanencia del tratamiento antirretroviral de última generación en la práctica clínica diaria

V. Escudero Vilaplana*, S. Plata Paniagua, C. Rodríguez González,
I. Castillo Romera, A. Ais Larisgoitia, M. Sanjurjo Sáez

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Resumen

Introducción: La permanencia es una medida útil del éxito de los tratamientos antirretrovirales de última generación (AUG): raltegravir, darunavir, etravirina y maraviroc. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la permanencia de los tratamientos antirretrovirales (TAR) que contenían al menos un AUG, y compararla con otros TAR utilizados en pacientes experimentados.

Métodos: Estudio observacional, de casos y controles, de pacientes adultos externos cuyo TAR fue modificado entre 01/05/2008 y 01/09/2009. Los casos (pacientes con al menos un AUG) fueron emparejados (relación 1:1) con pacientes pretratados que cambiaron a un TAR sin AUG (controles). La variable principal fue la permanencia del TAR. El seguimiento se realizó desde la modificación del TAR hasta un año después del cierre del período de inclusión. Los resultados se ajustaron por las variables de confusión: CD4 y carga viral (CV) basales, infección VIH multiresistente y tiempo desde el primer TAR.

Resultados: Se incluyeron 112 pacientes en cada grupo. El tiempo de permanencia del TAR fue 16,7 meses (casos) vs 16,8 meses (controles), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ajustando por las variables de confusión. La toxicidad fue el principal motivo de discontinuación (53,3% en casos vs 45,2% en controles, $p = 0,70$). La media en la disminución del logaritmo de la CV fue 0,89 en los casos y 0,58 en los controles ($p = 0,223$). El incremento de CD4/microL fue 77 y 73 respectivamente ($p = 0,480$).

Conclusión: La permanencia del TAR en los pacientes cuyo tratamiento contiene algún AUG es similar a la de los pacientes que no lo contienen.

PALABRAS CLAVE

VIH; Tratamiento antirretroviral; Maraviroc; Etravirina; Raltegravir; Darunavir.

Permanence of last generation antiretroviral in daily clinical practice

Abstract

Introduction: Time of permanence is a useful measure of success in last generation antiretroviral (LGA) therapy: raltegravir, darunavir, etravirine and maraviroc. The aim of our study was to analyze the permanence of antiretroviral therapy (ART) containing at least one LGA, and to compare it with other ART used in experienced patients.

Methods: Observational case-control study. It included adult outpatients whose ART was switched between 01/05/2008 and 01/09/2009. Cases (patients with at least one LGA) were matched (1:1) with pretreated patients who switched to an ART without any LGA (controls). The primary endpoint was the permanence of ART. The follow-up was conducted from the modification of ART to a year after the closure of the inclusion period. Results were adjusted for confounding variables: CD4 and viral load (VL) at baseline, MDR HIV infection and time from the first ART.

Results: 112 patients were included in each group. The permanence of ART was 16.7 months (cases) vs 16.8 months (controls), although statistically significant differences were not found after adjusting for confounding variables. Toxicity was the main reason of discontinuation (53.3% in cases vs 45.2% in controls, $p = 0.70$). The mean decrease in the logarithm of the VL was 0.89 in cases and 0.58 in controls ($p = 0.223$). The increase of CD4/microL was 77 and 73 respectively ($p = 0.480$).

Conclusion: The permanence of ART in patients whose treatment contains a LGA is similar to those without any LGA.

KEYWORDS

Antiretroviral therapy; Maraviroc; Etravirine; Raltegravir; Darunavir.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vescudero.hugum@salud.madrid.org (V. Escudero Vilaplana).

Introducción

En la actualidad el tratamiento antirretroviral (TAR) ha logrado el control y mantenimiento de la enfermedad en los pacientes con VIH, disminuyendo considerablemente su morbilidad y mortalidad, haciendo de ésta, una enfermedad crónica. La comercialización de los fármacos antirretrovirales de última generación (AUG) ha supuesto nuevas opciones terapéuticas y pautas de rescate en pacientes multitratados, que generalmente presentan altas tasas de resistencia a varias familias de fármacos tradicionales, y que tienen un deterioro inmunológico y virológico mayor que los pacientes *naïve*, lo que dificulta su terapia antirretroviral. Estos AUG presentan diferentes mecanismos de acción: inhibidores de la integrasa (raltegravir), antagonistas del correceptor CCR5 (maraviroc), inhibidores de la proteasa (darunavir) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (etravirina).

Los estudios pivotaes han demostrado la eficacia de estos fármacos en la reducción de la carga viral (CV) y en el incremento del recuento de CD4, asociados o no, al tratamiento de base optimizado en pacientes multirresistentes. Su asociación aumentó el porcentaje de pacientes que negativizaron la CV a las 48 semanas de tratamiento en un 20-35%¹. Además, su eficacia también ha sido evaluada en pacientes con menos experiencia previa a antirretrovirales (ART) y en pacientes *naïve*²⁻⁴. Paralelamente, hay datos que sugieren que estos fármacos poseen ventajas adicionales relacionadas tanto con la eficacia como con la seguridad. Raltegravir parece presentar una gran rapidez de acción ya que, comparado con efavirenz, consigue una mayor respuesta virológica a las 2, 4 y 8 semanas de tratamiento^{5,6}. Maraviroc parece influir en la recuperación inmunológica⁷, y darunavir podría ser más potente que lopinavir (ambos potenciados con ritonavir) en determinadas situaciones clínicas². También hay autores que sugieren que raltegravir y maraviroc tienen escaso impacto metabólico^{8,9}. Además, raltegravir presenta un buen perfil de interacciones al no ser sustrato, ni inhibidor ni inductor, del CYP450¹.

El análisis de la permanencia del TAR, definida como el tiempo transcurrido desde el inicio de un tratamiento hasta su discontinuación dentro de un período de observación, es una medida útil del éxito de estos AUG en la práctica clínica asistencial. Sin embargo, en la actualidad no se dispone de ningún estudio que evalúe la permanencia del TAR cuando éste incluye algunos de estos fármacos.

El objetivo principal del estudio es analizar la permanencia del tratamiento con AUG en pacientes previamente tratados, y compararla con regímenes que no incluyen estos fármacos.

Métodos

Se realizó un estudio observacional de casos y controles (1:1) que incluyó pacientes adultos externos de un

hospital general universitario, cuyo TAR fue modificado entre el 1/05/2008 y el 1/09/2009. Se consideraron casos todos aquellos pacientes que su nuevo TAR incluía, al menos, un AUG (raltegravir, darunavir, maraviroc, y/o etravirina). Para la selección del grupo control, cada caso se pareó 1:1 con un paciente cuyo nuevo TAR no incluyera ningún AUG en la misma fecha que el caso. Se excluyeron aquellos pacientes que formaban parte de algún ensayo clínico. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta un año después del cierre del período de inclusión (01/09/2010).

Los datos clínicos se obtuvieron de la historia clínica del paciente y de los registros de dispensación del TAR. Las variables clínicas recogidas fueron: edad, sexo, CV, recuento de CD4, infección VIH multirresistente y tiempo desde el primer TAR (tTAR).

Se consideró infección VIH multirresistente cualquiera de las siguientes situaciones:

- a) Presencia de mutaciones que conferían resistencia alta o media a:
 - fármacos de las tres familias clásicas de ART: análogos de la transcriptasa inversa (ITIAN), no análogos de la transcriptasa inversa (ITINN) e inhibidores de la proteasa (IP) o
 - todos los fármacos de dos de las tres familias clásicas, incluido los casos con ninguna mutación de resistencia en una de las familias (situación que supone riesgo de monoterapia funcional utilizando sólo ART clásicos).
- b) Amplia experiencia con ART: tratamiento durante 6 meses o más con al menos un fármaco de cada familia clásica de ART.

La variable principal del estudio fue la permanencia del tratamiento, definida como continuación con el mismo régimen terapéutico iniciado en el momento de la inclusión del paciente en el estudio. Se consideró discontinuación del tratamiento el cese en la dispensación de ese esquema terapéutico por modificación del mismo o por interrupción del TAR. No se consideró modificación del TAR el paso de fármacos comercializados de forma individual a presentaciones coformuladas (combos) o las variaciones de dosis. Se comparó el número de días de permanencia del mismo esquema terapéutico desde su inclusión hasta la fecha fin de seguimiento, y se analizó el porcentaje de pacientes que permanecían con el mismo TAR a los 6 y 12 meses de su inclusión en el estudio.

Las variables secundarias estudiadas fueron los motivos de discontinuación del tratamiento y la situación virológica e inmunológica de los pacientes al final del período de seguimiento.

Para la medida de la permanencia del tratamiento se revisaron las fechas de dispensación de los fármacos du-

rante el periodo de estudio mediante el programa de gestión de pacientes externos del Servicio de Farmacia (Prescriplant® Pacientes Externos). Para el análisis de la situación virológica e inmunológica se recogieron los datos de CV y número de células CD4 de la última prueba analítica realizada al finalizar el periodo de seguimiento.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan con la media y la desviación típica para las variables normales y con la mediana y rango intercuartílico (RIC) para las variables con distribución no normal. La mediana del número de días de permanencia y la probabilidad acumulada de interrupción del tratamiento a lo largo del periodo de estudio se estimaron mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Ambos grupos fueron comparados utilizando el test Log-rank y el modelo de regresión de Cox ajustado por las variables de confusión. Se definieron como variables de confusión el logaritmo de la CV y el número de CD4 al inicio, tTAR e infección por VIH multirresistente. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS versión 18.0.

Resultados

Se incluyeron un total de 224 pacientes, 112 en cada uno de los grupos, cuyas características basales se muestran en la tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 17,8 meses para ambos grupos (RIC en el grupo de AUG: 15,3-21,5 meses; RIC en el grupo control: 15,2-21,5 meses; $p = 0,85$).

La terapia más frecuente incluía raltegravir como único AUG y se prescribió en el 53% de los casos. El 32% tenían dos o más AUG en su TAR. La representación de los distintos AUG fue: raltegravir 86%, darunavir 36%, maraviroc 17% y etravirina 12%.

Respecto al grupo control, los ITINN formaban parte del tratamiento en el 52% de los pacientes, mientras que los IP en un 45%. El efavirenz fue parte del régimen te-

Tabla 2. Persistencia a los 6 y 12 meses de inicio del TAR

Persistencia	Casos N = 112	Controles N = 112	p
6 meses (%)	89,2	83,7	0,32
12 meses (%)	81,7	74,9	0,33

rapéutico en el 4,4% de los pacientes en el grupo de AUG y en el 31,8% en el grupo control ($p < 0,05$).

Permanencia

Al final del periodo de seguimiento, la mediana de permanencia del tratamiento fue de 16,7 meses (510 días) en el grupo de AUG y de 16,8 meses (512 días) en el grupo control (RIC en el grupo de AUG 12,9-21,6 meses; RIC en el grupo control 9,0-20,7 meses), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos (figura 1); ni tampoco al ajustar la mediana de días de permanencia por las variables de confusión (HR 1,137, IC 95% 0,860-1,504).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto al porcentaje de pacientes que permanecen en el tratamiento a los 6 y 12 meses de seguimiento (tabla 2).

Otros resultados

Durante el periodo de seguimiento discontinuaron el tratamiento el 26% de los pacientes del grupo de AUG y el 28% del grupo control ($p > 0,05$). Las causas de interrupción se detallan en la tabla 3.

Los dos grupos de pacientes mostraron una evolución inmunitaria y virológica similar (tabla 4). Una vez realizado el ajuste por las variables de confusión, la media en la disminución del logaritmo de la CV al final del seguimiento fue de 0,89 en el grupo de AUGs frente a 0,58 en el grupo control, sin que se detectaran diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p = 0,223$). Con relación al incremento del número de CD4 tampoco se detectaron diferencias al ajustarlo por dichas variables (77 vs 73, $p = 0,48$), aunque tanto el recuento basal como el final fueron superiores en el grupo control.

Discusión

La cronicidad de la infección por VIH ha llevado a que la duración de los distintos tratamientos (permanencia) y los motivos de discontinuación sean factores a tener en cuenta en el diseño de estrategias terapéuticas a largo plazo, ya que prolongar la duración del tratamiento se ha convertido en uno de los principales retos del TAR. Por otro lado, las rápidas modificaciones en el TAR, como consecuencia de la aparición de nuevos fármacos y pautas posológicas, otorgan gran interés a este tipo de estudios.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características basales	Casos	Controles	p
Edad (años)	46 (9,9)	44 (9,9)	0,970
Hombres (%)	66,1	72,3	0,380
Pacientes con CV			
<50 copias/ml (%)	51,8	60,7	0,220
CD4 (células/microl)	364 (280)	467 (289)	0,008
Infección VIH			
multirresistente (%)	75	—	—
tTAR (años)	9,8 (3,6)	7,9 (4,2)	0,030

Los datos se expresan con la media (DE).

CV: carga viral; tTAR: tiempo desde el primer tratamiento antirretroviral.

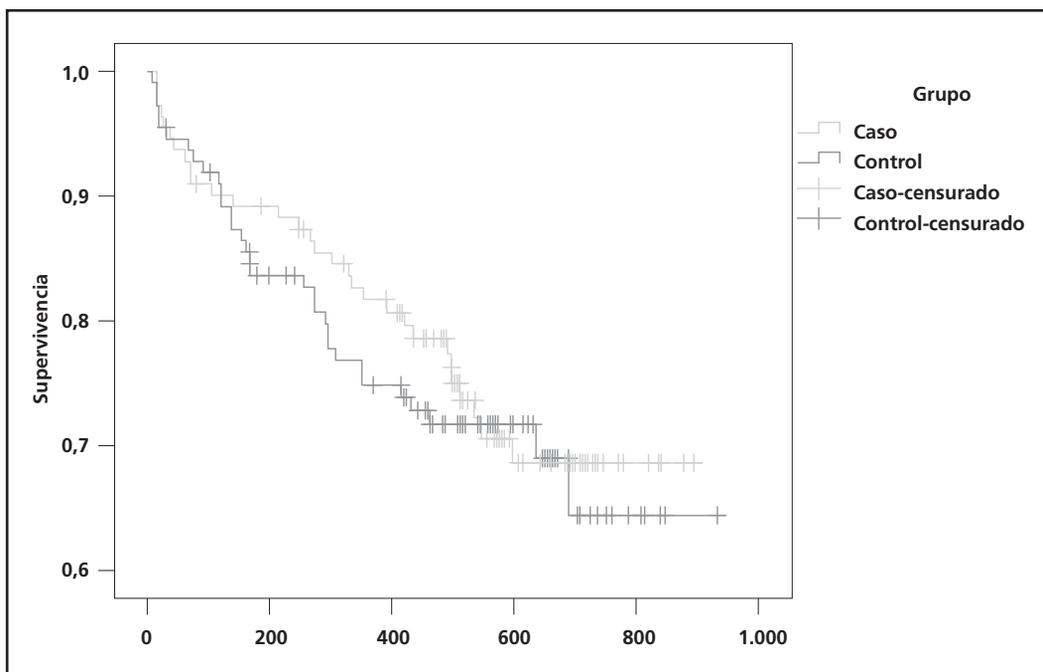


Figura 1. Permanencia del tratamiento antirretroviral.

Por ello, aunque el tiempo de permanencia es considerado una variable intermedia, tiene una gran relevancia al ser reflejo de la eficacia y seguridad de los regímenes terapéuticos.

Los nuevos AUG (raltegravir, maraviroc, etravirina y darunavir) han supuesto una gran aportación al arsenal terapéutico en el VIH, permitiendo diseñar pautas de rescate eficaces en pacientes en situación de multiresistencia¹. La mayoría de los trabajos publicados que analizan el tiempo de permanencia y las causas de discontinuación del TAR son anteriores a la incorporación de estos nuevos fármacos¹⁰⁻¹⁴. No se ha encontrado ningún estudio que determine la permanencia de estos fármacos y la compare con los regímenes sin AUG.

Estudios previos a la aparición de terapias QD establecían la duración del primer TAR entre 11,8 y 19,2 meses¹⁰⁻¹². *Palella et al.*¹⁰ obtuvieron una mediana de tiempo de permanencia del TAR de inicio de 11,8 meses para

una cohorte de 1022 pacientes que iniciaron tratamiento entre 1996 y 1999. *Chen et al.*¹² refirieron una mediana de permanencia de 19,2 meses en una cohorte de 405 pacientes que iniciaron TAR entre 1996 y 2001. La posterior reducción de la complejidad de las terapias y la aparición de ITIAN menos tóxicos contribuyeron a la reducción en la discontinuación del tratamiento. Así, *Willing et al.*¹⁵, que compararon el tiempo de permanencia antes y después de la aparición de las terapias QD en Estados Unidos (periodo 1: 2000-2004 y periodo 2: 2004-2007), demostraron una asociación entre la prescripción de nuevas terapias con mejor tolerabilidad y menor com-

Tabla 3. Causas de discontinuación del TAR

	Casos N = 112	Controles N = 112	p
Toxicidad del TAR (%)	53,3	45,2	0,70
Simplificación del TAR (%)	33,3	19,3	0,34
Interrupción voluntaria del TAR (%)	6,6	9,7	0,96
Fallo virológico (%)	3,3	12,9	0,37
Interacciones farmacológicas con el TAR (%)	3,3	0	0,98
Sin datos (%)	0	12,9	-

TAR: tratamiento antirretroviral.

Tabla 4. Estado virológico e inmunológico basal y final

	Casos N = 112	Controles N = 112	p	
CV en log (media)	Basal	2,75 (1,7)	2,48 (1,2)	0,110
	Final	1,86 (0,80)	1,90 (0,80)	0,700
	Diferencia ajustada por variables de confusión*	0,89	0,58	0,223
CD4 cels/microL (media)	Basal	364 (280)	467 (289)	0,008
	Final	441 (305)	540 (285)	0,013
	Diferencia ajustada por variables de confusión*	77	73	0,480

CV: carga viral.

*Variables de confusión: CV y CD4 basales, infección por VIH multiresistente y tTAR.

plejidad y el aumento en el tiempo de permanencia. *Martin et al.*¹⁴ obtuvieron una mediana de permanencia de 12.6 meses, con una duración significativamente mayor en regímenes basados en ITINN respecto a los basados en ITIAN o IP.

A pesar de los cambios en el perfil de prescripción del TAR en los últimos años, nuestros resultados en la permanencia son similares a los presentados anteriormente con otros regímenes^{11,12,14}, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles (16,7 vs 16,8 meses). No obstante, debe mencionarse que la mayoría de los estudios citados se han realizado en primera línea de tratamiento, donde se ha visto que el tiempo de permanencia es superior al de pacientes pretratados¹¹.

El porcentaje de pacientes que experimentaron modificación del TAR fue superior en el grupo control a los 6 (89,2% vs 83,7%) y 12 meses (81,7% vs 74,9%), aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias entre los motivos de interrupción del TAR, siendo los más prevalentes en ambos grupos la toxicidad, la simplificación de la terapia y la interrupción voluntaria, resultados similares a los de otros estudios¹⁴, lo que pone de manifiesto la influencia de la tolerancia al TAR en la permanencia. En este trabajo se observa un mayor porcentaje de discontinuación por simplificación en los casos y un mayor porcentaje por fallo virológico en los controles. El fracaso virológico ha pasado a suponer tan sólo el 3,3% de los motivos de discontinuación del TAR en los pacientes con AUG.

Estos resultados deben interpretarse teniendo en consideración sus limitaciones. Existe heterogeneidad inicial entre los casos y controles en cuanto al recuento basal de CD4 y al tTAR. Sin embargo, tanto el cálculo de la permanencia como la probabilidad acumulada de interrupción y las respuestas inmunológica y virológica al final del seguimiento se ajustaron en función de estas variables de confusión. Otra limitación fue que para el análisis de los resultados no se consideró la adherencia al tratamiento ni la pauta posológica de cada TAR, ya que tasas bajas de adherencia y regímenes terapéuticos complejos se han asociado con una disminución en los tiempos de permanencia¹⁵⁻¹⁸. Por último, aunque nuestros resultados fueron obtenidos tras al menos un año de seguimiento, sería interesante conocer qué sucede tras un periodo de seguimiento superior. En cualquier caso, nuestros resultados constatan que la permanencia del TAR con AUG es similar a la de TAR sin AUG en pacientes altamente pretratados tras un año de seguimiento.

Bibliografía

- Prezista, Isentress, Celsentri y Intelence. EPARs for authorised medical products for human use [Base de datos de internet]. Londres: European Medicines Agency; 1995. [Último acceso 30 de septiemb
- bre de 2011]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/>.
- Mills AM, Nelson M, Jayawewra D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. Lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009;23:1679-88.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(3):350-6.
- Nelson M, Stellbrink HJ, Podzamczar D, Banhegyi D, Gazzard B, Hill A, et al. A comparison of neuropsychiatric adverse events during 12 weeks of treatment with etravirine and efavirenz in a treatment-naive, HIV-1-infected population. *AIDS*. 2011;25(3):335-40.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasawan W, Kovacs C, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:125-33.
- Papendorp SG, van den Berk GE. Preoperative use of raltegravir-containing regimen as induction therapy: very rapid decline of HIV-1 viral load. *AIDS*. 2009;23(6):739.
- Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al. MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1429-41.
- Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2011) [Último acceso 30 septiembre 2011]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>.
- Arribas JR. Papel de las nuevas moléculas en el tratamiento antirretroviral. Dónde situar el raltegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(12):53-9.
- Palella Jr JF, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD; the HIV Out-patient Study Investigators. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS*. 2002;16:1617-26.
- Grupo de Estudio VIHVR+. Estudio epidemiológico retrospectivo sobre la duración del tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:721-4.
- Chen RY, Westfall AO, Mugavero MJ, Cloud GA, Raper JL, Chatham AG, et al. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. *Clin Infect Dis*. 2003;37:714-22.
- Gratacòs L, Tuset M, Codina C, Miró JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Med Clin*. 2006;126:241-5.
- Martín MT, Rovira M, Massanes M, Del Cacho E, Carcelero E, Tuset M, et al. Análisis de la duración y los motivos de cambio de la primera combinación de tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2010;34(5):224-30.
- Willig JH, Abroms S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Vars-hney M, et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22(15):1951-60.
- Sabundayo BP, McArthur JH, Langan SJ, Gallant JE, Margolick JB. High frequency of highly active antiretroviral therapy modifications in patients with acute or early human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2006;26:674-81.
- Yuan Y, L'Italien G, Mukherjee J, Iloeje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med*. 2006;7:156-62.
- Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS*. 2001;15:185-94.