

Universidad de Alcalá

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



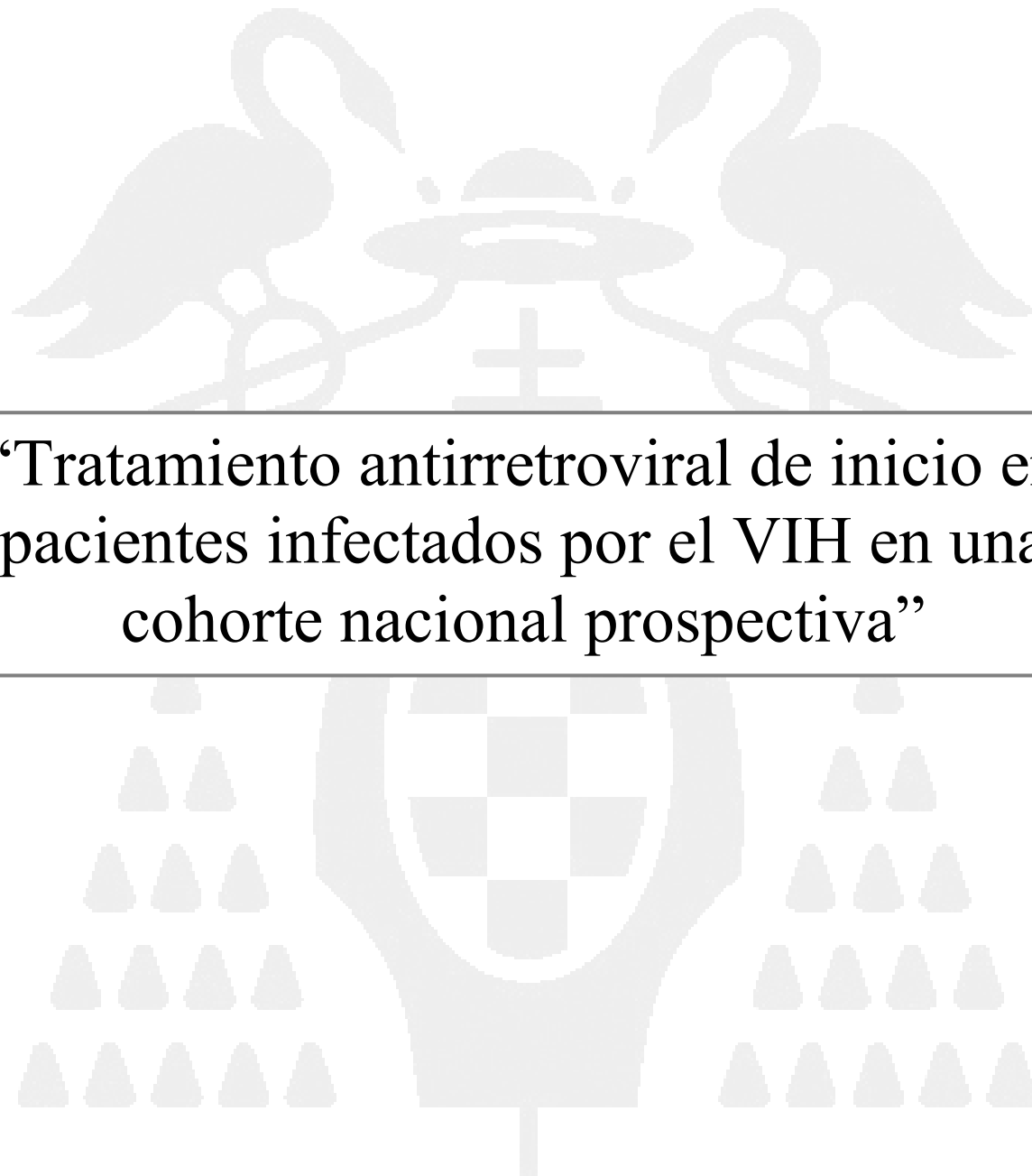
TESIS DOCTORAL

“Tratamiento antirretroviral de inicio en  
pacientes infectados por el VIH en una cohorte  
nacional prospectiva”

Alejandro Damián Tejada Evans

Noviembre de 2010





“Tratamiento antirretroviral de inicio en pacientes infectados por el VIH en una cohorte nacional prospectiva”



“Tratamiento antirretroviral de inicio en  
pacientes infectados por el VIH en una  
cohorte nacional prospectiva”

Memoria presentada por  
D. Alejandro Damián Tejada Evans para optar  
al grado de Doctor en Medicina por la  
Universidad de Alcalá

DIRECTOR DE TESIS

Prof. Dr. D. Santiago Moreno Guillén

Alcalá de Henares

Noviembre de 2010



*A Guacimara y a mi familia por su comprensión y apoyo incondicional.*

*A Gregorio Santiago Montes "Goyo", mi padrino, por su legado y por demostrarme que todo es posible.*





## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi tutor de tesis, Prof. Dr. Santiago Moreno Guillén, por confiar en mí para realizar este proyecto, por su tiempo dedicado, por compartir conmigo su sabiduría siempre con carácter optimista, visión de futuro y con una exquisita calidad y calidez humana.

A Paz Sobrino por su inestimable colaboración con el trabajo estadístico y por su enorme paciencia para atender mis múltiples y variadas solicitudes e inquietudes.

Al Dr. Daniel Mosquera por ser uno de mis mejores tutores en la residencia de Medicina Interna, por sus consejos dentro y fuera del hospital, por darme ánimos para seguir adelante con los proyectos en las buenas y en las malas situaciones y por su valiosísima amistad que sólo acaba de empezar.

A todos los miembros de la CoRIS por su esfuerzo y dedicación que han hecho posible la creación y actualización de la base de datos utilizada para esta tesis.

A los Dres. José Antonio Oteo y José Ramón Blanco por introducirme en el mundo de las enfermedades infecciosas en mis inicios como becario en el Hospital General de La Rioja.



## **SUMMARY:**

**Background:** Guidelines concerning HIV infection treatment in adults are worldwide extended. Their degree of fulfilment in the population and its consequent immunovirological and clinical relevance is not well known.

**Objective:** First: To describe the socio-epidemiological, analytical and clinical characteristics of a Spanish cohort of HIV infected persons. Second: To evaluate the degree of compliance to the Spanish HIV Infection Treatment Guidelines in Adults in terms of the appropriate time for antiretroviral treatment initiation and combination of drugs used for that purpose. Third: To asses the immunovirological and clinical implications of following or not the national treatment directives.

**Methods:** An observational, prospective and Spanish multicenter cohort (CoRIS) of 4,407 HIV infected patients with no previous history of antiretroviral treatment was used to obtain epidemiological, analytic (including viral load and CD4 cells counts), first antiretroviral regimen prescribed and clinical information. Patients were included between January 1<sup>st</sup> 2004 and November 30<sup>th</sup> 2008 and had a minimum follow up of 4 months. Bivariate and logistic regression analysis were performed to identify and to confirm respectively those factors related to the adequacy of the appropriate time for treatment initiation, drugs combination used and for immunovirological and clinical outcomes. Cox regression analysis recognized those variables related to mortality and AIDS progression.

**Results:** A total of 4,407 of HIV infected patients were included for the analysis. 31% of patients were immigrants, 16,7% from Latin America and 7,1% from Sub Saharan Africa. Male/Female ratio was 3,4. 88,8% of the patients had an age between 21 and 50 years old. Almost 80% acquired HIV infection through sexual contacts and 16,3% through needles sharing for intravenous drugs injections. Of the 3,856 patients in whom HCV serology was performed 21,7% were co-infected. CDC category at cohort admission was A in 70%, B in 11,5% and C in 15,2%. At the same time median CD4 cell counts were 380 cell/mm<sup>3</sup> and viral load 172,902 copies/mm<sup>3</sup>. During follow up, 840 patients presented at least one AIDS defining illness whose more frequent entities were Tuberculosis in 31,6%, *P. jiroveci* pneumonia in 27,9%, esophageal candidiasis in 15,7% and Kaposi's sarcoma in 10,7%. Over the 4 years of follow up 63,5% of patients started antiretroviral treatment. Of those 79,1% initiated treatment following the guidelines. Not initiating treatment when indicated was associated with a younger age (<30 years old) and acquiring HIV infection via use of intravenous drugs. 72,8% of patients

started treatment with a recommended drug combination, 16,5% with a not recommended regimen and 8% with an advanced drug combination for that period of time. There were not significant differences in rates of immunovirological or clinical outcomes in people receiving a recommended or not recommended regimen and in those assisted in different types of hospitals classified by the number of beds. Patients who started treatment earlier than recommended by the guidelines had a significant reduction in death and progression to AIDS.

**Conclusions:** A significant proportion of HIV infected patients assisted in Spanish Hospitals are immigrants, the most frequent mechanism of transmission is via sexual contacts what explains a decreasing incidence of HCV co-infection. An important rate of patients had a delayed diagnosis of HIV infection. The time for treatment initiation is in high degree adequate with the national guidelines. Almost all patients with treatment indication started antiretroviral treatment. Within those patients who didn't initiate antiretroviral treatment when it was indicated, a younger age (<30 years old) and acquiring the HIV through needles sharing for intravenous drugs injections were identified as independent predictors. A considerable number of patients commenced antiretroviral treatment with a not recommended drug combination. A relevant proportion of them received regimens recommended in posterior guidelines but not in that period of time. There are not significant differences in immunovirological or clinical outcomes in patients receiving a recommended or not recommended regimen which reflects that not recommended drugs are classified as so principally for their toxicity profile. The type of hospital was not a good predictor of compliance to the national guidelines or of immunovirological or clinical outcomes. Patients that received treatment when wasn't indicated by the Spanish directives (meaning in advance) had a significant reduction in death and progression to AIDS.

# ÍNDICE

I. Introducción .....	1
1. Definición, origen y estructura del virus.....	3
2. Recuerdo histórico del VIH/SIDA.....	4
3. Tratamiento Antirretroviral.....	6
3.1 Recuerdo histórico.....	6
3.2 Clasificación de los antirretrovirales .....	7
3.2.1 Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa .....	9
3.2.2 Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa .....	11
3.2.3 Inhibidores de la proteasa.....	13
3.2.4 Inhibidores de la fusión.....	16
3.2.5 Inhibidores de la integrasa.....	17
3.2.6 Inhibidores del correceptor CCR5.....	18
3.3 Etapas del Tratamiento Antirretroviral.....	19
3.3.1 Periodo 1987 a 1996: Tratamiento en monoterapia y biterapia. ....	19
3.3.2 Periodo 1996-2006: Tratamiento antirretroviral de gran actividad .....	24
3.3.3 Periodo 2007-2008: Desarrollo de nuevas dianas terapéuticas .....	30
4. Guías clínicas sobre el tratamiento de la infección por VIH .....	32
4.1 Guías de la Sociedad Internacional del Sida y Panel de Estados Unidos .....	32
4.2 Guías del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos.....	35
4.3 Guías de la Sociedad Clínica Europea del Sida.....	38
4.4 Guías de la Sociedad Británica de VIH.....	40
4.5 Guías españolas .....	42
5. Impacto de las recomendaciones .....	46
II. Justificación y objetivos .....	59
III. Pacientes y Métodos.....	63
1. Fuente de la información .....	65
2. Descripción de la cohorte.....	65
2.1 Criterios de inclusión y de exclusión.....	65
2.2. Variables.....	66
2.3. Recogida de información.....	67
2.4. Controles de calidad de la información .....	67
2.5. Aspectos éticos .....	67
2.6. BioBanco .....	68
3 Metodología .....	68
4 Análisis estadístico .....	72
IV. Resultados .....	73

1. Descripción de las características de los pacientes con infección por VIH en España.....	75
2. Nivel de adecuación a lo recomendado por las guías españolas (PNS/GESIDA) respecto al momento idóneo para iniciar el tratamiento antirretroviral.....	80
2.1 Factores asociados a no iniciar tratamiento antirretroviral en aquellos pacientes que lo tienen indicado.....	81
2.2 Factores asociados a iniciar tratamiento antirretroviral en aquellos pacientes que no lo tienen indicado.....	83
3. Nivel de adecuación a lo recomendado por las guías españolas (PNS/GESIDA) respecto a las combinaciones de fármacos antirretrovirales preferidas para iniciar el tratamiento.....	86
3.1 Factores asociados a iniciar tratamiento antirretroviral con una pauta no recomendada.....	87
4. Evolución en términos inmunoviroológicos y clínicos de los pacientes que se adecuaron y no se adecuaron a lo recomendado por las guías españolas (PNS/GESIDA).....	90
V. Discusión.....	95
1. Características de los pacientes con infección por VIH en España.....	99
2. Nivel de adecuación a lo recomendado por las guías españolas (PNS/GESIDA) respecto al momento idóneo para iniciar el tratamiento antirretroviral.....	103
2.1 Factores asociados a no iniciar tratamiento antirretroviral en aquellos pacientes que lo tienen indicado.....	105
2.2 Factores asociados a iniciar tratamiento antirretroviral en aquellos pacientes que no lo tienen indicado.....	107
3. Nivel de adecuación a lo recomendado por las guías españolas (PNS/GESIDA) respecto a las combinaciones de fármacos antirretrovirales preferidas para iniciar el tratamiento.....	109
3.1 Factores asociados a iniciar tratamiento antirretroviral con una pauta no recomendada.....	110
4. Evolución en términos inmunoviroológicos y clínicos de los pacientes que se adecuaron y no se adecuaron a lo recomendado por las guías españolas (PNS/GESIDA).....	114
VI. Conclusiones.....	117
VII. Bibliografía.....	121

# I. Introducción





## 1. Definición, origen y estructura del virus

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA).<sup>1,2</sup> Una enfermedad caracterizada por el deterioro progresivo del sistema inmune que condiciona el desarrollo de infecciones oportunistas, tumores y otros procesos patológicos.

Evidencias filogenéticas relacionan estrechamente el origen del VIH con el lentivirus del síndrome de inmunodeficiencia de los simios (SIV<sub>cpz</sub>) que infecta al chimpancé africano *Pan troglodydes troglodydes*.<sup>3</sup>

El VIH es un retrovirus estructuralmente compuesto<sup>4</sup> por dos copias idénticas de ARN monocatenario positivo de unas 10 kb de longitud, cubiertas por proteínas que constituyen la nucleocápside viral. Dentro de la misma se encuentran las enzimas transcriptasa inversa, integrasa y proteasa. La primera es necesaria para la retrotranscripción que consiste en la síntesis de ADN tomando el ARN vírico como molde y la segunda para la integración del ADN sintetizado en el genoma humano. La proteasa es precisa para la separación post-traducción de poliproteínas. Los productos de éstas darán origen a las proteínas estructurales y enzimáticas del virión. La nucleocápside está albergada en una cápside troncocónica, la que a su vez está envuelta por una membrana bilipídica obtenida de la membrana de la célula infectada. Sin embargo, en la misma se hallan proteínas propias del virus, como la glucoproteína gp120 necesaria para la interacción conducente a la entrada del VIH al interior de la célula. La figura 1 ilustra la estructura del VIH.

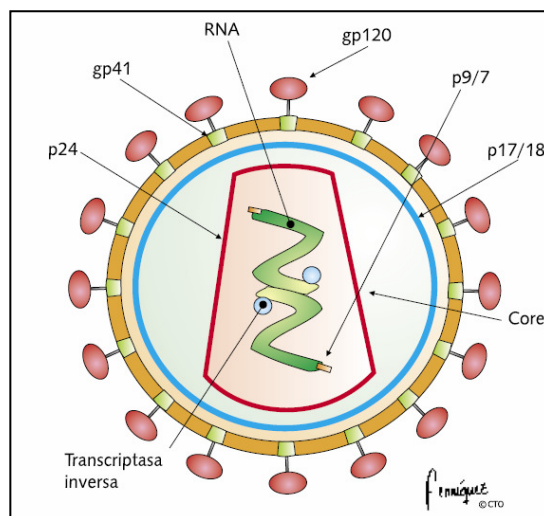


Figura 1: Estructura del VIH.

## 2. Recuerdo histórico del VIH/SIDA

Los primeros casos de SIDA fueron descritos en el verano de 1981 en jóvenes homosexuales que presentaban infecciones oportunistas.<sup>5</sup> Los afectados presentaban con frecuencia lesiones violáceas en brazos y cara debidos a un tipo de cáncer raro y agresivo llamado sarcoma de Kaposi. La mayoría de estos pacientes presentaba un curso clínico infausto seguido de muerte, tras ser tratados de forma concomitante o secuencial de múltiples infecciones oportunistas.

Dado que el SIDA, nombre recomendado por el Center of Disease Control (CDC) en septiembre de 1982, era más frecuente en hombres homosexuales, las primeras teorías sobre su origen se basaron en tipos de hábitos y conductas.

A fines de 1982, existía evidencia epidemiológica que indicaba que el SIDA era una enfermedad infecciosa transmisible por secreciones corporales y la exposición a sangre o derivados de la misma contaminados.<sup>6</sup>

Sin pruebas serológicas para detectar el agente causal del SIDA, los bancos de sangre presentaban dificultades para salvaguardar la seguridad de los suministros de sangre. Por lo tanto, dichos suministros de sangre se mantuvieron inseguros por años y mucha gente fue transfundida con sangre contaminada. Aproximadamente 15,000 hemofílicos en los Estados Unidos se infectaron por el VIH al recibir transfusiones de sangre contaminada entre los años 1981 y 1984. De forma similar, los adictos a drogas por vía parenteral presentaban un riesgo elevado de infección al intercambiar sangre con el uso compartido de jeringuillas.

Las primeras pistas sobre la verdadera causa del SIDA derivaron de investigaciones inmunológicas. Una manifestación constante en los pacientes afectados era el rápido descenso de los niveles circulantes de linfocitos T CD4. Una vez estos niveles alcanzaban cifras menores a 200 células/mm<sup>3</sup>, los pacientes se volvían susceptibles a infecciones oportunistas y a diversos tipos de cánceres. Dado que este tipo de células eran la diana previamente descrita en las infecciones por HTLV-1,<sup>7</sup> los esfuerzos se centraron en identificar en los pacientes afectados, un virus de características similares como responsable de esta nueva enfermedad.

En 1983, el CDC documentó la transmisión heterosexual del SIDA, hecho que modificó la creencia de que esta enfermedad estaba confinada a los homosexuales.<sup>8</sup> Este tipo de transmisión se convirtió en los años subsiguientes en el responsable del 80% de las infecciones nuevas por VIH.<sup>9</sup>

En 1983, Luc Montagnier y su equipo identificaron un nuevo retrovirus diferente al HTLV-1 en tejidos de un paciente con un cuadro poliadenopático agudo,<sup>1</sup> En 1984 Gallo y su equipo encontraron relación causal entre este nuevo virus y el SIDA.<sup>10-12</sup> En 1986, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, recomendó que este nuevo virus, llamado con muchos

nombres fuera desde entonces conocido como VIH.<sup>13</sup> El aislamiento del VIH permitió en 1985 el desarrollo de la primera prueba capaz de detectarlo en sangre<sup>14;15</sup>

En 1987 zidovudina (AZT), una droga usada en el tratamiento del cáncer, se convirtió en el primer fármaco aprobado para el tratamiento del VIH. Desafortunadamente, al poco tiempo, se comprobó la emergencia de variantes virales resistentes al mismo. En 1989 surgió ddI, tras el AZT, el segundo inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa viral y en 1991 ddC, el tercero. En 1992 se comenzó a utilizar la terapia combinada con AZT y ddC. En 1994 se comprobó la eficacia del AZT en la profilaxis de la transmisión materno-fetal del VIH con una reducción del 24 al 8% con su uso.<sup>16</sup>

En el año 1995 se aprobó saquinavir, el primer inhibidor de la proteasa viral seguido al poco tiempo de nevirapina, el primer inhibidor la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido.

En 1996 se introdujo la triple terapia antirretroviral, consistente en la combinación de inhibidores nucleósidos con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa viral e inhibidores de la proteasa. Esta terapia recibió el nombre de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).<sup>17</sup> El TARGA transformó al SIDA, inicialmente una enfermedad aguda y letal, en una infección crónica y controlable.

En el año 2003, un ensayo que evaluaba la vacuna compuesta por la glucoproteína gp120 recombinante, evidenció que ésta era incapaz de proteger a aquellos individuos vacunados frente a la infección por el VIH.<sup>18</sup> En el mismo año fue aprobado enfuvirtida, un antirretroviral correspondiente a la nueva familia de los inhibidores de la fusión. En el año 2007 se aprobaron dos nuevas familias de fármacos, los inhibidores de la integrasa<sup>19</sup> y los inhibidores del correceptor CCR5.<sup>20</sup>

En la actualidad hay disponibles seis familias de fármacos antirretrovirales y coformulaciones de medicamentos que permiten una mejor cumplimentación del tratamiento.

En el año 2008, un estudio realizado en África Subsahariana demostró que la circuncisión masculina era capaz de reducir la transmisión del VIH de mujer infectada a hombre circuncidado hasta en un 60%.<sup>21</sup>

Los datos actuales respecto a la epidemia global del VIH,<sup>22</sup> estiman que en el año 2007, 33 millones de personas estaban infectadas por el virus. El número de nuevas infecciones en ese año y de muertes debidas al VIH fueron de 2,7 y 2 millones respectivamente.

### 3. Tratamiento Antirretroviral

#### 3.1 Recuerdo histórico

El primer antirretroviral activo, zidovudina (AZT), fue sintetizado por Hortwitz en 1964 como un falso nucleósido para ser utilizado como antineoplásico. En 1972 Osterag comprobó que este fármaco era capaz de inhibir la replicación *in vitro* de un retrovirus murino. En 1985 Mitsuya y Broker,<sup>23</sup> reportaron que AZT tenía actividad *in vitro* frente al VIH. En el mismo año comenzaron los estudios clínicos con AZT y en 1987 se aprobó el fármaco para el control de la infección por el VIH basándose en un pequeño pero concluyente estudio clínico randomizado.<sup>24</sup>

En la actualidad se usa una gran cantidad de análogos de nucleósidos que al igual que AZT, se sintetizaron como potenciales fármacos frente al cáncer. El conocer la actividad de AZT frente al VIH permitió la rápida evaluación y aprobación de estos compuestos para su uso clínico.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, se identificaron como posibles fármacos frente al VIH en 1990. Su desarrollo clínico se vio entorpecido por el rápido desarrollo de resistencias. Sin embargo, en 1998 se habían aprobado tres fármacos de esta familia nevirapina, efavirenz y delavirdina.

Los inhibidores de la proteasa se diseñaron racionalmente, con el uso de la tecnología desarrollada previamente, para identificar antagonistas de proteasas en la cascada enzimática de la renina-angiotensina.<sup>25</sup> Los primeros antagonistas de la proteasa del VIH fueron reportados en 1987. El primer fármaco de esta familia, el saquinavir, comenzó la fase I de estudio en 1989 y en 1995 se aprobó su uso. En los 4 meses posteriores se aprobaron otros dos inhibidores de la proteasa, ritonavir y saquinavir. En los años siguientes surgieron numerosos fármacos pertenecientes a esta familia con mayor potencia, menos efectos secundarios y en algunos casos, con una forma de administración más cómoda, lo que ha facilitado una mejor adherencia al tratamiento.

La capacidad para medir la carga viral del VIH y la concentración de linfocitos CD4 y el conocimiento del valor pronóstico de los mismos,<sup>26</sup> permitió acortar la duración de los estudios clínicos sobre eficacia de los fármacos a periodos tan cortos como seis meses.

En el año 2003 un estudio multicéntrico a nivel mundial,<sup>27</sup> dio a conocer la eficacia de enfuvirtida en pacientes con fracaso virológico y previa exposición a análogos y no análogos de nucleósidos e inhibidores de la proteasa con y sin resistencia conocida a los mismos. La inclusión de este nuevo fármaco, de la familia de los inhibidores de la fusión, en el régimen

terapéutico en estos pacientes, permitió conseguir un aumento de la concentración de linfocitos CD4 y un descenso de la carga viral de forma significativa.

En el año 2007 se aprobaron dos nuevas familias de fármacos antirretrovirales con mecanismos de acción diferentes a los conocidos: los inhibidores de la integrasa y los inhibidores del correceptor CCR5. Al igual que enfuvirtida, ambos fármacos se mostraron eficaces y esperanzadores para el tratamiento de los pacientes con infección crónica por VIH y fracaso virológico debido a resistencias a los antirretrovirales previamente administrados.<sup>19;28;29</sup>

Etravirina, aprobado en 2008, es un nuevo fármaco de la familia de los inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósidos, efectivo en pacientes portadores de virus resistentes al resto de antirretrovirales comprendidos en esta familia.<sup>30;31</sup>

En la actualidad, el amplio conocimiento molecular de la resistencia a los fármacos antirretrovirales permite orientar en la búsqueda de nuevos agentes y en la selección de estrategias de combinación de los ya disponibles. El número elevado de combinaciones de fármacos posibles confiere a los pacientes una mayor probabilidad de control de la replicación viral mantenido en el tiempo. Los futuros desafíos en materia de terapia antirretroviral son el acceso efectivo al tratamiento incluyéndolo a largo plazo en países con escasos recursos y la identificación de nuevos fármacos para tratar a aquellos pacientes con resistencias a los actualmente utilizados.

## 3.2 Clasificación de los antirretrovirales

Existen seis clases diferentes de fármacos antirretrovirales: los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos (este grupo incluye también al análogo de nucleótido tenofovir) y no análogos de nucleósidos, los inhibidores de la proteasa, los inhibidores de la fusión, los inhibidores de la integrasa y los inhibidores del correceptor CCR5.

Los inhibidores de la fusión y los inhibidores del correceptor CCR5 impiden la entrada del VIH a la célula. Si bien lo hacen por mecanismos de acción diferentes, se incluye a ambos en el grupo de inhibidores de la entrada.

En la tabla 1 se exponen los fármacos antirretrovirales actualmente comercializados en España.

Inhibidores de la transcriptasa inversa	Inhibidores de la proteasa	Inhibidores de la entrada	Inhibidores de la integrasa
<u>Análogos de Nucleósido</u>	Saquinavir	<u>Inhibidores de la fusión</u>	Raltegravir
Zidovudina	Indinavir	Enfuvirtida	
Didanosina	Ritonavir	<u>Inhibidores del correceptor</u>	
Estavudina	Nelfinavir	<u>CCR5</u>	
Lamivudina	Fosamprenavir	Maraviroc	
Emtricitabina	Lopinavir		
Abacavir	Atazanavir		
<u>Análogo de Nucleótido</u>	Tipranavir		
Tenofovir	Darunavir		
<u>No análogos de Nucleósido</u>			
Nevirapina			
Efavirenz			
Etravirina			

Tabla 1: Fármacos antirretrovirales actualmente comercializados en España.

En la figura 2 se ilustra el ciclo replicativo del VIH para una mejor comprensión de los puntos de acción de los diferentes fármacos antirretrovirales.

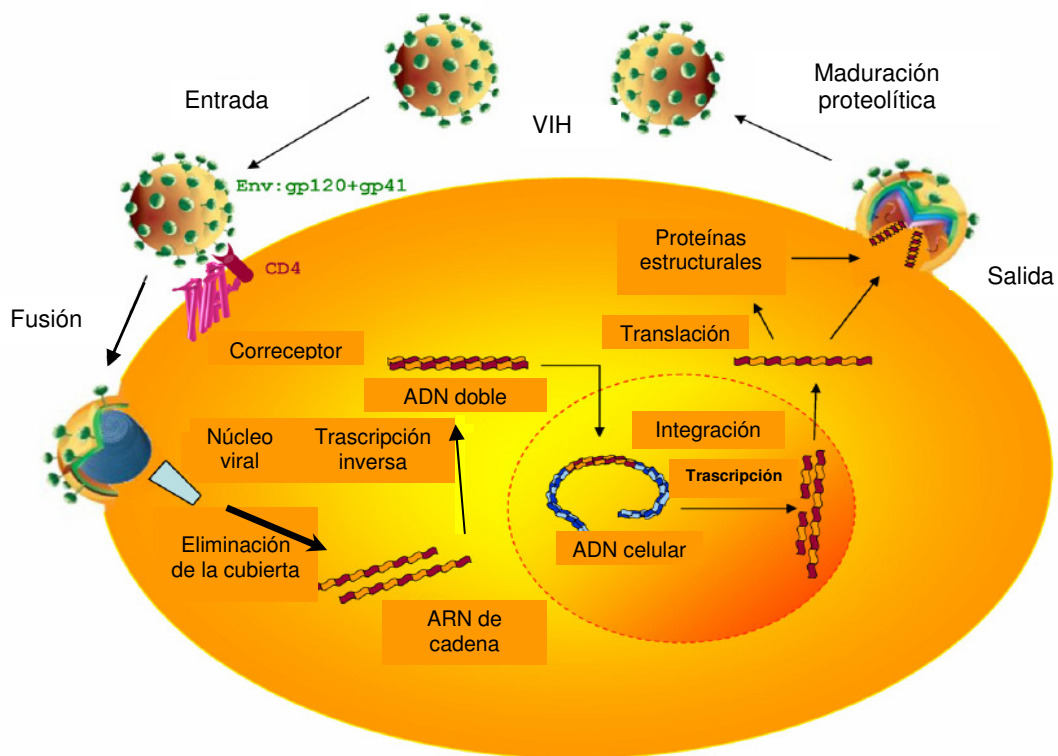


Figura 2: Ciclo replicativo del VIH.

### 3.2.1 Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa

En España se encuentran disponibles seis fármacos análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa (AN): zidovudina (AZT), didanosina (ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC) y un análogo de nucleótido (ANt) tenofovir (TDF).<sup>32</sup> Zalcitabina (ddC), un fármaco perteneciente a esta familia, ya no se comercializa en España.

#### Características generales de los AN

La transcriptasa ARN dependiente del VIH, también llamada transcriptasa inversa convierte el ARN viral en ADN proviral que es incorporado en el cromosoma de la célula del hospedador. Los inhibidores de esta enzima son los inhibidores nucleósidos-nucleótidos y los inhibidores no nucleósidos. Estos análogos previenen la infección de las células susceptibles pero no actúan sobre las células ya infectadas por el VIH.

Para ejercer su acción, los análogos de nucleósidos y nucleótidos deben penetrar en la célula y ser fosforilados para generar los substratos sintéticos para la enzima. Los análogos fosforilados bloquean la replicación del genoma viral por inhibición competitiva de la incorporación de nucleótidos nativos y terminan la elongación de la cadena de ADN proviral naciente por carecer de un grupo 3-hidroxilo. Todos los fármacos de este grupo son nucleósidos que deben ser trifosforilados en el punto 5-hidroxilo para tener actividad salvo el tenofovir, un análogo de nucleótido monofosfato que requiere dos fosfatos adicionales para tener actividad plena.

Estos compuestos inhiben tanto al VIH-1 como al VIH-2 y tienen una actividad de amplio espectro sobre otros retrovirus humanos y animales. FTC, 3TC y TDF tienen actividad frente al virus de la hepatitis B y el TDF además, tiene actividad frente a virus herpes.<sup>33</sup>

La toxicidad selectiva de estos fármacos depende de la capacidad de los mismos para inhibir la transcriptasa inversa viral sin inhibir la polimerasa de ADN de las células humanas. Si bien tienen escasa afinidad por la polimerasa de ADN celular de tipo  $\alpha$  y  $\beta$ , algunos de estos compuestos pueden inhibir la polimerasa tipo  $\gamma$  ubicada en las mitocondrias. Esto origina la toxicidad de clase por inhibición de la síntesis de ADN mitocondrial<sup>34</sup> que incluye anemia, granulocitopenia, miopatía, neuropatía periférica y pancreatitis. La acidosis con y sin hepatomegalia y esteatosis es una complicación infrecuente pero potencialmente letal asociada con d4T, AZT, ddI y zalcitabina.<sup>35</sup> TDF, 3TC y FTC fosforilados, tienen una afinidad baja por la polimerasa mitocondrial y tienen escasa toxicidad mitocondrial.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa se eliminan principalmente por excreción renal. AZT y ABC sin embargo, se eliminan por glucuronidación hepática. Los compuestos primarios se eliminan rápidamente del plasma con semividas que oscilan entre 1 y 10 horas, en el caso de TDF la vida media plasmática es de 14-17 horas. Los compuestos activos fosforilados intracelulares son eliminados de una forma mucho más gradual que los compuestos primarios plasmáticos con una vida media estimada entre 2 y 50 horas. Esto permite una dosificación menos frecuente que la predicha por la vida media plasmática. Los análogos de nucleósidos y nucleótidos se administran una o dos veces al día.

La mayoría de estos fármacos no tienen interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al no ser sustratos del citocromo hepático P450. No obstante, TDF podría reducir la concentración de algunos inhibidores de la proteasa en un 25% o más si bien los mecanismos de esta interacción no son del todo conocidos.

Existe un alto nivel de resistencias frente a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa comparados con los inhibidores no nucleósidos y los inhibidores de la proteasa. En la mayoría de los casos, la resistencia de alto nivel está conferida por la acumulación de un mínimo de tres o cuatro substituciones de codones, aunque se ha descrito una inserción de dos aminoácidos capaz generar resistencia frente a todos los componentes de esta clase de antirretrovirales.<sup>36</sup> La resistencia cruzada entre diferentes compuestos de esta familia es frecuente pero habitualmente confinada entre moléculas de estructura química similar.

Utilizados con fines de investigación en monoterapia, inducen una reducción media del 30-90% del ARN viral en plasma; sin embargo, ABC lo hace hasta en un 99%.<sup>37</sup> El aumento del recuento de linfocitos CD4 también es modesto en monoterapia (incremento medio de 50-100 células/mm<sup>3</sup>).

En la actualidad, a pesar del desarrollo de nuevos fármacos con mayor potencia antiviral, siguen siendo componentes destacados del tratamiento antirretroviral por su adecuado perfil de seguridad, tolerabilidad y su capacidad (en combinación) para disminuir la aparición de cepas del VIH resistentes.

En la tabla 2 se exponen las principales características de los análogos de nucleósidos/nucleótidos comercializados actualmente en España.



	<b>Zidovudina AZT</b>	<b>Didanosina ddI</b>	<b>Estavudina d4T</b>	<b>Lamivudina 3TC</b>	<b>Emtricitabina FTC</b>	<b>Abacavir ABC</b>	<b>Tenofovir TDF</b>
Biodisponibilidad Oral	60 - 70%	30 - 40%	85%	85%	93%	83%	40%
Vida media en suero	1,1 horas	1,6 horas	1 hora	5-7 horas	10 horas	1,5 horas	10-14 horas
Penetración en LCR	50-85%	20%	40%	10%	No hay datos	27-33%	No hay datos
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2, VHB	VIH-1,2, VHB	VIH-1,2	VIH-1,2, VHB
Metabolización	Glucuronidación hepática	Hepática 50%	Hepática 50%	Hepática 5-10%	Hepática 13%	Glucuronidación hepática	Hidrólisis por esterasas plasmáticas
Excreción	Renal 15%	Renal 50%	Renal 50%	Renal 70%	Renal 86%	Renal 83%	70-80% renal inalterado
Efectos adversos	Mielosupresión: anemia y/o neutropenia a dosis elevadas Cefalea Mareo Intolerancia Gastrointestinal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática	Pancreatitis Hiperuricemia Neuropatía periférica Diarrea Náuseas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática	Neuropatía periférica Pancreatitis Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática	Cefalea Intolerancia digestiva Exantema cutáneo Elevación CPK Anemia/neutropenia Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática	Hipersensibilidad (5 - 8%) Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Proteinuria

Tabla 2: Características de los AN.

### 3.2.2 Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

En España hay disponibles tres fármacos no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NN) comercializados: nevirapina (NVP), efavirenz (EFV) y etravirina (ETR).<sup>32</sup>

#### Características generales de los NN

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos incluyen una variedad de sustratos químicos que se unen a un bolsillo hidrófobo de la subunidad p66 de la transcriptasa inversa del VIH-1. Estos compuestos, al unirse a la enzima, generan un cambio conformacional en la estructura tridimensional de la misma, que reduce en gran medida su actividad y por lo tanto actúan como inhibidores no competitivos.<sup>38</sup>

A diferencia de los inhibidores nucleósidos, estos fármacos no requieren fosforilación intracelular para ser activos. Los NN tienen un punto de unión al virus específico de cepa siendo activos frente al VIH-1 pero no frente al VIH-2 u otros retrovirus.<sup>39</sup> Los NN no tienen actividad cruzada con la polimerasa de ADN celular lo que limita en parte sus efectos adversos.

Los tres fármacos actualmente disponibles en este grupo se eliminan por metabolismo hepático siendo sustratos del citocromo P450.<sup>40</sup> Las interacciones farmacocinéticas de los NN son frecuentes y condicionan una potencial toxicidad.

Los compuestos más comúnmente utilizados de este grupo, NVP y EFV, son fármacos que en monoterapia pueden reducir de forma potente la carga viral del VIH en plasma transitoriamente.<sup>41</sup> Los NN son susceptibles a un alto nivel de resistencias comparados con otras clases de fármacos antirretrovirales. El cambio de un solo aminoácido en el punto de unión al bolsillo de la transcriptasa inversa confiere resistencia tanto EFV como a NVP pero no necesariamente frente a ETR. Este nuevo fármaco de la familia de los NN es capaz de adaptarse a las modificaciones del bolsillo de la transcriptasa inversa (originados por ejemplo por mutaciones) reorientándose y reposicionándose para mantener su actividad inhibidora sobre la misma.<sup>42</sup>

Administrados en monoterapia inducen resistencia y repunte de la carga viral en un plazo de pocos días o semanas.<sup>43</sup> La exposición a única dosis de NVP en ausencia de otro antirretroviral se asocia con mutaciones de resistencia que alcanzan hasta un tercio de los pacientes.<sup>44</sup> Por lo tanto, estos fármacos siempre deben estar asociados al menos a otros dos antirretrovirales activos.

El uso de EFV o NVP en combinación con otros fármacos antirretrovirales se asocia con una supresión a largo plazo de la carga viral y a un aumento del recuento de linfocitos CD4.<sup>39</sup> EFV se encuentra actualmente coformulado con TDF/FTC constituyendo un régimen terapéutico bien tolerado, potente y de fácil administración, lo que conlleva una mejor cumplimentación del tratamiento.

El efecto secundario más frecuente de los NN es el exantema cutáneo. Éste ocurre habitualmente en las primeras cuatro semanas de tratamiento, suele ser leve y autolimitado. La elevación de transaminasas hepáticas es otro efecto adverso común, generalmente sin relevancia clínica, aunque se han descrito casos de hepatitis fulminante con el uso de NVP. Con EFV se han descrito alteraciones neuropsiquiátricas que pueden limitar su uso.

En la tabla 3 se describen las principales características de los NN.

	<b>Nevirapina NVP</b>	<b>Efavirenz EFV</b>	<b>Etravirina ETR</b>
Biodisponibilidad oral	90%	66% (aumenta con comida con contenido graso)	No disponible
Vida media suero	25-30 horas	40-50 horas	35-40 horas
Penetración en LCR	45%	69%	No disponible
Actividad	VIH-1	VIH-1	VIH-1
Metabolización	Hepática CYP3A4 (inducción)	Hepática CYP3A4 (inducción-inhibición)	Hepática: -inducción de CYP3A4, 2C; -glucuronidación
Excreción	Renal 80% Heces 10%	Renal 34% Heces 16-61%	Renal: < 1,2 % Excreción fundamentalmente por heces
Efectos adversos	Exantema Aumento de transaminasas y hepatitis aguda	Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de las transaminasas Teratogenicidad en monos	Exantema Náuseas Diarrea

Tabla 3: Características de los NN.

### 3.2.3 Inhibidores de la proteasa

En España se encuentran comercializados en la actualidad nueve inhibidores de la proteasa (IP): saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV), tipranavir (TPV) y darunavir (DRV). TPV/r está aprobado solamente en pacientes pretratados.<sup>32</sup>

#### Características generales de los IP

Los inhibidores de la proteasa son compuestos químicos peptídicos que inhiben de forma competitiva la acción de la proteasa del VIH. Esta proteasa es un homodímero compuesto por dos monómeros de 99 aminoácidos que contienen un residuo aspártico necesario para la catálisis.<sup>45</sup> El punto de *cleavage* de esta enzima es la porción N- terminal de los residuos de prolina, especialmente entre fenilalanina y prolina. Las proteasas humanas (por ejemplo la renina) poseen una estructura diferente a la del VIH y por lo tanto, no se ven afectadas por los inhibidores de la proteasa.

Al inhibir la proteasa viral se previene el *cleavage* proteolítico de las proteínas gag y pol del VIH necesario para formar componentes estructurales y enzimáticos esenciales del virus. En definitiva, se evita la maduración del virus hacia su forma infectiva.<sup>25</sup>

Los pacientes infectados por el VIH tratados solamente con inhibidores de la proteasa por un plazo de doce semanas, experimentaron una reducción media de la carga viral de cientos a miles de copias con respecto a valores previos al tratamiento.

El metabolismo de los IP se produce principalmente a través del metabolismo oxidativo hepático. Prácticamente todos estos compuestos son sustrato del citocromo CYP3A4. La vida media de los IP varía entre 1,8 a 10 horas permitiendo administrarlos en una o dos tomas diarias. Las propiedades farmacocinéticas de los IP se caracterizan por una alta variabilidad interindividual, lo que refleja las diferencias de actividad de las isoformas de los citocromos P450 intestinales y hepáticos.<sup>46</sup>

Los IP son sustrato de una bomba de eflujo ubicada en el endotelio capilar de la barrera hematoencefálica que limita la entrada de los mismos en el sistema nervioso central.<sup>47</sup> Sin embargo, la respuesta virológica en plasma y líquido cefalorraquídeo es concordante.

La toxicidad de los IP se origina habitualmente por la inhibición del citocromo P450 CYP3A4 lo que facilita la aparición de múltiples interacciones con fármacos metabolizados por la misma vía. El IP con mayor capacidad para inhibir el CYP3A4 es ritonavir. Las concentraciones de todos los IP se reducen en presencia de otros fármacos capaces de inducir el mismo citocromo. Este aspecto debe tenerse en cuenta para evitar posibles fracasos terapéuticos con la infradosificación resultante. Otros efectos secundarios frecuentes son náuseas y diarreas que suelen resolverse espontáneamente a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento. Asimismo, se ha descrito un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio en relación con la dislipidemia asociada a estos compuestos.<sup>48</sup>

Es una práctica habitual combinar los IP con dosis bajas de ritonavir para aprovechar su capacidad para inhibir el CYP3A4 y de esta forma potenciar el efecto de los primeros.<sup>49</sup> Ritonavir ejerce su acción potenciadora tanto al disminuir el efecto de primer paso como la eliminación sistémica de los IP, lo que se traduce en una mayor biodisponibilidad y aumento de la vida media de los fármacos coadministrados. Esta ventaja farmacocinética permite la reducción de la dosis y frecuencia de administración de ambos IP y un aumento de las concentraciones sistémicas de los mismos. Existen en el mercado coformulaciones basadas en este principio.

La velocidad con la que el VIH desarrolla resistencias frente a los IP es intermedia entre los análogos y no análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa. Los estudios iniciales con IP en monoterapia mostraron que el tiempo medio para detectar un repunte de la carga viral de un logaritmo o mayor era de tres a cuatro meses.<sup>25</sup> La aparición de resistencias a los IP requiere la acumulación de un mínimo de cuatro o cinco sustituciones de codones lo cual puede precisar meses de evolución. La resistencia a un IP ocurre habitualmente conservando la sensibilidad frente al resto de los fármacos de la misma clase, aunque la acumulación de mutaciones secundarias disminuye a largo plazo la posibilidad de respuesta a compuestos similares.<sup>50</sup>

Los IP producen supresión mantenida en el tiempo de la viremia, elevación del recuento de linfocitos CD4 y disminución de la progresión de la enfermedad con aumento de la supervivencia cuando son utilizados en combinación con otros fármacos antirretrovirales.<sup>25</sup>

En la tabla 4 se exponen las diferentes características de los principales IP comercializados en España.

	<b>Indinavir IDV</b>	<b>Ritonavir RTV</b>	<b>Saquinavir SQV</b>	<b>Nelfinavir NFV</b>	<b>Fosamprenavir FPV</b>
Biodisponibilidad oral	30- 60%	80%	4-8%	20-80%	No hay datos
Vida media suero	1,5-2 horas	3-5 horas	1-2 horas	3,5-5 horas	9 horas
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Efectos adversos	Nefrolitiasis Intolerancia gastrointestinal Hiperbilirrubinemia Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	En dosis reducidas la prevalencia de los efectos adversos es muy baja Intolerancia gastrointestinal Parestesias orales Hepatitis Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal Aumento de transaminasas Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Diarrea Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal Exantema Cefalea Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos

Tabla 4: Características principales de los IP parte I.

	<b>Lopinavir/Ritonavir LPV/RTV</b>	<b>Atazanavir ATZ</b>	<b>Tipranavir TPV</b>	<b>Darunavir/ritonavir DRV/RTV</b>
Biodisponibilidad oral	70%	Los alimentos aumentan entre un 35 y un 70% los niveles plasmáticos	Los alimentos aumentan dos veces el AUC de TPV	82% en presencia de 100 mg de ritonavir administrados dos veces al día
Vida media suero	5-6 horas	5-8 horas	6 horas	15 horas
Actividad	VIH-1,2	VIH-1	VIH-1,2	VIH-1,2
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Efectos adversos	Intolerancia gastrointestinal Cefalea Astenia Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Hiperbilirrubinemia Intolerancia gastrointestinal Cefalea Los estudios disponibles a las 48 semanas no muestran alteraciones lipídicas relevantes Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal Alteraciones SNC (vértigo, dificultad de concentración, enlentecimiento, cambios de humor) En combinación con RTV, aumento de triglicéridos y transaminasas Se han descrito 14 casos de hemorragia en ensayos clínicos. La mayoría tenían factores de riesgo	Intolerancia gastrointestinal Cefalea Astenia Dislipemia leve Erupción cutánea, que suele ser moderada y autolimitada Posible aumento del sangrado en hemofílicos

Tabla 4: Características principales de los IP parte II.

### 3.2.4 Inhibidores de la fusión

Enfuvirtida, también conocido como T-20, es en la actualidad el único inhibidor de la fusión del VIH-1 aprobado para uso clínico. T-20 ejerce una inhibición potente y efectiva sobre el VIH-1 sin generar citotoxicidad y es el primer inhibidor de la entrada viral que mostró eficacia terapéutica.

T-20 es un péptido sintético de 36 aminoácidos, inicialmente ideado como potencial vacuna frente al VIH. El mecanismo de acción de este fármaco se basa en su interacción con la glucoproteína 41 (gp41) de la envuelta del VIH-1 lo que genera cambios conformacionales en la misma que impiden la fusión del virus a la membrana del linfocito CD4. Como resultado de este proceso se evita la entrada del virus al interior de la célula. Este novedoso mecanismo de acción permite su utilización frente a virus que han generado resistencias a otros tipos de antirretrovirales.<sup>27;51</sup> Sin embargo, pueden desarrollarse resistencias a este fármaco ocasionadas por mutaciones en los dominios responsables de la unión con T-20 en la gp41.<sup>52</sup> Un 94% de pacientes en fracaso virológico durante el tratamiento con enfuvirtida pueden tener este tipo de mutación. La mutación de un solo aminoácido puede conferir resistencia in vitro, pero las resistencias de alto grado se asocian mutaciones de dos o más aminoácidos en la gp41.<sup>53</sup>

T-20 es el único fármaco antirretroviral que se administra por vía parenteral. Su biodisponibilidad tras su administración subcutánea es del 84%. Su concentración pico ocurre en promedio a las cuatro horas. Su vía de eliminación no se ha determinado. La vida media del fármaco es de unas 3,8 horas por lo que es preciso dosificarla en dos inyecciones diarias.

Los principales efectos secundarios de T-20 se dan en el sitio de la inyección y ocurren en el 98% de los casos. Estos son dolor, eritema, induración del punto de aplicación y obligan a discontinuar el tratamiento en el 4-5% de los casos. Se ha descrito una mayor incidencia de adenopatías y neumonías en un estudio aunque su mecanismo de producción no está bien establecido.

El uso de T-20 está justificado cuando existen resistencias a otros fármacos antirretrovirales que impiden instaurar un régimen terapéutico con al menos tres fármacos plenamente activos.<sup>54</sup> Su costo elevado, su incómoda vía de administración y el surgimiento de nuevos fármacos antirretrovirales alternativos restringen su prescripción a casos muy concretos.

### 3.2.5 Inhibidores de la integrasa

Raltegravir es el primer fármaco antirretroviral disponible comercialmente cuyo mecanismo de acción se centra en la integrasa del VIH. La actividad de esta enzima es crucial para la replicación viral.

La integración del ADN proviral del VIH en el ADN humano es un proceso de varias etapas que involucran la unión del ADN viral a la enzima para formar el complejo de preintegración, el traslado del complejo desde el citoplasma hacia el núcleo de la célula y la transferencia del ADN viral al ADN celular. En presencia de raltegravir, el complejo de integración es incapaz de unirse al ADN de la célula huésped y por lo tanto no podrán llevarse a cabo, desde este punto, los pasos posteriores necesarios para la replicación del virus.<sup>55</sup>

Una de las características más destacadas del fármaco es su elevada potencia, hecho demostrado en diferentes estudios. Uno de ellos comprobó el descenso de  $2 \log_{10}$  de la carga viral del VIH utilizando raltegravir durante diez días en monoterapia.<sup>56</sup> Dos estudios posteriores<sup>28</sup> demostraron la eficacia de raltegravir para el tratamiento de pacientes infectados por VIH resistente a tres familias de antirretrovirales (nucleósidos, no nucleósidos e inhibidores de la proteasa). Los resultados combinados de ambos estudios revelan que entre la semana 16 y la 24, en el 77% (para un límite de 400 copias de carga viral) y en el 61% (para un límite de 50 copias) de las personas participantes se alcanzaba el éxito virológico. Cuando además de raltegravir la combinación incluía darunavir o enfuvirtida, los porcentajes subían hasta el 90%. Estos datos son esperanzadores si se tiene en cuenta que los pacientes incluidos habían sido ampliamente pretratados, con cifras elevadas de resistencia frente a otros fármacos antirretrovirales y en el 82% de los casos con diagnóstico de SIDA.

Raltegravir se administra por vía oral en dos tomas diarias y no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Su biodisponibilidad no está claramente establecida. Se une a las proteínas plasmáticas en un 83% y su vida media es de unas 9 horas. Su vía de eliminación es principalmente por glucuronidación hepática aunque un 7-14% del fármaco se elimina sin cambios por vía renal. Sus interacciones son escasas dado que no es metabolizado por el citocromo P450.

Los efectos secundarios más frecuentes asociados a la toma de raltegravir son diarrea, náuseas, cansancio, cefalea y prurito. Otros menos frecuentes incluyen estreñimiento, meteorismo y sudoración. Se observó una mayor incidencia de neoplasias en pacientes tratados con raltegravir en un pequeño porcentaje de los pacientes aunque no se ha comunicado ninguna relación directa con el fármaco.

### 3.2.6 Inhibidores del correceptor CCR5

Maraviroc es en la actualidad el único fármaco de esta familia aprobado inicialmente para el tratamiento de pacientes con infección crónica por VIH, con resistencias a otros antirretrovirales y en fracaso virológico. Al igual que enfuvirtida, inhibe la entrada del virus a la célula huésped pero a diferencia de éste se administra por vía oral y su punto de acción está en el correceptor CCR5 (CCR5)

Los correceptores del VIH en la célula huésped CCR5 y CXCR4 son dianas terapéuticas atractivas para el tratamiento de esta infección que estructuralmente corresponden a la superfamilia de proteínas G ligadas a receptores. Al inhibir la unión de la glucoproteína gp120 viral con CCR5, maraviroc impide la subsiguiente señalización molecular tendiente a la adherencia a la membrana celular y posterior paso del VIH al interior de la misma.

El correceptor CCR5 es un objetivo terapéutico interesante por el conocimiento de la protección conferida contra la infección por VIH en aquellas personas con ausencia natural congénita de la expresión de dichas moléculas en la superficie celular.<sup>57</sup> Esta información, de orden epidemiológico, llevó al desarrollo de modelos murinos de investigación con ausencia de CCR5 y a continuación, al desarrollo de sustancias antagonistas del correceptor.

La entrada del virus a la célula, utilizando el mecanismo del CCR5, predomina en las fases iniciales de la infección y es superior al 50% en estadios avanzados.<sup>58</sup> Maraviroc no es activo frente a cepas virales que utilizan el mecanismo del correceptor CXCR4 o el mecanismo dual, por lo que es preciso confirmar el tropismo del virus antes de iniciar un tratamiento con este fármaco.

En dos ensayos clínicos,<sup>29</sup> se asignaron de forma aleatoria a los pacientes incluidos a recibir maraviroc frente a placebo y añadiendo a cada uno de los brazos del estudio, un tratamiento optimizado. La variable principal fue la reducción de la carga viral plasmática (CVP) en la semana 48. Los resultados combinados de ambos estudios a las 48 semanas mostraron que el descenso de la de CVP fue de 1,68-1,84  $\log_{10}$  copias/mm<sup>3</sup> para los que recibieron una o dos dosis de maraviroc al día frente a 0,78  $\log_{10}$  copias/mm<sup>3</sup> de reducción en el grupo placebo. El incremento de linfocitos CD4 fue también significativamente mayor en los grupos que recibieron maraviroc independientemente de la dosificación.

Maraviroc se administra oralmente con una dosis variable en dependencia de las interacciones con otros fármacos antirretrovirales inhibidores o inductores del citocromo P450, que pueden respectivamente alargar o acortar su vida media. Su biodisponibilidad es del 23-33% con una semivida plasmática de 14-18 horas. Se metaboliza a través del CYP3A4 pero sin inducirlo ni inhibirlo.



Los principales efectos secundarios de maraviroc son náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, dolor abdominal, parestesias, disgeusia, erupción cutánea y astenia.

El perfil de mutaciones seleccionadas por maraviroc es complejo y todavía no se conoce su importancia y frecuencia de aparición.

### 3.3 Etapas del Tratamiento Antirretroviral

Las estrategias y regímenes terapéuticos iniciales frente al VIH han evolucionado con el surgimiento de nuevos fármacos, desde los primeros ensayos en monoterapia con AZT, hacia las pautas actuales basadas en combinaciones de compuestos antirretrovirales.

Desde la aprobación de AZT en 1987 para su uso en la infección por VIH hasta el año 2008 pueden distinguirse tres etapas diferentes en la evolución del tratamiento antirretroviral:

- Periodo 1987-1996: Tratamiento en monoterapia y biterapia
- Periodo 1996-2006: Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)
- Periodo 2007-2008: Desarrollo de nuevas dianas terapéuticas

#### 3.3.1 Periodo 1987 a 1996: Tratamiento en monoterapia y biterapia

En 1986 se realizaron los primeros ensayos clínicos que demostraron la utilidad de zidovudina para el tratamiento de la infección por VIH.

El estudio de Fischl,<sup>24</sup> publicado en julio de 1987 fue un estudio con 282 pacientes, doble ciego, que valoró la eficacia de AZT administrado por vía oral comparado con placebo. Los voluntarios incluidos eran pacientes con Sida manifestado por neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Los participantes fueron estratificados según niveles de linfocitos CD4 y fueron asignados a recibir de forma aleatoria 250 mg de AZT o placebo cada 4 horas por un periodo de 24 semanas. Un número de 145 pacientes recibieron AZT y 137 recibieron placebo. Al terminar el estudio, 27 sujetos habían completado las 24 semanas del estudio, 152 habían completado 16 semanas y el resto 8 semanas. Del grupo que recibía placebo murieron 19 individuos y 1 en el grupo de AZT. En el grupo placebo 45 sujetos desarrollaron nuevas enfermedades oportunistas y 24 las desarrollaron en el grupo de AZT. Se objetivó un incremento significativo del recuento de linfocitos CD4 en el grupo de AZT. Todos estos datos llevaron a la conclusión que la administración de AZT era capaz de disminuir la mortalidad y la frecuencia de enfermedades oportunistas en pacientes con Sida en el periodo de 8 a 24 semanas contemplado por el estudio y fue decisivo para la aprobación de AZT para el tratamiento del VIH.

En el año 1990 Fischl publicó otro estudio<sup>59</sup> que demostró la seguridad y eficacia de AZT en el tratamiento de sujetos con infección ligeramente sintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Fue un estudio doble ciego, controlado con placebo en el que se incluyeron 711 pacientes sintomáticos infectados por VIH con recuentos variables de linfocitos CD4. Las personas que tomaron AZT fueron menos propensas a experimentar progresión de la enfermedad que las que tomaron placebo durante un período medio de estudio de 11 meses en el estrato de pacientes con cifras de linfocitos CD4 entre 200 y 500 células/mm<sup>3</sup>. En este aspecto, no se encontraron diferencias entre los participantes que iniciaron el ensayo con cifras de linfocitos CD4 mayores a 500 células/mm<sup>3</sup>.

Otro estudio realizado en el mismo año<sup>60</sup> fue llevado a cabo por Volberding. En este trabajo se incluyeron 1308 sujetos adultos con infección crónica asintomática por VIH y recuento de linfocitos CD4 menor a 500 células/mm<sup>3</sup>. El ensayo fue randomizado y doble ciego, con asignación de los pacientes en tres grupos para recibir AZT en dosis de 500 mg al día, 1500 mg al día o placebo. Los resultados mostraron la eficacia y seguridad de AZT para evitar la progresión de la enfermedad en un tiempo medio de seguimiento de 55 semanas comparado con placebo. El grupo tratado con AZT presentó además un incremento significativo de las cifras de linfocitos CD4 durante el periodo del estudio.

En 1992 se publicó un estudio de Kahn<sup>61</sup> que evaluó la efectividad de un cambio terapéutico de AZT por didanosina (ddI) en dosis de 500 mg o 750 mg diarios o mantener el tratamiento previo con zidovudina. Fue un estudio multicéntrico, doble ciego con 913 pacientes que habían recibido AZT por un periodo mínimo de 16 semanas. Los pacientes tenían criterios de Sida y un recuento de linfocitos CD4 menor o igual a 200 células/mm<sup>3</sup>. Aquellos que recibieron ddI en dosis de 500 mg diarios presentaron una reducción significativa de eventos definitorios de Sida comparado con aquellos que siguieron tratamiento con AZT; sin embargo, los que recibieron ddI en dosis de 750 mg diarios no obtuvieron claros beneficios en este aspecto. Ambos grupos tratados con ddI mostraron incrementos significativos en los recuentos de linfocitos CD4. La conclusión del estudio fue que el cambio de tratamiento de AZT por ddI parecía reducir la progresión de la enfermedad.

El estudio Concorde en 1994<sup>62</sup> fue el estudio con mayor número de pacientes tratados en monoterapia con AZT y por el periodo de tiempo más largo. Se llevó a cabo entre octubre de 1988 y octubre de 1991 en centros médicos del Reino Unido y Francia con un número total de 1,740 casos. En este estudio sólo se evaluaron pacientes con VIH pero sin síntomas de Sida. Se compararon dos estrategias: Aproximadamente la mitad de los pacientes del ensayo tomaron AZT inmediatamente desde el momento de la asignación aleatoria. La otra mitad recibía

placebo, a menos que desarrollaran síntomas de Sida o alcanzaran un recuento de linfocitos CD4 que el clínico evaluador considerara lo suficientemente bajo para iniciar tratamiento. En ese caso se rompía el doble ciego del ensayo y comenzaban a tratarse los pacientes de esta rama también con AZT. Los individuos tratados desde el inicio con AZT tuvieron una progresión más lenta en el primer año, pero este efecto se perdió con el tiempo sin observarse una diferencia estadísticamente significativa en la progresión a Sida en las dos ramas a los tres años de seguimiento. Un número elevado de participantes, aproximadamente igual en ambos brazos del estudio, progresaron a Sida. A partir de este estudio se comenzó a cuestionar la eficacia de AZT administrado como único fármaco de una pauta antirretroviral.

En este periodo, se realizaron numerosos estudios en monoterapia con efectos similares utilizando especialmente AZT, ddI y zalcitabina (ddC).<sup>63-65</sup> Posteriormente se harían con otros medicamentos de esta y otras familias de ulterior desarrollo. Algunos compuestos parecían destacar sobre el resto en determinadas situaciones, por ejemplo AZT se mostró superior a ddI como terapia inicial en pacientes con enfermedad avanzada. Sin embargo, el cambio a ddI evidenciaba beneficios en pacientes pretratados con AZT.<sup>61</sup> Si bien, en la mayoría de los casos, el uso de un fármaco que el paciente no había recibido con anterioridad, podía aportar mejoría clínica e inmunológica, ésta se perdía inexorablemente a largo plazo en todos los estudios basados en monoterapia con los compuestos hasta entonces disponibles.

El mejor conocimiento de la enfermedad y de los mecanismos de resistencia viral, además del desarrollo de nuevos fármacos antirretrovirales, propiciaron la realización de estudios con empleo de pautas combinadas de medicamentos.

Los primeros ensayos que mostraron evidencias firmes del beneficio de realizar terapia combinada frente a monoterapia en el tratamiento de la infección por VIH fueron, entre otros, el estudio ACTG 175, Delta, NUCA-NUCB, CAESAR y ACTG 306 publicados en su mayoría en el año 1996. A continuación se describe cada uno de ellos de forma resumida.

El estudio ACTG 175,<sup>66</sup> señaló que la terapia que combinaba dos antirretrovirales era superior en términos de progresión de la infección y supervivencia al empleo de la monoterapia. Por primera vez se obtuvo evidencia de que la terapia combinada utilizada en pacientes con enfermedad ligeramente avanzada prolongaba la vida. En este trabajo se enrolaron 2,467 pacientes con recuentos moderados de linfocitos CD4 (entre 250-500 CD4/mm<sup>3</sup>). Entre ellos, unos 1,400 habían recibido previamente antirretrovirales. Fueron asignados de forma aleatoria en 4 ramas: monoterapia con AZT, monoterapia con ddI, combinación de AZT + ddI y combinación de AZT + ddC. Los pacientes fueron seguidos durante 143 semanas. Entre los resultados se comprobó que las dos combinaciones y la monoterapia con ddI eran superiores a la monoterapia con AZT, con significación clínica y estadística. Un 16% de los pacientes tratados

sólo con AZT evolucionaron a Sida o murieron, comparado con el 11% en la rama AZT + ddI, el 12% con AZT + ddC y el 11% con ddI. Las tendencias eran similares en los subgrupos de pacientes naive o previamente tratados con antirretrovirales, salvo en la rama AZT + ddC en la que el beneficio se observó únicamente en los pacientes que no habían recibido previamente tratamiento. El estudio virológico se realizó en 391 pacientes; la rama AZT produjo a las 8 semanas un descenso medio de la carga viral de 0,26 log<sub>10</sub> y de 0,65 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup> para la monoterapia con ddI; los valores fueron de 0,93 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup> para AZT + ddI y de 0,89 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup> para AZT + ddC. Se observó que el descenso a las 8 semanas permitía predecir la evolución clínica posterior.

El estudio Delta<sup>67</sup> fue un estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico. En él participaron 3,207 voluntarios que fueron asignados a recibir tratamiento con AZT solo (1,055), AZT + ddI (1,080) o AZT + ddC (1,072). Los pacientes incluidos tenían síntomas de infección por VIH o un recuento de linfocitos CD4 menor a 350 células/mm<sup>3</sup>. Un total de 2,124 individuos no había recibido AZT con anterioridad y 1,083 lo habían hecho durante al menos tres meses. Tras un periodo medio de observación de 30 meses, 699 participantes murieron y 936 de los 2,765, sin criterios de Sida al inicio del ensayo, lo desarrollaron o murieron. Entre los individuos que no habían recibido AZT previamente ambas pautas de combinación de fármacos resultaron beneficiosas en términos de supervivencia, con una reducción del riesgo de mortalidad del 42% comparado con AZT solo. En los que habían tomado previamente AZT, añadir ddI al tratamiento resultó en una mejoría de la supervivencia pero no se observaron beneficios en los que se añadió ddC. Respecto a la progresión de la enfermedad, se observó un enlentecimiento global de la misma y especialmente en aquellos que no habían recibido previamente AZT. Las conclusiones del estudio fueron que el inicio del tratamiento antirretroviral con una combinación de AZT + ddI o ddC prolonga la vida y retrasa la progresión de la enfermedad comparado con AZT solo. Por otro lado, añadir ddI a pacientes previamente tratados con AZT mejora la supervivencia aunque el beneficio obtenido fue menor.

Los estudios NUCA en Norte América y NUCB en Europa,<sup>68</sup> aportaron datos sobre la mejoría mantenida de los marcadores de progresión de la infección por VIH, originados por la combinación de AZT + 3TC comparado con AZT en monoterapia. En el NUCA además se evaluó 3TC en monoterapia. En ambos estudios los participantes habían recibido al momento del inicio menos de 4 semanas de tratamiento con AZT. En el estudio europeo, los pacientes incluidos tenían un recuento de linfocitos CD4 entre 100 y 400 células/mm<sup>3</sup> y recibieron tratamiento de forma ciega por 24 semanas y posteriormente de forma abierta con AZT + 3TC por otras 24 semanas. En el estudio norteamericano, los participantes tenían un recuento inicial de linfocitos CD4 entre 200 y 500 células/mm<sup>3</sup> y el tratamiento doble ciego se mantuvo por 52

semanas. Los puntos de evaluación medidos incluían recuentos de linfocitos CD4, carga viral del VIH además de eventos adversos o clínicos o analíticos. Los resultados mostraron que la combinación de 3TC + AZT produjo una elevación sostenida de linfocitos CD4 entre 48-60 células/mm<sup>3</sup> por encima de las cifras basales entre las semanas 48-52 de tratamiento. Los efectos sobre la carga viral se mantuvieron más allá de la semana 48-52 y consistieron en una reducción del 90% de la misma partiendo de las cifras iniciales. En ninguno de los estudios se objetivó un aumento de la toxicidad al añadir 3TC al AZT.

El estudio CAESAR<sup>69</sup> proporcionó evidencia clínica de que la combinación AZT + 3TC producía retraso en la evolución de la infección por VIH en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 entre 24-250 células/mm<sup>3</sup>. Los voluntarios incluidos, que recibían previamente tratamiento con AZT en monoterapia, AZT + ddC o AZT + ddI eran asignados por 52 semanas a recibir, añadiendo al tratamiento basal, placebo o 3TC en dosis de 300 mg o 600 mg al día más lovirida. Los participantes desconocían el tratamiento instaurado. Los puntos de corte eran el desarrollo de un evento definitivo de Sida o muerte. El estudio se detuvo antes de tiempo por el hallazgo de una reducción del 50% de la progresión a Sida o muerte en los pacientes tratados con 3TC comparado con placebo. Se observó además en el grupo tratado con 3TC una reducción significativa del número de ingresos hospitalarios, visitas médicas y de la prescripción de medicamentos asociados a eventos relacionados con el VIH. Sin embargo, más allá de los resultados obtenidos, ya se especulaba en este estudio que esta combinación por sí misma fuera capaz de conseguir a largo plazo una supresión completa de la replicación viral en todos los pacientes.

El estudio ACTG 306<sup>70</sup> se diseñó para valorar si la combinación de AZT + 3TC resultaba superior a otras combinaciones de 3TC y a otros análogos de nucleósidos diferentes al AZT (dado que 3TC puede prevenir o modificar la resistencia a AZT tanto in vitro como in vivo). Se distribuyeron aleatoriamente 299 pacientes, con una carga viral media de 10,000 copias/mm<sup>3</sup> y un recuento de linfocitos CD4 medio de 400 células/mm<sup>3</sup> en dos grupos: el grupo estavudina (d4T) y el grupo ddI. En el primero se aleatorizaron en d4T frente a d4T + 3TC frente a AZT + 3TC y en otro, ddI frente a ddI + 3TC frente a AZT + 3TC. En el estudio se observó que la monoterapia d4T era inferior a las combinaciones y que éstas a las 48 semanas eran similares y que la combinación ddI + 3TC no mejoraba los resultados virológicos.

Al final de esta etapa, los estudios estratégicos de tratamiento antirretroviral permitían concluir la superioridad de la combinación de dos análogos de nucleósido frente a la monoterapia. En cualquier caso, el tratamiento con dos fármacos se mostraba insuficiente para conseguir claros beneficios clínicos a medio plazo y no garantizaba la ausencia de progresión de

la enfermedad ni la disminución de la mortalidad asociada a la misma. Se seguían necesitando estrategias más efectivas.

### 3.3.2 Periodo 1996-2006: Tratamiento antirretroviral de gran actividad

Con el surgimiento en 1995 del primer inhibidor de la proteasa, saquinavir, y posteriormente del primer inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, nevirapina, se comenzaron a realizar ensayos que combinaban más de dos fármacos de diferentes familias. Los mismos fueron respaldados por los conocimientos de dinámica de replicación del VIH aportados por David Ho.<sup>71</sup> Los estudios mostraron resultados esperanzadores e inauguraron la etapa del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), cuya aplicación convertiría a la infección por VIH en una enfermedad crónica y de mejor pronóstico.

Las guías actuales sobre tratamiento antirretroviral en España<sup>32</sup> y en consonancia con diversas guías internacionales,<sup>72-74</sup> recomiendan pautas iniciales de tratamiento con combinaciones de 2 análogos de nucleósido (AN) más un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r) o un inhibidor no análogo de nucleósido (NN).

Las pautas basadas en NN ofrecen ciertas ventajas sobre las que incluyen un IP potenciado con ritonavir: 1) Menos interacciones farmacocinéticas; 2) Perfil metabólico más favorable; y 3) Menor coste. La baja barrera genética de los NN, hace que el momento idóneo de su uso sea el primer tratamiento. En pautas de rescate los NN tienen menos actividad que otros fármacos antirretrovirales. La ventaja principal de los IP/r es su alta barrera genética para el desarrollo de resistencias.

A continuación se comentan de forma resumida algunos de los estudios que generaron las evidencias en las que se basan las recomendaciones actuales sobre tratamiento antirretroviral de gran actividad.

Uno de los primeros estudios de la época TARGA, el ACTG 229,<sup>75</sup> comparó la seguridad y eficacia de saquinavir (SQV) administrado con uno o dos AN frente a la combinación de 2 AN. Fue un estudio doble ciego en el que los pacientes con infección por VIH participantes eran asignados de forma aleatoria para recibir SQV + AZT + ddC o AZT + SQV o AZT + ddC. Se incluyeron 302 pacientes con un recuento de linfocitos CD4 entre 50 y 300 células/mm<sup>3</sup> y que habían recibido previamente AZT con una media de 27 meses. El estudio duró unas 24 semanas y fue completado por el 96% de los pacientes. Se observó

reducción significativa de la carga viral y un incremento en las cifras de linfocitos CD4 en el grupo tratado con tres fármacos comparado con los otros dos grupos sin aumento de los efectos secundarios.

Con el desarrollo de nuevos inhibidores de la proteasa, surgieron diferentes ensayos que evaluaron la combinación de AN + IP en términos inmunovirológicos y clínicos. A continuación se describen dos estudios realizados con indinavir, el tercer inhibidor de la proteasa aprobado tras saquinavir y ritonavir.

El primero de ellos fue un estudio doble ciego.<sup>76</sup> Incluyó 97 pacientes con infección por VIH y tratamiento previo con AZT durante un mínimo de 6 meses. Los voluntarios tenían un recuento de linfocitos CD4 entre 50-400 células/mm<sup>3</sup> y al menos 20,000 copias del VIH. Fueron asignados al azar para recibir tres pautas diferentes de tratamiento por 52 semanas: indinavir (IDV), AZT + 3TC o IDV + AZT + 3TC. Se controló estrechamente la aparición de efectos adversos y cambios en la carga viral y recuento de linfocitos CD4. Los resultados mostraron un descenso de la carga viral en las primeras 24 semanas superior en el grupo tratado con tres fármacos comparado con los otros dos grupos. Los niveles ARN del VIH fueron menores a 500 células/mm<sup>3</sup> en la semana 24 en 28 de los 31 pacientes tratados con tres fármacos (90%), 12 de los 28 pacientes tratados con IDV (43%) y ninguno de los 30 tratados con AZT + 3TC. El incremento de los recuentos de linfocitos CD4 en las primeras 24 semanas fue superior en los dos grupos tratados con IDV. Los beneficios observados en la carga viral y recuento de linfocitos CD4 se mantuvieron 52 semanas. Todas las pautas fueron bien toleradas. La conclusión del estudio fue que en pacientes pretratados, la combinación de IDV, AZT y 3TC reducen los niveles de ARN del VIH a menos de 500 copias por mililitro al menos en el periodo de un año.

El segundo estudio<sup>77</sup> fue más allá de los beneficios respecto a carga viral y recuento de linfocitos CD4 y demostró disminución de la progresión de la enfermedad en pacientes tratados con una combinación de 2 AN + 1 IP. Se incluyeron 1,156 pacientes sin exposición previa a 3TC o IP que fueron estratificados de en dos grupos según tuvieran un recuento de linfocitos CD4 menor o igual a 50 células/mm<sup>3</sup> o entre 50-200 células/mm<sup>3</sup>. Los voluntarios fueron asignados a recibir una pauta de tratamiento con AZT + 3TC o AZT + 3TC + IDV. Los puntos de corte fueron el tiempo hasta el desarrollo de Sida o muerte. Los resultados evidenciaron que la progresión a Sida o muerte fueron significativamente menores en el grupo tratado con IDV en ambos grupos de estratificación por recuento de linfocitos CD4. La disminución de la carga viral y los incrementos de los recuentos de linfocitos CD4 se mostraron paralelos a los beneficios clínicos.

Nevirapina (NVP), el primer inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, aprobado en 1996, fue evaluada en combinación con AN en diversos estudios. Uno de ellos el ACTG 241,<sup>78</sup> mostró que la combinación de AZT + ddi + NVP en pacientes pretratados con AZT ofrecía mejores resultados inmunoviroológicos que con la administración de AZT + ddi + placebo. Sin embargo, no demostró mayor supervivencia ni retraso de la progresión a Sida. El estudio incluyó 398 pacientes con un recuento de linfocitos CD4 menor a 350 células/mm<sup>3</sup>. Las conclusiones se obtuvieron a las 48 semanas de tratamiento.

El estudio INCAS<sup>79</sup> en pacientes naive con un recuento medio de linfocitos CD4 de 376 células/mm<sup>3</sup> fue otro ensayo doble ciego y randomizado para comparar los efectos de la combinación de AN con NVP sobre la carga viral. Los 151 participantes eran asignados a recibir AZT + ddi o AZT + NVP o AZT + ddi + NVP. La triple terapia mostró un descenso sostenido y sustancialmente mayor de la carga viral del VIH comparado con las ramas tratadas en biterapia.

Efavirenz (EFV), otro inhibidor no análogo de la transcriptasa inversa, fue aprobado en 1998 pero pasaron unos cuantos años hasta la realización de un estudio randomizado y con un número amplio de participantes que lo comparase con NVP. Este estudio fue el 2NN.<sup>80</sup> En él se incluyeron 1,200 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo. Estos pacientes fueron divididos en forma aleatoria para recibir 4 combinaciones posibles basadas en estavudina (d4T) + 3TC +: 1) 200 mg de NVP cada 12 horas 2) 400 mg una 1 vez al día de NVP 3) 600 mg/día de EFV o 4) 400 mg de NVP + 800 mg/día de EFV por un periodo de 48 semanas. Se observó fracaso terapéutico (definido como fracaso virológico, progresión de la enfermedad o necesidad de cambio de tratamiento) en el 43,6%, 43,7%, 37,8% y 53,1% de los grupos, respectivamente. A las 48 semanas, los fracasos terapéuticos fueron significativamente inferiores en el grupo que recibió EFV en comparación con EFV/NVP (p 0,0003); no obstante, no hubo diferencias significativas en relación con la supresión viral (<50 copias/mm<sup>3</sup> a las 48 semanas) o la recuperación inmunológica entre los grupos. No se recomienda asociar NVP con EFV debido a la mayor incidencia de toxicidad y eventos adversos sin mejoría significativa en la eficacia.

A medida que surgían nuevos fármacos antirretrovirales en las tres familias hasta entonces conocidas, éstos se ponían a prueba con los existentes en diferentes pautas de combinaciones. El estudio ACTG 384,<sup>81</sup> un ensayo clínico aleatorizado, buscaba responder una serie de preguntas sobre el tratamiento combinado con 2 AN cuando éstos se asociaban a un tercer antirretroviral. Los interrogantes eran 1) ¿es mejor empezar con ddi + d4T o AZT + 3TC como combinación de AN? 2) ¿Es mejor empezar con un IP, en el estudio nelfinavir (NFV) o un NN (EFV)? 3) ¿Es mejor utilizar combinaciones secuenciales de tres antirretrovirales o una



combinación de cuatro? Se incluyeron 980 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo con una media de linfocitos CD4 de 278 células/mm<sup>3</sup> y una carga viral basal del VIH de de 4,9 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup>. Los brazos del estudio fueron: 1) d4T + ddi + EFV → AZT + 3TC + NFV; 2) d4T + ddi + NFV → AZT + 3TC + EFV; 3) AZT + 3TC + EFV → d4T + ddi + NFV; 4) AZT + 3TC + NFV → d4T + ddi + EFV; 5) d4T + ddi + EFV + NFV; 6) AZT + 3TC + EFV + NFV. El punto de valoración final primario fue el tiempo hasta el fracaso de dos regímenes secuenciales de tres antirretrovirales o el primer fracaso de regímenes de cuatro. El tiempo medio de seguimiento fue de 2,3 años. Desafortunadamente el diseño factorial fue frustrado por el hecho de que las combinaciones de AN no resultaron independientes del efecto del tercer fármaco. La actividad de EFV fue diferente cuando se combinó con AZT + 3TC que con ddi + d4T y la actividad de la combinación de AZT + 3TC varió dependiendo de si se combinaba inicialmente con EFV o NFV. Por estas razones, el análisis factorial no se pudo realizar. Sin embargo, de los datos de este estudio se pueden hacer varias observaciones: 1) En relación con el tiempo hasta el primer fracaso virológico, es significativamente mejor iniciar la terapia con AZT + 3TC + EFV que con d4T + ddi + EFV o AZT + 3TC + NFV. 2) Si la terapia se inicia con AZT + 3TC + EFV, no existe beneficio significativo al añadir NFV como cuarto fármaco; 3) d4T + ddi producen más efectos tóxicos que AZT + 3TC. Los resultados de este estudio avalaban la combinación de AZT + 3TC + EFV como terapia de inicio.

La combinación de 1 NN + 1 IP también fue evaluada. En un estudio<sup>82</sup> se incluyeron 450 pacientes con infección por VIH sin exposición previa a 3TC, NN o IP, con un recuento medio de linfocitos CD4 superior a 50 células/mm<sup>3</sup> y una carga viral media mayor de 10,000 copias/mm<sup>3</sup>. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir uno de los tres regímenes por 48 semanas: EFV + AZT + 3TC, IDV + AZT + 3TC o EFV + IDV. La supresión de la carga viral del VIH a niveles indetectables se alcanzó en más pacientes del grupo tratado con EFV + 2AN que en el grupo tratado con IDV + 2N (70% versus 48%, p<0,001). La eficacia del régimen con EFV + IDV fue similar al de IDV + AZT + 3TC (53%). Los incrementos en los recuentos de linfocitos CD4 fueron significativos en todos los grupos. En el grupo tratado con IDV + 2N hubo un número mayor de abandono terapéutico debido a efectos secundarios que en el grupo tratado con EFV + 2N (47% versus 27%, p<0,005). Como conclusión la combinación de EFV + AZT + 3TC tuvo mayor actividad antiviral y fue mejor tolerada que la de IDV + AZT + 3TC. La combinación de EFV + IDV fue menos eficaz que la pauta de EFV + AZT + 3TC y similar a la pauta de IDV + 2N pero con menos efectos secundarios. En otros estudios posteriores se asoció el uso combinado de NN + IP con el desarrollo de dislipemia.

Las ventajas farmacodinámicas aportadas por la combinación de IP también se vieron reflejadas en beneficios clínicos.<sup>49</sup> En la actualidad la terapia con IP utiliza este principio de

potenciación en la mayoría de los casos. Varios estudios han demostrado la mayor eficacia del uso de IP potenciados sobre IP no potenciados. Uno de ellos comparó nelfinavir (NFV) con lopinavir/ritonavir (LPV/r)<sup>83</sup> en 653 pacientes con infección por VIH asignados de forma aleatoria para recibir una de estas dos pautas. Además, todos los participantes recibieron d4T + 3TC. Los puntos de eficacia fueron la presencia de una carga viral menor a 400 copias/mm<sup>3</sup> en la semana 24 de tratamiento y la pérdida de la respuesta virológica tras la semana 48. Los resultados a la semana 48 mostraron una mayor proporción en el grupo tratado con LPV/r sobre el tratado con NFV de pacientes con carga viral menor a 400 células/mm<sup>3</sup> (75% versus 63%, p<0,001) y menor a 50 copias/mm<sup>3</sup> (67% versus 53%, p<0,001). El tiempo hasta la aparición de fracaso virológico fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron LPV/r que en el de NFV. La respuesta virológica estimada más allá de la semana 48 fue del 84% para el grupo recibiendo LPV/r y de 66% en el grupo tratado con NFV. Ambas pautas fueron bien toleradas. La conclusión del estudio fue que una pauta inicial combinada conteniendo LPV/r tiene una actividad antiviral superior a una con NFV.

El papel de la combinación de 3 AN en terapias de inicio quedó señalado en el estudio ACTG A5095.<sup>84</sup> Este estudio aleatorizado y controlado con placebo, evaluó la eficacia y tolerancia de tres regímenes: 1) AZT + 3TC + ABC; 2) AZT + 3TC + EFV; y 3) AZT + 3TC + ABC + EFV en pacientes naïve. Se incluyeron 1,147 pacientes con una mediana de CD4 de 238 células/mm<sup>3</sup> y carga viral de 71,434 copias/mm<sup>3</sup>. Tras una mediana de seguimiento de 32 semanas, los pacientes tratados con AZT + 3TC + ABC tuvieron mayor fracaso virológico (21% frente al 11% en los otros grupos) y en un tiempo más corto (p<0,001), independientemente del nivel de carga viral. Dado que a las 48 semanas la proporción de pacientes con CVP <200 copias/mm<sup>3</sup> era del 74% en el grupo con 3 AN y 89% en los otros dos (análisis por intención de tratar), el comité de seguridad recomendó que el grupo de AZT + 3TC + ABC se interrumpiese, continuando el estudio de forma ciega con los pacientes en los brazos que contenían EFV. Estos resultados han hecho que se replanteara el papel de AZT + 3TC + ABC en el tratamiento de inicio y se considere una alternativa a otras opciones más eficaces.

Se han evaluado también pautas con cuatro antirretrovirales ampliando el seguimiento de las ramas de tratamiento del estudio ACTG A5095 que incluían efavirenz.<sup>85</sup> En este ensayo se comparó la eficacia y seguridad de un tratamiento con tres fármacos con uno de cuatro para el tratamiento inicial de pacientes con infección crónica por VIH. El estudio fue doble ciego y randomizado. Se incluyeron 765 pacientes naïve con carga viral media de 72,444 copias/mm<sup>3</sup> y un recuento de CD4 de 240 células/mm<sup>3</sup>. Los pacientes fueron asignados en dos grupos de tratamiento, uno con AZT + 3TC + EFV y otro con ABC + AZT + 3TC + EFV y controlados por una media de 3 años. Los puntos de corte del estudio fueron el tiempo hasta el fracaso

virológico, recuento de linfocitos CD4 o la aparición de efectos adversos. Los resultados mostraron que no hubo diferencias en el tiempo transcurrido hasta el fracaso virológico en ambos grupos. El grupo tratado con tres fármacos a los 3 años presentó una carga viral menor a 200 copias/mm<sup>3</sup> en el 90% comparado con el 92% del grupo tratado con cuatro. Los recuentos de linfocitos CD4 y los efectos adversos en ambos grupos no fueron significativamente diferentes. Las conclusiones del estudio mostraron que añadir un cuarto fármaco a una pauta de 2 AN + 1 AN, en este caso ABC, no aporta un beneficio adicional.

Un metanálisis publicado por Bartlett en 2006<sup>86</sup> comparó la eficacia de diferentes pautas antirretrovirales compuestas por tres fármacos. Para la selección de los estudios, la triple terapia se definió como aquella basada en la combinación de 2AN + 1) 1 IP 2) 1 NN 3) 1 tercer AN o 4) 1 IP/r. Se identificaron aquellos estudios que informaran respuesta virológica en términos de carga viral menor a 400 y 50 copias/mm<sup>3</sup> en las semanas 24 y 48 de tratamiento y cambios en el recuento de linfocitos CD4. Unos 53 estudios clínicos cumplieron los criterios de búsqueda con un total de 14,264 pacientes en 90 ramas de tratamiento diferentes. Globalmente el 55% de los pacientes tenían una carga viral menor a 50 copias/mm<sup>3</sup> en la semana 48. Realizando un ajuste comparativo en la semana 48, se observó un porcentaje significativamente mayor de pacientes recibiendo pautas con NN (64%) e IP/r (64%) con carga viral menor a 50 copias/mm<sup>3</sup> comparado con aquellos tratados con un tercer AN (54%) o un IP (43%). Respecto al recuento de linfocitos CD4, el incremento del mismo fue significativamente superior en aquellos tratados con IP/r (+200 células/mm<sup>3</sup>) que aquellos con IP (+179), NN (+173) o AN (+161). La conclusión del metanálisis fue que las pautas de tratamiento que contienen NN o IP/r ofrecen una mayor supresión virológica en la semana 48 de tratamiento. Los resultados de este estudio se ven reflejados en las recomendaciones actuales sobre tratamiento antirretroviral.

En resumen, la incorporación de un tercer fármaco en las pautas de tratamiento antirretroviral supuso un cambio revolucionario en el pronóstico de la infección por VIH. Los ensayos clínicos y los estudios observacionales de cohortes mostraban disminución consistente en la progresión a Sida y en la mortalidad y un control virológico que permitía el éxito a largo plazo, evitando la selección de mutantes resistentes. Además de la eficacia, desde el principio de esta etapa fueron mejorando aspectos tan importantes como la tolerabilidad, la toxicidad de la medicación, la comodidad de administración y la actividad frente a virus resistentes a fármacos utilizados previamente.

### 3.3.3 Periodo 2007-2008: Desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

En el año 2003 se aprobó el uso clínico de T-20 o enfuvirtida, un fármaco de la familia de los inhibidores de la fusión. Si bien su mecanismo de acción era diferente al de los antirretrovirales utilizados hasta entonces, los inconvenientes inherentes a su vía de administración relegaron su uso a situaciones muy concretas. En los años 2007 y 2008 surgieron fármacos antirretrovirales de nuevas familias, más potentes, de administración oral y bien tolerados. Entre ellos destacan los inhibidores de la integrasa y del correceptor CCR5.

#### Inhibidores de la integrasa

Raltegravir es el único componente aprobado de esta familia para el tratamiento de la infección por VIH, aunque otros miembros de esta clase de antirretrovirales están siendo evaluados. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la integración del ADN viral sintetizado por la transcriptasa inversa entre el ADN cromosómico de la célula humana. Como consecuencia de ello, se abortan los pasos posteriores necesarios para la replicación del virus y la infección de nuevas células. La eficacia clínica de raltegravir fue demostrada en los estudios BENCHMRK 1 y 2.<sup>28</sup> Ambos ensayos multicéntricos fueron realizados de forma paralela. Se incluyeron un total de 699 pacientes con resistencia documentada frente a AN, NN e IP. Los participantes fueron asignados de forma aleatoria para recibir raltegravir o placebo además de una combinación optimizada de antirretrovirales. La carga viral media basal del VIH era entre 4,5-4,7 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup> y el recuento medio de linfocitos CD4 de 102-140 mm<sup>3</sup>. En la semana 48 del estudio, el 62% de los pacientes en la rama tratada con raltegravir y el 33% de la rama asignada a placebo presentaban una carga viral menor a 50 copias/mm<sup>3</sup>. Los recuentos de linfocitos CD4 aumentaron 109 células/mm<sup>3</sup> en la rama de pacientes tomando raltegravir en comparación con 45 células/mm<sup>3</sup> en la rama de pacientes tomando placebo. Los resultados de estos estudios llevaron a la aprobación del fármaco para su uso en pacientes previamente expuestos y con resistencias a otros antirretrovirales.

#### Inhibidores del correceptor CCR5

Dentro de esta familia, maraviroc es actualmente el único fármaco aprobado para el tratamiento de la infección por VIH. El correceptor CCR5 (CCR5) se encuentra presente en la superficie celular y participa en el proceso de entrada del VIH al interior de la célula. Se ha observado que las personas con una delección de ambas copias de los genes codificantes del CCR5 son relativamente resistentes a la infección por VIH.<sup>57</sup> Este descubrimiento fue el que

motivó el desarrollo de moléculas antagonistas del CCR5. En los estadios iniciales de la infección por VIH, el virus utiliza predominantemente el CCR5 aunque el uso del correceptor CXR4 (CXCR4) cobra importancia en estadios avanzados de la enfermedad. Dado que maraviroc no es activo frente a virus con tropismo exclusivo CXR4, es preciso realizar un ensayo de tropismo viral previamente al inicio del tratamiento con este fármaco. La eficacia de maraviroc fue comprobada en los estudios MOTIVATE 1 y 2.<sup>29</sup> En ellos se incluyeron 1,049 pacientes con infección crónica por VIH y tropismo viral CCR5. Los participantes habían sido tratados previamente o tenían resistencia a AN, NN e IP y presentaban una carga viral de VIH >5,000 copias/mm<sup>3</sup> con una media de 72,400 copias/mm<sup>3</sup>. El recuento medio de linfocitos CD4 era 169 células/mm<sup>3</sup>. Los voluntarios fueron asignados aleatoriamente a recibir una pauta de maraviroc una vez al día, maraviroc dos veces al día o placebo. Cada una de estas pautas incluía además un tratamiento antirretroviral combinado de base, seleccionado según la historia del paciente y según pruebas de resistencias a fármacos. La eficacia y seguridad de las diferentes pautas se evaluaron a las 48 semanas. En ese momento, la reducción media de la carga viral con respecto a las cifras basales, fue mayor con maraviroc que con placebo: -1,66 y -1,82 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup> con las pautas de administración de una y dos veces al día respectivamente versus -0,80 con placebo en el estudio MOTIVATE 1. En el estudio MOTIVATE 2 la reducción media fue -1,72 y 1,87 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup> versus -0,76 con placebo. Un número mayor de pacientes recibiendo maraviroc una o dos veces al día consiguió cargas virales del VIH menores a 50 copias/mm<sup>3</sup> (42% y 47% respectivamente versus 16% en el grupo placebo en el MOTIVATE 1 y 45% en ambos grupos de maraviroc versus 18% del grupo placebo en el MOTIVATE 2). El incremento de las cifras de linfocitos CD4 también fue mayor con maraviroc administrado una o dos veces al día que con placebo (incremento de 113 y 122 versus 54 células/mm<sup>3</sup> respectivamente en el MOTIVATE 1; 122 y 128 versus 69 células/mm<sup>3</sup> respectivamente en el MOTIVATE 2). La frecuencia de efectos adversos fue similar en todos los grupos.

Durante estos últimos años de investigación del tratamiento antirretroviral, se ha consolidado la tendencia de la época previa y se ha añadido un nuevo dato revolucionario: la posibilidad de tratar con éxito pacientes infectados por virus multirresistentes, para los que se habían agotado las opciones terapéuticas. La aparición simultánea de 4 nuevos fármacos (darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc), dos de ellos de nuevas familias, diseñados para ser activos frente a virus resistentes a los fármacos anteriormente disponibles, ha permitido el tratamiento con éxito de virtualmente todos los pacientes atendidos en las consultas. Puede afirmarse que en la actualidad existe un régimen eficaz para todos los pacientes, el problema está en la selección del más adecuado en cada circunstancia. Con esa finalidad, orientar en la selección, se elaboran y actualizan las Guías clínicas sobre tratamiento antirretroviral.

## 4. Guías clínicas sobre el tratamiento de la infección por VIH

Las guías terapéuticas o recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral son herramientas que permiten una conducta homogénea en un terreno amplio, complejo y en continua evolución. Estas guías precisan adaptarse a los medios sociosanitarios presentes en los diferentes países y regiones del mundo. Por este motivo, existen innumerables publicaciones de sociedades científicas afines a esta problemática a nivel mundial. Las guías son habitualmente confeccionadas por paneles de expertos y basadas en la evidencia generada en diversos estudios clínicos. A continuación, se mencionan algunos ejemplos de recomendaciones actualizadas en el año 2008 sobre tratamiento antirretroviral de notable trascendencia. En ellos se analizarán, en concreto, los aspectos relacionados con las pautas de tratamiento antirretroviral inicial tales como la indicación del momento de inicio del tratamiento y las combinaciones de fármacos preferentes.

### 4.1 Guías de la Sociedad Internacional del Sida y Panel de Estados Unidos

En 1995,<sup>87</sup> se convocó por primera vez por la Sociedad Internacional del Sida y Panel de Estados Unidos, a un grupo de trece voluntarios expertos seleccionados para desarrollar recomendaciones basadas en la evidencia sobre tratamiento antirretroviral en adultos con infección crónica por VIH. Los motivos para crear dicho panel fueron los importantes avances en el conocimiento de la infección por VIH en los 18 meses previos en cuatro aspectos: 1) Una mayor comprensión sobre cinética de replicación viral en todos los estadios de la enfermedad. 2) El desarrollo de técnicas para determinar la carga viral. 3) El surgimiento de nuevos y potentes fármacos y 4) La demostración del beneficio de la terapia combinada comparada con la monoterapia. A la luz de estos avances, las recomendaciones previas generadas en conferencias de actualización dejaron de ser aplicables. Las cuatro preguntas centrales generadas y respondidas por el panel siguen siendo el eje de las recomendaciones en actualizaciones posteriores: 1) ¿Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral? 2) ¿Qué tipos de fármacos utilizar? 3) ¿Cuándo se debe cambiar el tratamiento? 4) ¿Qué tipo de fármacos utilizar cuando un cambio de tratamiento es necesario? Además de estas preguntas se idearon pautas de prevención de la transmisión vertical del VIH y de profilaxis post-exposición. Las recomendaciones fueron basadas principalmente en los resultados de estudios clínicos controlados y doble ciego con los escasos fármacos disponibles en esos momentos. El objetivo de las recomendaciones fue inicialmente aportar información suficiente para la toma de decisiones racionales sobre esquemas terapéuticos. Con el paso del tiempo, el desarrollo de nuevos fármacos y de ensayos

clínicos, las guías fueron actualizadas de forma periódica y consolidando su papel de referente para el manejo de la terapia antirretroviral en diversas situaciones clínicas.

La actualización de agosto de 2008,<sup>74</sup> recomienda lo siguiente respecto al inicio del tratamiento antirretroviral:

1) Momento de iniciar el tratamiento: El objetivo primario del tratamiento antirretroviral es aumentar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad a través de una supresión máxima de la carga viral y de la preservación de las funciones inmunitarias. El momento óptimo para el inicio del tratamiento antirretroviral para conseguir estas premisas debe considerar el riesgo de toxicidad medicamentosa, la emergencia potencial de resistencia viral y el conocimiento de que la infección por VIH es una enfermedad crónica que precisa tratamiento continuo habitualmente por décadas. Si bien los beneficios de iniciar el tratamiento antirretroviral con niveles de linfocitos CD4  $>200$  células/mm<sup>3</sup> estaban bien documentados, las recomendaciones previas del año 2006<sup>88</sup> se veían influenciadas por la necesidad de evitar reacciones adversas a los fármacos antirretrovirales y a preservar opciones terapéuticas para futuros regímenes. Estas preocupaciones se mantienen vigentes pero el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento y el conocimiento de los riesgos de mantener viremias detectables hace que el balance riesgo beneficio se incline hacia un tratamiento cada vez más temprano. La indicación de tratamiento antirretroviral para todas las personas infectadas por el VIH sintomáticas o asintomáticas con recuentos de linfocitos CD4  $<200$  células/mm<sup>3</sup> sigue siendo una recomendación sólida. Adicionalmente, estudios longitudinales de cohortes y ensayos clínicos randomizados, han mostrado que aquellos individuos que inician tratamiento con recuentos de linfocitos CD4 entre 200 y 350 células/mm<sup>3</sup> tienen menores tasas de enfermedades definitorias de Sida y mortalidad. Por otro lado, estas personas tienen una mayor posibilidad de conseguir una supresión viral máxima y de incrementar sus cifras de linfocitos CD4 que aquellos que comienzan tratamiento con unas cifras de linfocitos CD4 menores. Si bien no todas las personas con un recuento linfocitos CD4  $>200$  células/mm<sup>3</sup> son candidatos apropiados para iniciar tratamiento antirretroviral, aquellas personas con comorbilidades u otros factores de riesgo para la progresión de la infección por VIH obtendrán un claro beneficio. Estas condiciones incluyen una carga viral elevada ( $>100,000$  copias/mm<sup>3</sup>), rápido declinar del recuento de linfocitos CD4 (caída mayor a 100/mm<sup>3</sup> al año), coinfección por los virus de la hepatitis B o C o nefropatía asociada al VIH entre otras. Ante estas situaciones se aconseja meditar el inicio del tratamiento independientemente de las cifras de linfocitos CD4.

En la tabla 5 se resumen las indicaciones sobre el momento de inicio del tratamiento antirretroviral.

Situación	Recomendación
Pacientes sintomáticos	Tratamiento antirretroviral recomendado
Asintomáticos con recuento de linfocitos <350 células/mm <sup>3</sup>	Tratamiento antirretroviral recomendado
Asintomáticos con recuento de linfocitos >350 células/mm <sup>3</sup>	La recomendación debe individualizarse según contexto clínico

Tabla 5: Recomendaciones sobre momento de inicio del tratamiento antirretroviral en adultos sin tratamiento previo frente al VIH (Recomendaciones Sociedad Internacional del Sida y Panel de Estados Unidos).

2) Combinación de fármacos a utilizar: La elección inicial de un régimen antirretroviral depende de la susceptibilidad a los fármacos antirretrovirales del VIH que infecta a un individuo en concreto. La elección depende además de otros factores como: número de pastillas a tomar, frecuencia de dosificación, tolerabilidad, comorbilidades y efectos adversos de la medicación.

Para el inicio del tratamiento, la evidencia generada en numerosos estudios, recomienda la combinación de 2 AN con EFV o un IP potenciado con ritonavir. La elección de una u otra pauta deberá hacerse teniendo en cuenta la simplicidad del tratamiento, previsión de tolerabilidad, deseo de embarazo, interacciones farmacológicas, resistencias primarias y comorbilidades. Una correcta adecuación del tratamiento a las características del paciente permitirá una mejor cumplimentación del mismo. En la tabla 6 se exponen los fármacos antirretrovirales recomendados para el tratamiento inicial.

AN	NN	IP
Tenofovir/Emtricitabina Lamivudina/Abacavir	Efavirenz	Lopinavir/r Atazanavir/r Fosamprenavir/r Darunavir/r Saquinavir/r

Tabla 6: Fármacos antirretrovirales recomendados para el inicio del tratamiento. Las pautas implican una de las combinaciones de la primera columna más un fármaco de la segunda o uno de la tercera (Recomendaciones Sociedad Internacional del Sida y Panel de Estados Unidos).



## 4.2 Guías del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos

Las guías del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) fueron publicadas por primera vez en 1998. Desde entonces se realizan actualizaciones periódicas, con un tiempo variable entre semanas a meses según la relevancia de las evidencias generadas entre las publicaciones. El panel editor está compuesto por 30 miembros expertos en el manejo de la infección por VIH. Cada miembro participa en el panel por un plazo de 4 años.

El objetivo primario de la guía es proveer recomendaciones para aquellos profesionales que atienden pacientes con VIH basadas en el conocimiento actual sobre los fármacos antirretrovirales.

Las líneas de mayor importancia en las recomendaciones incluyen la valoración basal de los pacientes, objetivos del tratamiento, indicaciones de inicio, tratamiento inicial de elección, combinaciones contraindicadas, tratamiento del fracaso virológico y consideraciones especiales en situaciones concretas.

Las recomendaciones se basan generalmente en estudios publicados en revistas científicas pero en ciertas ocasiones, cuando la información generada tiene implicancias en la seguridad de los pacientes, pueden utilizarse datos aún no publicados presentados por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) o la misma industria farmacéutica.

Cada sección de la guía es asignada a un grupo de trabajo con experiencia en el área de interés. Los miembros de cada grupo sintetizan la información disponible y proponen una recomendación al panel. Las propuestas son discutidas mensualmente y votadas por todos los miembros antes de publicarse oficialmente.

Las guías del año 2008<sup>72</sup> recomiendan lo siguiente en relación con el tratamiento antirretroviral de inicio:

1) Momento de iniciar el tratamiento antirretroviral: Los objetivos primarios del tratamiento antirretroviral son mejorar y preservar el sistema inmune y reducir la morbimortalidad asociada a la infección por VIH. Un beneficio secundario potencial es la posible disminución de la transmisión del virus en quienes mantengan prácticas de riesgo. Estudios observacionales de cohortes y modelos pronósticos proveen datos sobre supervivencia libre de enfermedad relacionada con las cifras basales de linfocitos CD4. La combinación de antirretrovirales potentes puede incrementar y potencialmente normalizar las cifras de linfocitos CD4 en la mayoría de los pacientes con supresión viral máxima, independientemente de los recuentos basales. Los regímenes actuales de tratamiento antirretroviral pueden conseguir supresión viral sostenida por muchos años. Sin embargo, se han observado repuntes inmediatos

de la carga viral, seguidos de una disminución del recuento de linfocitos CD4 en la mayoría de los pacientes que interrumpen el tratamiento. Por lo tanto, una vez tomada la decisión de iniciar el tratamiento, éste debe continuarse sin interrupción a menos que se presenten toxicidades medicamentosas graves u otras condiciones que impidan mantener el tratamiento oral.

El panel recomienda el tratamiento en aquellos pacientes con una enfermedad definitoria de Sida o cualquier paciente con un recuento de linfocitos CD4  $<350$  células/mm<sup>3</sup>.

Pacientes con enfermedad definitoria de Sida o recuentos de linfocitos CD4  $<200$  células/mm<sup>3</sup>: Los pacientes con recuentos de linfocitos menores a 200 células/mm<sup>3</sup> tienen un elevado riesgo para el desarrollo de infecciones oportunistas. El tratamiento en esta población se ve compensando con un notable aumento de la supervivencia y reducción de la progresión de la enfermedad. Estudios posteriores han demostrado que este beneficio también es evidente con cifras mayores de linfocitos CD4.

Pacientes con recuentos de linfocitos CD4 entre 200 y 350 células/mm<sup>3</sup>: No hay un estudio clínico randomizado que defina el momento óptimo para el inicio del tratamiento antirretroviral basado en cifras de linfocitos CD4. La recomendación del panel de iniciar tratamiento en estos pacientes se basa en numerosos estudios observacionales de cohortes que estudian la progresión de la enfermedad según las cifras de linfocitos CD4 en el momento de comenzar el tratamiento. Todos ellos han demostrado que demorar el inicio del tratamiento hasta niveles de linfocitos CD4  $<200$  células/mm<sup>3</sup> acarrea un peor pronóstico que hacerlo con recuentos mayores respecto a progresión de la enfermedad, respuesta inmunoviológica y morbimortalidad atribuible a enfermedades relacionadas y no relacionadas con el Sida.

Pacientes con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 350 células/mm<sup>3</sup>: En pacientes embarazadas, pacientes con nefropatía asociada al VIH y en pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis B que requieran tratamiento, debe indicarse la terapia antirretroviral independientemente de las cifras de linfocitos CD4. En el primer caso porque disminuye el riesgo de transmisión vertical. En el segundo porque preserva la función renal y aumenta la supervivencia y en el tercer caso porque existen opciones terapéuticas capaces de controlar ambas infecciones y evitar la progresión de la hepatopatía. En otras situaciones clínicas diferentes a las mencionadas, la evidencia disponible que avale el inicio del tratamiento es menor y debe en todo caso individualizarse.

En la tabla 7 se resumen las indicaciones de inicio de tratamiento antirretroviral.

Condición clínica o recuento de linfocitos CD4	Recomendación
Enfermedad definitiva de Sida Recuento de linfocitos CD4 < 200 células/mm <sup>3</sup> Recuento de linfocitos entre 200-350 células/mm <sup>3</sup> Mujeres embarazadas Nefropatía asociada al VIH Coinfectados por virus B con necesidad de tratamiento para el virus B	El tratamiento debe iniciarse
Pacientes con recuentos de linfocitos CD4 > 350 células/mm <sup>3</sup>	El momento de inicio en este grupo no está bien definido. La decisión debe individualizarse según contexto clínico y comorbilidades

Tabla 7: Indicaciones de inicio de tratamiento antirretroviral (Recomendaciones de DHHS).

2) Combinación de fármacos a utilizar: Las combinaciones de fármacos más estudiadas para el tratamiento inicial son aquellas que incorporan 2 AN + 1 NN o 1 IP. En la elección de las pautas preferentes, el panel se basó en la revisión de ensayos clínicos publicados en revistas científicas y en informes aportados por la industria farmacéutica a la FDA. Los compuestos se clasifican como preferentes si demostraron sobre los alternativos una eficacia óptima, una mayor durabilidad, tolerancia y facilidad de uso. Según las características individuales de un paciente en concreto, un tratamiento considerado como alternativo podría ser el preferente. La selección de un régimen debe tener en cuenta comorbilidades, potenciales efectos adversos, interacciones farmacológicas, deseos de embarazo, resultados de ensayos genotípicos de resistencia, adherencia potencial y comodidad de la administración. En la tabla 8 se exponen los fármacos preferentes para la terapia antirretroviral en pacientes naïves.

AN	NN	IP
Tenofovir/Emtricitabina	Efavirenz	Atazanavir/r Darunavir/r Fosamprenavir/r Lopinavir/r

Tabla 8: Fármacos preferentes para el inicio del tratamiento antirretroviral. Las pautas implican la combinación de la primera columna más efavirenz o un fármaco de la tercera (Recomendaciones de DHHS).

### 4.3 Guías de la Sociedad Clínica Europea del Sida

En Europa, no todos los países disponen de recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. Entre aquellos que las poseen existen diferencias en las pautas de país a país sobre cuándo y cómo tratar la infección por VIH. Esta situación generó una gran variedad de prácticas relacionadas con la terapia antirretroviral hasta la publicación de las primeras guías clínicas para el tratamiento de pacientes adultos de la Sociedad Clínica Europea del Sida en el año 2003.<sup>89</sup> El objetivo principal de estas recomendaciones es servir como referencia para los médicos europeos en su práctica diaria asistencial de pacientes con infección por VIH. Asimismo, brindan apoyo para aquellas sociedades o grupos de pacientes pertenecientes a países que aún no cuentan con recomendaciones nacionales para negociar con las autoridades sanitarias el acceso a los diferentes fármacos antirretrovirales.

Las recomendaciones incluidas en la guía clínica están basadas en diferentes niveles de evidencia, obtenida en ensayos clínicos randomizados, estudios observacionales de cohortes y la opinión de expertos. El balance costo/efectividad no fue considerado para el desarrollo de las recomendaciones si bien se reconoce la gran disparidad existente en cuanto a recursos humanos, aspectos socio-económicos y en las infraestructuras de los sistemas de salud en Europa.

Las guías del año 2008<sup>90</sup> recomiendan las siguientes medidas para el tratamiento inicial de los pacientes con infección establecida por VIH.

1) Momento de iniciar el tratamiento antirretroviral: Los objetivos de la terapia de primera línea son: a) Mejorar la situación clínica y la calidad de vida del paciente, b) Incrementar los recuentos de linfocitos CD4 y restaurar el sistema inmune y c) Evitar la resistencia viral como consecuencia de una supresión viral óptima en los primeros seis meses y de forma sostenida. La disponibilidad creciente de fármacos más efectivos y mejor tolerados llevó al planteamiento de un inicio cada vez más precoz del tratamiento antirretroviral. El tratamiento está indicado sin demora en todos los pacientes con historia de una enfermedad definitoria de Sida o con síntomas severos de la infección por VIH independientemente de las cifras de linfocitos CD4 y en aquellos asintomáticos con un recuento de linfocitos CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>. Existe en la actualidad información obtenida de estudios de cohortes que demuestra el beneficio de iniciar el tratamiento en pacientes asintomáticos con recuentos de linfocitos CD4 cercanos a 350 células/mm<sup>3</sup>. La recomendación del panel para esta categoría de pacientes es iniciar el tratamiento. Para los pacientes asintomáticos con un recuento de linfocitos CD4 >350 células/mm<sup>3</sup> y una carga viral del VIH <100,000 copias/mm<sup>3</sup>, se debe ofrecer tratamiento en el caso de un descenso del recuento de linfocitos CD4 entre 50-100 células/mm<sup>3</sup>

al año, edad mayor a 55 años o en aquellos pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis C. En la figura 3 se muestran las indicaciones de inicio del tratamiento antirretroviral.

2) Combinación de fármacos a utilizar: Las recomendaciones vigentes se basan en dos categorías de regímenes de combinación. Una incluye la asociación de 2 AN + 1 NN y la otra la de 2 AN + 1 IP potenciado con ritonavir. Se prefieren los AN no timidínicos dado su menor asociación con lipoatrofia. Las asociaciones de 3 AN presentan una actividad de supresión viral subóptima y no se aconseja su uso. La información disponible actualmente es insuficiente para permitir la recomendación de otras posibles combinaciones o estrategias que se encuentran en investigación como la monoterapia con IP. En la tabla 9 se exponen las combinaciones de fármacos recomendadas para el inicio del tratamiento antirretroviral.

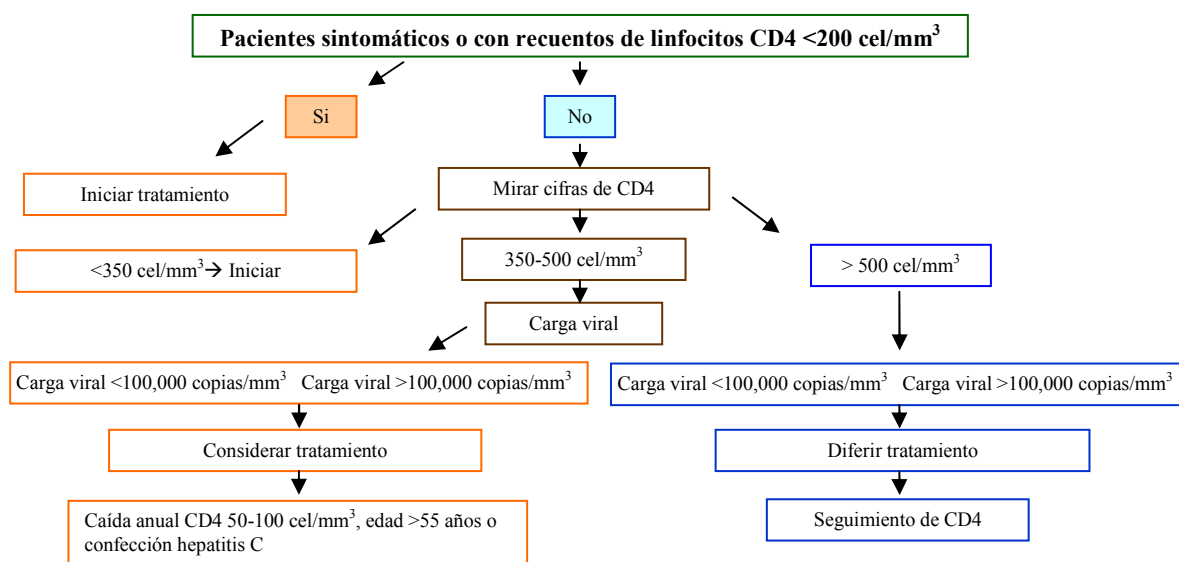


Figura 3: Indicaciones de inicio de tratamiento antirretroviral.

1 fármaco de la columna A + 1 combinación de la columna B	
A	B
Efavirenz Nevirapina	Tenofovir/Emtricitabina Abacavir/Lamivudina
o	
Fosamprenavir/r Lopinavir/r Saquinavir/r Atazanavir/r	

Tabla 9: Combinaciones de fármacos preferentes para el inicio del tratamiento antirretroviral (Recomendaciones de la Sociedad Clínica Europea del Sida).

## 4.4 Guías de la Sociedad Británica de VIH

La Sociedad Británica de VIH comenzó a publicar sus recomendaciones para el manejo de esta infección en la década de 1990. El panel encargado de la redacción de las guías utiliza la medicina basada en la evidencia para establecer el valor de cada recomendación. De esta forma, se prioriza la información obtenida en ensayos clínicos aleatorizados con un adecuado diseño metodológico. El objetivo inicial de este documento fue homogeneizar la práctica clínica y brindar soporte técnico a los profesionales británicos encargados de la atención de pacientes con infección por VIH. En la actualidad las recomendaciones ocupan un lugar privilegiado entre las guías internacionales.

En el año 2008 se actualizaron las recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral en adultos.<sup>73</sup> A continuación, se comentan los aspectos relacionados con las indicaciones de inicio del tratamiento y las combinaciones de fármacos preferentes con esa finalidad.

1) Momento de iniciar el tratamiento antirretroviral: Se ha demostrado claramente que iniciar el tratamiento antirretroviral con un recuento de linfocitos CD4 <200 células/mm<sup>3</sup> se asocia con un sustancial aumento del riesgo de progresión de la enfermedad y de la mortalidad y que este riesgo persiste por un tiempo significativo. Por este motivo, debe realizarse un importante esfuerzo para que los pacientes comiencen el tratamiento antes que las cifras de linfocitos CD4 alcancen el nivel de 200 células/mm<sup>3</sup>. Se ha observado además que ciertos eventos clínicos no relacionados con el Sida como la enfermedad cardiovascular o determinados tumores podrían prevenirse con un inicio más precoz del tratamiento. Estos datos asociados a la disponibilidad de nuevos fármacos, potentes y bien tolerados, han sido determinantes para recomendar en la actualidad el inicio del tratamiento en pacientes con cifras de linfocitos CD4 de 350 células/mm<sup>3</sup>. El porcentaje de linfocitos CD4 tiene un valor pronóstico adicional independiente de la cifra total de este tipo de linfocitos. Esto podría retrasar el inicio del tratamiento en pacientes con niveles de CD4 menores a 350 células/mm<sup>3</sup> con altos porcentajes de CD4 pero al contrario, apoyaría el comienzo del mismo en pacientes con recuentos superiores a 350 células/mm<sup>3</sup> con porcentajes bajos (menores al 14%).

El tratamiento debería comenzarse o al menos considerarse independientemente de las cifras de linfocitos CD4 en pacientes con: a) Enfermedad definitiva de Sida u otra comorbilidad asociada al VIH b) Coinfección por el virus de la hepatitis B que requiere tratamiento o hepatitis C cuyo tratamiento puede demorarse c) Bajo porcentaje de linfocitos CD4 o d) Enfermedad cardiovascular establecida o elevado riesgo cardiovascular.

En la tabla 10 se resumen las indicaciones de inicio de tratamiento antirretroviral.

Situación clínica	Actitud
Enfermedad definitoria de Sida	Tratar excepto en caso de tuberculosis en pacientes con recuento de linfocitos CD4 > 350 células/mm <sup>3</sup>
En asintomáticos tener en cuenta las cifras de linfocitos CD4/mm <sup>3</sup>	
<200/mm <sup>3</sup>	Tratar sin demoras
200-350/mm <sup>3</sup>	Tratar cuando el paciente esté preparado para una correcta cumplimentación
351-500/mm <sup>3</sup>	Considerar tratamiento en caso de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coinfección por hepatitis B</li> <li>• Coinfección por hepatitis C</li> <li>• Bajo porcentaje de linfocitos CD4</li> <li>• Enfermedad cardiovascular o elevado riesgo cardiovascular</li> </ul>
>500/mm <sup>3</sup>	Considerarlo en el contexto de un ensayo clínico

Tabla 10: Indicaciones de inicio de tratamiento antirretroviral (Recomendaciones de la Sociedad Británica de VIH).

2) Combinación de fármacos a utilizar: Existe en la actualidad abundante evidencia acerca de la eficacia del tratamiento antirretroviral de gran actividad a largo plazo con un número mayor de opciones terapéuticas y un número menor de pacientes que fracasan con los regímenes de primera línea.

El objetivo del tratamiento debe ser siempre alcanzar una carga viral menor a 50 copias/mm<sup>3</sup> en los 4-6 primeros meses de iniciado el mismo. La reducción de la carga viral debe ser monitorizada estrechamente durante las semanas iniciales y si esta reducción es menor a la esperada debe considerarse la posibilidad de fracaso terapéutico. Debe descartarse como causa de este fracaso el incumplimiento del tratamiento, niveles de fármacos inadecuados o resistencias primarias subyacentes.

Las pautas de tratamiento antirretroviral deben siempre individualizarse según las características del paciente para conseguir la mayor potencia, durabilidad, adherencia, tolerancia y evitar toxicidades. De ello, se desprende la necesidad de realizar previo al inicio del tratamiento una valoración global del paciente que incluya estudio de resistencias del VIH, cribado de coinfecciones por virus de la hepatitis B y C, detección de comorbilidades como diabetes, insuficiencia renal y cálculo del riesgo cardiovascular entre otros aspectos.

El panel editor de las guías considera que efavirenz debe utilizarse como fármaco de primera línea en todos los pacientes. Esta recomendación se basa en su eficacia, durabilidad, perfil de efectos secundarios, conveniencia y costo. Los inhibidores de la proteasa potenciados deben reservarse para grupos de pacientes, en concreto aquellos con resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos y no análogos de nucleósidos. También constituyen una opción

en mujeres con deseo de embarazo y pacientes con trastornos psiquiátricos, aunque en estos dos casos nevirapina es una alternativa válida si cumplen los criterios de cifras de CD4 necesarios para su uso. El panel considera que las combinaciones de tenofovir/emtricitabina o de lamivudina/abacavir son de primera elección para su empleo con efavirenz. Esta consideración se basa en la eficacia, durabilidad, perfil de efectos secundarios y conveniencia de ambas combinaciones. Sin embargo, la combinación lamivudina/abacavir se debe utilizar solamente en pacientes HLA-B5701 negativos y con precaución en pacientes con carga viral >100,000 copias/mm<sup>3</sup> o con elevado riesgo cardiovascular.

La tabla 11 resume lo expresado en relación con las combinaciones de fármacos preferentes para el inicio del tratamiento antirretroviral.

<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
Efavirenz	Tenofovir Abacavir	Lamivudina Emtricitabina.

Tabla 11: Fármacos preferentes para el inicio del tratamiento antirretroviral. La pauta se compone con la elección de 1 fármaco de la columna A + 1 fármaco de la columna B + 1 fármaco de la columna C (Recomendaciones de la Sociedad Británica de VIH).

#### 4.5 Guías españolas

En el año 1995 el Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida (PNS)<sup>91</sup> editó sus primeras recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. Posteriormente en el año 1996, el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) dependiente de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) publicó sus primeras guías. Desde entonces, ambas entidades emiten de forma conjunta y periódica recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral en adultos. El objetivo de las guías es dar a conocer a los profesionales que tratan a pacientes infectados por el VIH un documento actualizado sobre cada unas de las facetas vinculadas al tratamiento antirretroviral. El panel editor de las recomendaciones está formado por un grupo de expertos en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH y en el uso de fármacos antirretrovirales designado por la Junta Directiva de GESIDA y la Secretaría del PNS. Para la actualización periódica de la guía se revisan los datos más relevantes de las publicaciones científicas o comunicaciones a congresos. El grado de evidencia científica aportado por un estudio de investigación es esencial, especialmente, si sus resultados van a influir en una recomendación de práctica clínica. La jerarquización de la evidencia está ligada a la solidez del diseño de cada estudio.



En lo que respecta al tratamiento antirretroviral inicial en las guías publicadas en el año 2008<sup>32</sup> se recomienda lo siguiente:

1) Momento de iniciar el tratamiento antirretroviral: Se basa en tres elementos: Sintomatología, recuento de linfocitos CD4 y carga viral plasmática.

a) Sintomatología: En los pacientes con una infección por VIH sintomática (eventos B y C de la clasificación del CDC) se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en todos los casos. Si el paciente tiene una infección oportunista aguda puede esperarse unas semanas si la situación clínica lo permite. En los pacientes con una infección asintomática el inicio se basará en la cifra de linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> y en la carga viral plasmática.

b) Recuento de linfocitos CD4 y carga viral plasmática: En pacientes con linfocitos CD4 <200 células/mm<sup>3</sup> se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral. En los pacientes con linfocitos CD4 entre 200 y 350 células/mm<sup>3</sup> se debe recomendar el inicio del tratamiento en la mayoría de las ocasiones. La evidencia actual tiende al inicio del tratamiento con cifras de linfocitos CD4 más cercanas a 350 células/mm<sup>3</sup>. Sin embargo, se puede diferir si los recuentos se mantienen estables en cifras de 350 células/mm<sup>3</sup> con carga viral plasmática baja (inferior a 20,000 copias/mm<sup>3</sup>). Si la cifra de linfocitos CD4 está entre 350 y 500 células/mm<sup>3</sup> se puede considerar tratar a los pacientes con determinadas comorbilidades como: cirrosis hepática, hepatitis C crónica, hepatitis B con indicación de tratamiento, proporción de CD4 <14% o alta carga viral plasmática. En los pacientes con linfocitos CD4 >500 células/mm<sup>3</sup> puede diferirse el inicio del tratamiento antirretroviral. A continuación, en la tabla 12 se resumen las indicaciones de tratamiento en pacientes asintomáticos según las cifras de linfocitos CD4.

Linfocitos CD4/mm <sup>3</sup>	Pacientes asintomáticos
<200	Recomendar siempre
200-350	Recomendar en la mayoría de las ocasiones
350-500	Considerar en determinadas ocasiones
>500	Diferir en general.

Tabla 12: Indicaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes asintomáticos con infección crónica por VIH (Recomendaciones GESIDA/PNS).

2) Combinación de fármacos a utilizar: En el momento actual el tratamiento antirretroviral con combinaciones de al menos tres fármacos que incluyan dos AN y un IP potenciado o un NN, constituyen el tratamiento de elección de la infección por VIH. Con este tipo de combinaciones se consiguen cargas virales indetectables en el 60-70% de casos a las 48

semanas. Las pautas preferentes son aquellas avaladas por datos de un mayor número de ensayos clínicos de duración prolongada, que tienen una eficacia y durabilidad óptimas, con una tolerabilidad aceptable. Las pautas alternativas también han demostrado su eficacia en ensayos clínicos realizados con un menor número de pacientes o durante un tiempo más corto. En ellos se mostraron menos eficaces o más tóxicas. En cualquier caso, la elección de un régimen determinado debe individualizarse en cada paciente. En el momento actual existen múltiples pautas antirretrovirales de eficacia similar. Ante esta situación cobra importancia el costo de los fármacos antirretrovirales para establecer las pautas de tratamiento preferentes.

En pacientes naives con inmunodepresión avanzada (cifra de linfocitos CD4 <100 células/mm<sup>3</sup>) se dispone de mayor experiencia con la combinación de 2 AN con LPV/r o EFV. Las pautas de 3 AN son menos eficaces que las pautas de 2 AN + 1 NN y hay datos que indican que son menos eficaces que 2 AN + 1 IP cuando los pacientes tienen una carga viral muy elevada. Existe muy poca experiencia clínica con la combinación de fármacos antirretrovirales de las tres familias (AN, NN e IP). Lo mismo ocurre con las pautas que incluyen solamente dos IP. Los inhibidores de la fusión (enfuvirtida o T-20) no se utilizan en la terapia de inicio y deben reservarse para pacientes con fracaso a regímenes previos. El uso de más de tres antirretrovirales como tratamiento de inicio no produce mejores resultados que la pauta convencional con tres fármacos. En la tabla 13 se resumen las pautas de combinaciones de fármacos preferentes para el tratamiento antirretroviral de inicio.

<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<b>1 fármaco de columna A + 1 fármaco de columna B + 1 fármaco de columna C</b>		
Tenofovir (TDF) Abacavir (ABC)	Emtricitabina (FTC) Lamivudina (3TC)	Efavirenz Lopinavir/r BID Fosamprenavir/r BID Saquinavir/r BID Atazanavir/r

Tabla 13: Pautas preferentes de tratamiento antirretroviral en pacientes con infección crónica por VIH sin terapia previa. Actualizado en septiembre de 2008 (Recomendaciones GESIDA/PNS).

En la tabla 14 se comparan los criterios de inicio de tratamiento y las pautas recomendadas por las diferentes guías clínicas mencionadas.

Guía Clínica	Criterios para iniciar tratamiento	Pauta recomendada		
Sociedad Internacional del Sida y Panel de EEUU	-Pacientes con infección por VIH sintomática -Pacientes con infección por VIH asintomática con recuento de CD4<350 cel/mm <sup>3</sup> -Pacientes con infección por VIH asintomática con recuento de CD4>350 cel/mm <sup>3</sup> si presentan CV>100,000/mm <sup>3</sup> , caída anual CD4 >100 cel/mm <sup>3</sup> , coinfección con HBV, HCV o nefropatía asociada al VIH	1 fármaco de la primera columna + 1 de la segunda o de la tercera		
		AN	NN	IP
		TDF/FTC 3TC/ABC	EFV	LPV/r ATZ/r FPV/r DRV/r SQV/r
Departamento de Salud y Servicios Humanos de EEUU	-Pacientes con enfermedad definitoria de Sida o -Recuento de linfocitos CD4<200 células/mm <sup>3</sup> o -Recuento de linfocitos entre 200-350 células/mm <sup>3</sup> o -Mujeres embarazadas o -Nefropatía asociada al VIH o -Coinfectados por VHB con necesidad de tratamiento para VHB. -En pacientes con recuentos de linfocitos CD4>350 cel/mm <sup>3</sup> la decisión debe individualizarse	1 fármaco de la primera columna + 1 de la segunda o de la tercera		
		AN	NN	IP
		TDF/FTC	EFV	ATZ/r DRV/r FPV/r LPV/r
Sociedad Clínica Europea del Sida	-Pacientes con historia de enfermedad definitoria de Sida o con síntomas severos de la infección o pacientes: -Asintomáticos con recuento de CD4<350 cel/mm <sup>3</sup> -Asintomáticos con recuento de CD4 entre 350-500 cel/mm <sup>3</sup> y una CV >100,000/mm <sup>3</sup> o < 100,000/mm <sup>3</sup> con caída de CD4 anual entre 50-100 cel/mm <sup>3</sup> , edad >55 años o coinfección por hepatitis C	1 fármaco de la primera columna + 1 combinación de la segunda		
		EFV o NVP	FPV/r LPV/r SQV/r ATZ/r	TDF/FTC 3TC/ABC
Sociedad Británica de VIH	-Pacientes con enfermedad definitoria de Sida o pacientes: -Asintomáticos con recuento de CD4<350 cel/mm <sup>3</sup> o pacientes con -Recuento de CD4 entre 350-500 cel/mm <sup>3</sup> en caso de coinfección por hepatitis B, coinfección por hepatitis C, bajo porcentaje de linfocitos CD4 o enfermedad cardiovascular/elevado riesgo cardiovascular	1 fármaco de la primera columna + 1 de la segunda o de la tercera		
		EFV	TDF ABC	3TC FTC
GESIDA/PNS	-Pacientes sintomáticos (eventos B y C de la clasificación del CDC) o -Asintomáticos con un recuento de CD4<200 cel/mm <sup>3</sup> o -Asintomáticos con un recuento entre 200 y 350 cel/mm <sup>3</sup> con una CV >20,000/mm <sup>3</sup> -Asintomáticos con un recuento de CD4 entre 350-500 cel/mm <sup>3</sup> con cirrosis hepática, hepatitis C crónica, hepatitis B con indicación de tratamiento, proporción de CD4< al 24% o CV elevada	1 fármaco de la primera columna + 1 de la segunda o de la tercera		
		TDF ABC	FTC 3TC	EFV LPV/r FPV/r SQV/r ATZ/r

Tabla 14: Tabla comparativa de los criterios de inicio de tratamiento antirretroviral y pautas recomendadas por las diferentes guías clínicas comentadas en el texto

## 5. Impacto de las recomendaciones

Existe un número limitado de publicaciones que evalúen el grado de cumplimiento de las guías clínicas sobre tratamiento antirretroviral. Por este motivo, no se conoce con claridad el impacto asociado a una mayor o menor adherencia a las recomendaciones sobre la evolución clínica de los pacientes con infección por VIH.

Se comentan a continuación algunos de los estudios que valoraron diferentes aspectos relacionados con el grado de cumplimiento de las guías clínicas. Se expondrán (cuando estén disponibles) los posibles motivos y la repercusión de no ejecutar las pautas recomendadas.

En 1999 Shapiro<sup>92</sup> publicó un trabajo que evidenció la variabilidad en la atención prestada a los individuos de una muestra representativa de la población infectada por el VIH en Estados Unidos. Los pacientes incluidos eran mayores de 18 años y con un seguimiento regular de la infección (al menos una visita anual al médico tratante). Fueron entrevistados en tres ocasiones entre los inicios de 1996 y 1998. En la primera entrevista participaron 2,864 individuos (71% de los previstos para la muestra representativa nacional), en la segunda 2,466 (69% de los previstos) y en la tercera 2,267 (65% de los previstos). Los participantes fueron interrogados sobre el uso de servicios sanitarios, pauta de medicación antirretroviral y pautas profilácticas de infecciones oportunistas, situación clínica, recuentos de linfocitos CD4 y carga viral en los seis meses previos a cada visita. Los resultados más llamativos del estudio mostraron en la primera visita que un 41% de los pacientes evaluados con indicación de tratamiento no había recibido hacia fines de 1996 ningún IP o un NN. Un 30% de los participantes con recuentos de linfocitos CD4 <200 células/mm<sup>3</sup> no había recibido profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* en los 6 meses previos. Por otro lado, sólo un 8% de los individuos con indicación de tratamiento antirretroviral no lo había recibido en el momento de la primera visita. Estos patrones inadecuados de atención se corrigieron parcialmente en las visitas sucesivas. Sin embargo, se observó que continuaron siendo inadecuados en mayor proporción en pacientes negros y latinos que en blancos, en pacientes sin seguro médico que en los pacientes asegurados y en mujeres comparadas con hombres.

En otro estudio del mismo año, Kaplan<sup>93</sup> valoró la adherencia a las recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral y sobre profilaxis de infecciones oportunistas. Los pacientes incluidos con infección por VIH eran todos mayores de 13 años y recibían atención en 11 centros especializados de 4 estados diferentes en Estados Unidos. Los criterios de selección de los participantes fueron el antecedente de al menos una visita en los 6 meses previos al centro de atención y una cifra nadir de linfocitos CD4 <500 células/mm<sup>3</sup>. La información se recogió entre

noviembre de 1996 y septiembre de 1997. Se obtuvieron datos de 148 participantes en Maryland, 355 en Nueva York, 370 en Georgia y 548 en Illinois. Se valoró la adherencia a las recomendaciones sobre medición de carga viral, prescripción de tratamiento antirretroviral, indicación de profilaxis de infecciones oportunistas, vacunaciones, presencia de anticuerpos frente a *Toxoplasma gondii* y realización de otras pruebas diagnósticas. Las guías utilizadas como referencia fueron las publicadas por la Sociedad Internacional sobre el SIDA-Panel de Estados Unidos de 1998.<sup>94</sup> Los resultados del estudio mostraron una adherencia del 85% de los profesionales sanitarios a las guías clínicas en lo que respecta a la realización de recuento de carga viral del VIH, prescripción de tratamiento antirretroviral, profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*, medición de anticuerpos frente a *Toxoplasma gondii* y la realización de citologías según la técnica de Papanicolaou. La adherencia fue menor (69-80%) a las recomendaciones sobre profilaxis de la infección por *Mycobacterium avium complex*, realización de la prueba de la tuberculina y vacunación frente al neumococo. La adherencia fue similar según la edad del paciente, género, raza-etnia, pacientes provenientes de medios rurales frente a urbanos y tipo de centro asistencial. Se observó un menor cumplimiento de las recomendaciones en pacientes adictos a drogas por vía parenteral.

Un estudio del año 2000 de Dhenain<sup>95</sup> en Francia, tenía como objetivo determinar si los tratamientos antirretrovirales de inicio coincidían con los recomendados por las guías clínicas francesas de los años 1993, 1996 y 1998. Se valoró la adecuación al momento de inicio según lo recomendado, como las combinaciones de fármacos prescritas. La información se obtuvo de la base de datos sobre pacientes con infección por VIH del Hospital de Lyon. Se incluyeron 2,150 participantes que recibieron asistencia médica entre julio de 1992 y diciembre de 1998. Se observó en el periodo del estudio contemplado por las guías de 1993 y 1996 dos momentos de discordancia varios meses antes de la publicación de las guías de 1996. Ambos ocurrieron poco tiempo después de conocerse los resultados del estudio ACTG 175 que evidenció el beneficio de la combinación de 2 AN comparado con AZT solo. El mayor grado de adherencia a las guías de 1996 se alcanzó entre junio y septiembre de 1996, justo antes de la publicación de las mismas. Respecto a las guías de 1998, si bien la adherencia aumentó con la actualización, en el momento de su publicación ya era del 70%. La conclusión de este estudio es que los profesionales franceses se anticipaban a las recomendaciones cambiando sus hábitos de prescripción antes del lanzamiento de las guías clínicas. Estos cambios ocurrían tan pronto se conocían los resultados de ensayos clínicos con importante repercusión sobre los pacientes, por ejemplo el ACTG 076 que evidenció la reducción de la transmisión maternofetal del VIH con el uso de AZT.

En el mismo año, Mann<sup>96</sup> publicó un estudio que buscaba conocer el grado de cumplimiento de las guías del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos. Se valoró en concreto si los profesionales sanitarios seguían las indicaciones de las guías respecto a informar a los pacientes sobre los 6 riesgos y 5 beneficios del tratamiento antirretroviral a la hora de indicar su inicio. Este estudio piloto incluyó solamente a 10 pacientes con infección por VIH y sin tratamiento antirretroviral previo. Las edades oscilaban entre 28 y 50 años. Cuatro eran afroamericanos, cinco caucásicos y uno latino. Los pacientes candidatos a iniciar tratamiento eran convocados a una reunión informativa sobre terapia antirretroviral. En dicha sesión dos observadores recogían toda la información brindada por el médico al paciente. Posteriormente cada observador de forma independiente emitía un informe y puntuaba en qué medida se habían mencionado al paciente los 5 beneficios y 6 riesgos inherentes al tratamiento señalados en las guías. Los resultados mostraron que los 11 ítems se mencionaron de forma infrecuente. El número máximo de ítems mencionados a un único paciente fue 4. Se mencionó solamente un ítem beneficioso en más del 50% de los participantes y 4 de los 6 ítems de riesgo no fueron mencionados a ninguno. Estos resultados, aunque sugestivos, son observaciones preliminares dado que solamente se estudiaron 10 pacientes y la información se obtuvo de una sola entrevista.

Un tercer estudio del año 2000 de Bogart<sup>97</sup> examinó la influencia de los factores médicos (por, ejemplo carga viral) y no médicos (por ejemplo, características del paciente) en las decisiones sobre tratamiento antirretroviral. La información analizada provenía de una encuesta enviada en agosto de 1998, de forma aleatoria a 995 profesionales sanitarios suscriptos a la revista “*Journal of the International Association of AIDS Care*” en Estados Unidos. Los encuestados eran interrogados sobre sus prácticas y estrategias de tratamiento antirretroviral. Se les preguntaba, sobre una lista de 17 factores médicos y no médicos, cuáles influirían en la decisión a favor o en contra de la prescripción de un tratamiento antirretroviral en un caso hipotético. Además, se les preguntaban datos epidemiológicos tendientes a conocer el grado de familiaridad del profesional con el tratamiento de pacientes con infección por VIH. El porcentaje de médicos que respondió a las encuestas fue del 53%. Los médicos reportaron atender un promedio de 52 pacientes por semana en su práctica clínica invirtiendo unos 25 minutos por paciente. El número total de pacientes con infección por VIH promedio por médico fue de 87. El 72% de los pacientes estaban en tratamiento con regímenes conteniendo IP. Un 13% de los pacientes estaban en tratamiento con 3 fármacos sin incluir IP. Un 7% no recibían tratamiento, un 3% estaban tratados con 2 antirretrovirales y el resto con otras pautas o en monoterapia. La mayoría de los médicos incluía sus pacientes en ensayos clínicos y participaba en actividades de formación continuada.

En el momento del estudio las guías clínicas utilizadas<sup>94</sup> abogaban el inicio del tratamiento en individuos asintomáticos con un recuento de linfocitos CD <500 células/mm<sup>3</sup> o con una carga viral superior a 20,000 copias/mm<sup>3</sup>. El 90% de los participantes refería conocer las recomendaciones.

Los resultados principales mostraron en relación a los factores médicos que la mayoría de los encuestados refería iniciar tratamiento antirretroviral en base a los recuentos de linfocitos CD4, de carga viral y a la presencia de una infección oportunista. De esta forma el 96% de los profesionales valoró la carga viral >20,000 copias/mm<sup>3</sup> y la presencia una infección oportunista como los factores de mayor peso a favor del inicio del tratamiento. Un recuento de linfocitos CD4 <500 células/mm<sup>3</sup> fue considerado como un indicador importante para aconsejar el tratamiento en el 83% de los encuestados. Estos resultados concuerdan con lo recomendado en las guías clínicas si bien hasta el 40% de los médicos participantes reconoció no seguir las pautas.

Respecto a los factores no médicos, la historia previa de una mala adherencia fue para el 92% de los interrogados el aspecto más importante a la hora de no prescribir un tratamiento antirretroviral. Otras situaciones como la indigencia, el abuso de alcohol, la adicción a drogas por vía parenteral y la hospitalización por causas psiquiátricas también fueron destacadas causas de no inicio de tratamiento aunque en menor porcentaje. La historia de una buena adherencia a una pauta de profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* y la solicitud de un paciente para iniciar una pauta con IP fueron dos de los motivos no médicos más importantes a favor de la prescripción del tratamiento. En menor medida también fueron a favor la convivencia con otras personas que conocieran la enfermedad del paciente y la disponibilidad de recursos para pagar la medicación entre otros.

Un estudio del año 2003 de McNaghten<sup>98</sup> en Estados Unidos tuvo por objetivo determinar los factores asociados a la prescripción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y valorar la proporción de pacientes que cumplían la indicación del mismo. Los datos provenían de un proyecto multicéntrico del Center of Disease Control (CDC) que recogía información sobre pacientes con infección por VIH mayores de 13 años atendidos en diferentes clínicas especializadas. La información recogida incluía variables demográficas, número de visitas al centro de atención, modo de adquisición de la infección, tratamiento antirretroviral y otros tratamientos, recuentos de linfocitos CD4 y carga viral, infecciones oportunistas y otros hábitos de importancia médica. El análisis incluyó 9,530 pacientes candidatos a recibir tratamiento antirretroviral de gran actividad valorados en al menos una ocasión en el periodo de observación del estudio en 1999. De estos pacientes, un 26,7% eran mujeres, un 46,2% de raza negra, 31,4% blancos y un 20,5% hispanos. El modo de exposición al VIH se conocía en un 80,7%, el de mayor importancia fue el de hombres homosexuales

seguido por el de usuarios de drogas por vía parenteral. Del total de los pacientes, un 57,2% recibía tratamiento TARGA, un 79,6% recibía alguna forma de tratamiento antirretroviral y un 20,4% no recibía ningún tratamiento. La proporción de hombres recibiendo TARGA era mayor que el de mujeres. La mitad de los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral y menos de la mitad de los pacientes alcohólicos recibía TARGA. En el análisis multivariante entre todas las personas, el sexo femenino y el alcoholismo se asociaron a una menor prescripción de TARGA en comparación con el sexo masculino y la ausencia de alcoholismo. En pacientes sin historia previa de tratamiento antirretroviral, aquellos con un recuento de linfocitos CD4  $<500$  células/mm<sup>3</sup> comparado con aquellos con recuento mayor a 500 células/mm<sup>3</sup> y los pacientes con carga viral elevada comparados con aquellos con baja carga viral tenían un incremento de la probabilidad de recibir TARGA. Entre los pacientes con historia de tratamiento antirretroviral, aquellos con un número de visitas mayor a 2 cada 6 meses al centro de atención y aquellos con una carga viral baja tenían una mayor probabilidad de recibir TARGA cotejados con aquellos con un número de visitas menor y una carga viral elevada.

Un segundo artículo del año 2003 publicado por Curtis<sup>99</sup> resume los resultados de una auditoría clínica nacional sobre terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH llevado a cabo por la Asociación Británica del VIH en el año 2001. El objetivo de la auditoría clínica fue mejorar la calidad de atención a los pacientes a través de una revisión sistemática de los cuidados ofrecidos y comparándolos con estándares confeccionados con la evidencia disponible. Para implementarlo se enviaron cuestionarios a los clínicos de todos los centros identificados como posibles proveedores de atención a pacientes con infección por VIH. Respondieron 148 centros de los cuales 147 enviaron información sobre el centro de atención y 146 aportaron además información sobre los pacientes. El cuestionario estaba compuesto por tres partes. La primera recababa información sobre el centro. La segunda sobre el tamaño y ubicación del centro, conocimiento y opinión de los clínicos sobre las Guías Británicas del VIH, disponibilidad de fármacos antirretrovirales y ensayos de laboratorio específicos. La última parte incluía información sobre los últimos 25 pacientes atendidos en centros con atención de más de 100 pacientes y de los últimos 10 en centros con atención de menos de 100 pacientes.

Se valoró la adherencia a las guías respecto a las indicaciones de inicio y a la combinación de fármacos recomendados con esta finalidad. Se registró además la evolución en términos virológicos. Se realizó un análisis univariante y multivariante para identificar los factores asociados a 1) recibir tratamiento antirretroviral con recuentos de linfocitos CD4 menores a 350 células/mm<sup>3</sup>, 2) carga viral  $>500$  copias/mm<sup>3</sup> en aquellos recibiendo una pauta de 3 fármacos, 3) un recuento de linfocitos CD4  $<200$  células/mm<sup>3</sup> en aquellos recibiendo una terapia compuesta por 3 fármacos. Un 93,9% de los encuestados reconocía haber leído las recomendaciones británicas del año 2000<sup>100</sup> contempladas para el estudio. En las mismas se



recomendaba el inicio del tratamiento en pacientes con infección por VIH sintomática y en aquellos asintomáticos con un recuento de linfocitos CD4  $<350$  células/mm<sup>3</sup> o con una carga viral superior a 30,000 copias/mm<sup>3</sup>. Un 74,1% de los profesionales interrogados reconocía que las guías habían influido en la atención de sus pacientes en el centro. Las guías eran mencionadas como útiles para decidir el momento de inicio, opción de tratamiento y cambio del mismo. Un 95,5% de los médicos participantes refirió no tener restricciones para prescribir fármacos antirretrovirales. Un 90,5% de los centro reportó utilizar técnicas ultrasensibles para la medición de la carga viral (detección de 50 copias/mm<sup>3</sup>) y un 82,3% utilizar ensayos de resistencia viral de forma rutinaria o cuando clínicamente fuera preciso.

Se valoraron un total de 2,044 pacientes, un 72,6% hombres, blancos (68,5%) o afroamericanos (24,5%) y con una adquisición de la infección por VIH a través de contactos homosexuales (45,1%) o heterosexuales (43,8%). Sólo un 3,6% de los pacientes tenía un recuento de linfocitos CD4 inferior a 50 células/mm<sup>3</sup>, un 18% entre 50 y 200 células/mm<sup>3</sup> y un 27,1% entre 200 y 350 células/mm<sup>3</sup>. Un tercio de los pacientes no habían presentado síntomas de la infección.

Respecto a la adherencia a las recomendaciones de cuándo comenzar el tratamiento, la mayoría de los que lo empezaron en el año 2000 y 2001 lo hicieron con un recuento de linfocitos CD4 menor a 200 células/mm<sup>3</sup>. Sólo un 24,9% y un 26,3% lo comenzaron con cifras de linfocitos CD4 entre 200 y 350 células/mm<sup>3</sup> en los años 2000 y 2001 respectivamente. Aquellos individuos que iniciaron tratamiento con cifras entre 50 y 200 CD4/mm<sup>3</sup> y menos de 50 CD4/mm<sup>3</sup> no mostraron variaciones de las cifras de linfocitos CD4 entre el momento del diagnóstico y el momento de instaurar tratamiento, lo que sugiere que la causa del retraso del tratamiento fue el diagnóstico tardío de la enfermedad. De los pacientes que no recibían tratamiento antirretroviral, un 15% tenían un recuento de linfocitos CD4  $<200$  células/mm<sup>3</sup> y 1,8% tenían una historia de síntomas severos ocasionados por la infección por VIH incluidas las infecciones oportunistas. Entre estos 86 candidatos a recibir tratamiento, 26 fueron descritos como considerando o a punto de iniciar tratamiento. Se encontraron motivos para no iniciar tratamiento en 45 de los pacientes y no se encontraron causas en 15 casos. Un 3,5% de los pacientes recibiendo tratamiento antirretroviral no había reportado síntomas de la infección ni tampoco había presentado un recuento del linfocitos CD4  $<350$  células/mm<sup>3</sup>.

Respecto a la adherencia a las recomendaciones de qué combinación de fármacos utilizar, de los 1,516 pacientes en tratamiento, un 97,6% recibía una combinación de 3 o más fármacos. Uno estaba tratado en monoterapia con una carga viral indetectable y un recuento de linfocitos CD entre 200 y 350 células/mm<sup>3</sup>. Unos 36 pacientes recibían terapia dual, de ellos 8 habían comenzado el tratamiento tras la publicación de las guías clínicas del año 2000. De este grupo de pacientes en terapia dual, 8 tenían un recuento de linfocitos CD4  $<200$  células/mm<sup>3</sup> y otros 7 tenían un recuento superior a 200 células/mm<sup>3</sup> pero con presencia de síntomas severos

de la infección por VIH. De estos 36 pacientes en biterapia, 15 tenían alguna explicación aparente para este tipo de pauta, incluyendo la voluntad del paciente, evitar toxicidades y la eficacia del régimen para alcanzar una carga viral indetectable y la resolución de los síntomas de la infección.

Los factores asociados con recibir tratamiento antirretroviral fueron dilucidados en aquellos pacientes con un recuento de linfocitos CD4 <350 células/mm<sup>3</sup>. Estos pacientes eran en total 1,598; de ellos un 85,4% recibían tratamiento antirretroviral al momento de realizarse la auditoría. El análisis multivariante mostró que la probabilidad de recibir tratamiento antirretroviral estaba independientemente asociada a una edad mayor, un recuento bajo de linfocitos CD4 y la presencia de síntomas de la infección por VIH.

Respecto a las combinaciones de fármacos antirretrovirales, de los 1,479 pacientes en tratamiento con 3 o más fármacos un 55,7% recibían combinaciones de 2 AN y 1 NN, un 24,9% combinaciones de 2 AN + 1 IP potenciado o no con ritonavir y 7,5% recibían una combinación de 3 AN. El 11,8% restante utilizaba otro tipo de combinaciones.

Respecto a la eficacia del tratamiento antirretroviral en términos virológicos, de los 1.479 pacientes tratados con pautas de 3 o más fármacos un 58,9% tenían una carga viral indetectable. Un 18,1% adicional tenían una carga viral menor a 500 copias/mm<sup>3</sup>. En total un 79,5% tenía una carga viral inferior a 500 copias/mm<sup>3</sup>.

En el análisis multivariante se observó que aquellos de etnia blanca tenían una menor probabilidad de tener una carga superior a 500 copias/mm<sup>3</sup> comparada con las etnias no blancas. Por otro lado, aquellos que empezaron el tratamiento con un recuento de linfocitos CD4 <350 células/mm<sup>3</sup> tuvieron una menor probabilidad de tener una carga viral superior a 500 copias/mm<sup>3</sup> comparado con aquellos que lo hicieron con un recuento inferior a 350 células/mm<sup>3</sup>. Los factores independientemente asociados con un recuento de linfocitos CD4 <200 células/mm<sup>3</sup> fueron un comienzo reciente del tratamiento antirretroviral, haber recibido 2 o más regímenes distintos de 3 fármacos antirretrovirales y un recuento bajo de linfocitos CD4 al momento del inicio del tratamiento en curso.

En términos generales el estudio mostró un amplio cumplimiento de las guías británicas sobre tratamiento antirretroviral con buenos resultados clínicos. Si bien un importante número de pacientes comenzó el tratamiento con cifras de linfocitos CD4 menores a las recomendadas, esta situación se atribuyó en gran medida a un diagnóstico tardío de la infección.

Otra publicación del año 2003 de Sabin<sup>101</sup>, comparó el cumplimiento de las guías británicas en un hospital de Londres incluyendo a todos los pacientes (n=1,264) con infección por VIH en seguimiento entre el 1 de enero del año 2000 al 1 de enero del año 2001. Para ser considerados bajo seguimiento se exigió la presencia de al menos 1 recuento de linfocitos CD4 y de carga viral en el último año. Los datos de los pacientes se obtuvieron de la historia clínica

informatizada del centro e incluyeron información demográfica, sobre tratamiento, recuento de linfocitos CD4 y de carga viral y sobre eventos clínicos. Los tratamientos se clasificaron en adecuados y no adecuados. Los adecuados incluyeron pautas con 1 o más IP o 1 NN (con o sin AN) o aquellas con tres AN. El resto de tratamientos se consideraron no adecuados. Las recomendaciones de la Asociación Británica del VIH se utilizaron para definir si el paciente cumplía criterio de tratamiento. En ese momento se establecía comenzar terapia antirretroviral en individuos sintomáticos y en aquellos con un recuento de linfocitos CD4 menor a 350 células/mm<sup>3</sup> o entre 350-500 células/mm<sup>3</sup> con una carga viral superior a 30,000 copias/mm<sup>3</sup>. En este último grupo se consideró correcto para el estudio diferir el tratamiento. No se tuvieron en cuenta las primoinfecciones.

Los resultados mostraron un 77% de pacientes con indicación de tratamiento (n=973), 14,5% (n=183) sin indicación y 8,5% de casos en los que se consideró correcto diferir la terapia.

De los pacientes con indicación de tratamiento fueron tratados el 77,1% (75,1% con pautas adecuadas y 2% con pautas inadecuadas) y el 22,9% no fue tratado.

De los pacientes sin indicación de tratamiento fueron tratados el 20,2% (18,6% con pautas adecuadas y 1,6% con pautas inadecuadas) y el 79,8% no fue tratado.

Entre las pautas inadecuadas se observaron 16 pautas duales y 8 monoterapias con AN.

De los pacientes con indicación de tratamiento que no lo iniciaron el 73,6% eran hombres, el 59% homosexuales y el 72% blancos. La edad media de estos pacientes fue de 36 años, el último recuento medio de linfocitos CD4 y de carga viral antes terminar el estudio fueron 309 células/mm<sup>3</sup> y 4,93 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup>. En este grupo de pacientes se comprobó que un 43% había recibido algún tipo de tratamiento antirretroviral previamente. Los motivos de suspenderlo fueron en un 38,5% por decisión del paciente, en un 20,8% por efectos secundarios y por fracaso virológico en el 13,5%.

De los pacientes sin indicación de tratamiento que lo iniciaron, el 83,8% fueron hombres, el 75,7% homosexuales y el 89,3% de etnia caucásica. La edad media de estos pacientes fue de 37 años, el último recuento medio de linfocitos CD4 y de carga viral antes terminar el estudio fueron 821 células/mm<sup>3</sup> y 1,7 log<sub>10</sub> copias/mm<sup>3</sup>. Un dato importante en este grupo fue que la mayoría habían sido transferidos desde otro centro sanitario.

El estudio concluye que el grado de cumplimiento de las guías fue elevado y explica los motivos de las discrepancias.

Respecto a los que iniciaron tratamiento sin tenerlo indicado se atribuyó a la falta de datos respecto a la evolución inmunoviroológica de estos pacientes transferidos en su mayoría de otros centros sanitarios y por ende, con una valoración inadecuada de la necesidad o no de tratamiento.

En los que no iniciaron tratamiento cuando estaba indicado se tuvo en cuenta que la mitad habían llevado tratamiento y que lo habían interrumpido por diferentes motivos, entre

ellos la preferencia del paciente. Se valoró la presencia de pacientes más jóvenes y en baja proporción de homosexuales sugiriendo diferencias en diversos grupos demográficos a la hora de asumir un tratamiento. Por otro lado, se señaló la posible decisión médica de creer que era demasiado temprano para comenzar tratamiento valorando cifras de CD4 que habían bajado sólo recientemente en la evolución de este grupo de pacientes.

En el año 2007 Holodniy<sup>102</sup> publicó un estudio que analizó los patrones temporales de prescripción de tratamiento antirretroviral inicial y su asociación con las guías nacionales de tratamiento en pacientes con infección por VIH-1. Se utilizó una cohorte de pacientes contemplada en la base de datos del Departamento de Asuntos de Veteranos de Estados Unidos. Los casos examinados habían sido atendidos al menos una vez al año entre enero de 1992 y diciembre de 2004 y no habían recibido tratamiento antirretroviral al momento de ser incluidos en el estudio. Los pacientes se clasificaron por edad, etnia y por área geográfica de procedencia de Estados Unidos. Se incluyeron 56,564 pacientes de los cuales 15,934 completaron el seguimiento desde 1992 hasta el año 2004.

En 1992 el 81,2% de los pacientes inició tratamiento en monoterapia con AZT, el agente preferido en esos momentos. El 18,8% lo hizo con ddI, ddC o la combinación de 2 AN. La proporción de pacientes en tratamiento en biterapia, aumentó del 4,4% al 53,6% en 1996. El inicio del tratamiento en monoterapia con 1 AN se observó en un 2,3% en 1997 y permaneció en menos del 2% en los años siguientes. El uso de 2 AN llegó a su pico en 1996, el único año en que las guías recomendaron esta pauta como preferida. Los fármacos utilizados en la cohorte correspondían en un 80% de los casos con los recomendados por las guías. Los regímenes de 3 o 4 fármacos se indicaron al 26% de los pacientes en el año 1996 y al 64% en 1997. En 1999, la proporción de pacientes recibiendo la combinación de 3 o 4 fármacos alcanzaba el 94%. Entre los años 2000 y 2002 un porcentaje menor al 1% recibía pautas de tratamiento alternativas comparadas con las preferidas. Los IP comenzaron a recomendarse desde 1997 y los NN en 1999 con un alto grado de utilización en la cohorte.

Se observó que la práctica clínica se adelantaba en 6-12 meses a la publicación de las guías clínicas. En el caso de tenofovir, su uso se incrementó 15 meses antes de ser incluido en las listas de fármacos preferidos para el inicio del tratamiento.

Analizando las conductas de prescripción y su relación con las guías clínicas publicadas en cada etapa, se observó una elevada adherencia fundamentalmente dirigida a garantizar la seguridad de los tratamientos. Los cambios en las guías llevados a cabo para conseguir un aumento de la eficacia no fueron cumplidos de una forma tan estricta.

Otro estudio del año 2007 de Stöhr<sup>103</sup> tenía por objetivo analizar la adecuación al momento de inicio del tratamiento antirretroviral basado en las cifras de linfocitos CD4 según lo

recomendado en las guías clínicas británicas. El estudio se llevó a cabo entre los años 1997 y 2003 analizando la información de 10,820 pacientes incluidos en la cohorte británica “UK Collaborative HIV Cohort”. Esta cohorte estaba compuesta por 7 centros sanitarios del sudeste inglés. Se recogieron entre otros parámetros las variables demográficas, recuento de linfocitos CD4 y carga viral. Se calculó la proporción de pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral según la cifra de linfocitos CD4. Los resultados mostraron una tendencia al inicio del tratamiento antirretroviral a menores cifras de linfocitos CD4 entre el periodo de 1997-2000, especialmente entre el rango de 200-500 células/mm<sup>3</sup>, sin cambios sustanciales en los años siguientes. Un 34% de los pacientes, que en las mediciones iniciales presentaban un recuento de linfocitos CD4 >500 células/mm<sup>3</sup>, no iniciaron tratamiento hasta que estas cifras fueron menores a 200 células/mm<sup>3</sup>. El único factor no clínico asociado a un inicio de tratamiento con cifras menores de linfocitos CD4 fue el consumo de drogas por vía parenteral. Los datos expuestos en el estudio reflejaron en la clínica la evolución de las guías sobre tratamiento antirretroviral. Sin embargo, también objetivaron una elevada proporción de pacientes que iniciaron tratamiento con cifras de linfocitos CD4 menores que las recomendadas. Esto en parte puede ser explicado por la frecuente presentación de la enfermedad en un estadio avanzado en el momento del diagnóstico.

En el año 2008 Cocohoba<sup>104</sup> examinó la concordancia de las pautas iniciales de tratamiento antirretroviral con las guías clínicas utilizando una cohorte de mujeres con infección por VIH de Estados Unidos. Se valoró tanto el cumplimiento de lo recomendado en cuanto a combinación de fármacos como la indicación del momento de inicio del tratamiento. Las guías clínicas de referencia fueron las del Departamento de Salud y Servicios Humanos (del mismo país) publicadas durante el periodo del estudio. La cohorte, de tipo prospectiva, aportó los datos de 217 mujeres que iniciaron tratamiento entre abril de 1998 y octubre de 2004 consultadas mediante un cuestionario completo. De los 82 tipos de tratamiento iniciados los más frecuentes fueron aquellos que contenían 2 AN + 1 NN (32%) seguidos por los compuestos por 3 AN (16%) y 2 AN + 1 IP (13%). Un 53% de las mujeres reportó recibir un tratamiento consistente con las guías clínicas (pauta preferente) mientras que un 17% reportó la utilización de un régimen generalmente no recomendado (pautas alternativas). El 30% restante refirió recibir una pauta no presente en ninguna de las categorías de las recomendaciones.

Respecto al momento de inicio del tratamiento antirretroviral basado en los recuentos de linfocitos CD4 y carga viral, se observó que un 54% de las mujeres cumplieron lo establecido en las guías clínicas. El porcentaje restante lo inició con una cifra de linfocitos CD4 mayor o con una carga viral del VIH inferior a las recomendadas.

El análisis univariante mostró que las mujeres que iniciaron las pautas recomendadas tuvieron un mayor, significativo y sostenido incremento de las cifras de linfocitos CD4

comparadas con aquellas mujeres en tratamiento con pautas alternativas o no clasificadas en las guías. Un beneficio similar se observó en relación con la carga viral que fue indetectable, a los dos años de seguimiento, en una mayor proporción en las mujeres tratadas con los regímenes recomendados.

Estos resultados evidenciaron que una elevada proporción de mujeres fue tratada con pautas no recomendadas y que esta situación se asoció a una peor evolución inmunoviológica respecto a las tratadas con pautas recomendadas.

En el 2009 Suárez-Lozano<sup>105</sup> publicó el primer estudio en España sobre adecuación a las pautas recomendadas por GESIDA/PNS para el inicio del tratamiento antirretroviral. Este trabajo se llevó a cabo utilizando la cohorte VACH que contaba en el momento del análisis con 14,000 pacientes VIH positivos de 19 hospitales en 15 ciudades españolas.<sup>106</sup> Los datos de los pacientes, incluyendo información demográfica, analíticas, recuento de linfocitos CD4 y carga viral, se introdujeron en una base de datos común. Se valoró la información relativa al tratamiento antirretroviral y a la situación inmunoviológica en todos los pacientes naives que iniciaron terapia entre el 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2006. Estos datos permitieron categorizar los casos según rangos de linfocitos CD4 (<200, 200-350 y >350 células/mm<sup>3</sup>) y comparar si cumplían los criterios de inicio de tratamiento según las recomendaciones nacionales publicadas en 2002 y 2004. En dicho periodo de tiempo se recomendaba iniciar el tratamiento en la mayoría de los pacientes asintomáticos con cifras de linfocitos CD4 menores a 350 células/mm<sup>3</sup>. Por otro lado, se clasificaron las pautas antirretrovirales en recomendadas que incluían las pautas preferentes y las alternativas y las no recomendadas.

De los 945 pacientes que iniciaron tratamiento, el 88% lo hizo con cifras de CD4 previas menores a 350 células/mm<sup>3</sup>. Un 12% de los pacientes inició tratamiento precozmente con un recuento de linfocitos CD4 >350 células por mm<sup>3</sup>. Entre estos ninguno presentaba Sida ni síntomas relacionados al VIH. Comparados con los que iniciaron tratamiento en el momento adecuado eran de una edad menor, con mayor frecuencia mujeres y con una proporción mayor de carga viral superior a 100,000 copias/mm<sup>3</sup>. No se observaron diferencias significativas en la distribución de los pacientes según categoría de transmisión del VIH, nivel socioeconómico o educacional, país de procedencia o tamaño del hospital.

Respecto a las pautas de tratamiento, sólo el 5% de los pacientes iniciaron tratamiento con una pauta no recomendada.

En el estudio univariante los factores asociados globalmente a adecuación respecto momento de inicio y pauta iniciada fueron el sexo masculino, edades mayores a 30 años y una baja carga viral. Únicamente la carga viral se mantuvo en el estudio multivariante como factor asociado a adecuación.

Este estudio muestra a través de un método válido, un alto nivel de adecuación a las guías de tratamiento antirretroviral tanto en el momento de inicio de la terapia como en la pauta prescrita. Sin embargo, no contempla el número de pacientes que no iniciaron terapia antirretroviral teniendo indicación (que podría implicar una forma destacada de no adecuación) dado que sólo se estudiaron pacientes que comenzaron tratamiento. Por otro lado, al no hacer un seguimiento de los pacientes no es posible conocer la relevancia clínica e inmunoviológica en los que siguieron y en los que no siguieron lo recomendado.

Los estudios comentados valoraron con diferentes parámetros y métodos el heterogéneo grado de adecuación a diversas recomendaciones sobre el manejo de pacientes con infección por VIH. Dos de los estudios mencionados valoraron la respuesta al tratamiento recomendado (estudio de Curtis<sup>99</sup> y estudio de Cocohoba<sup>104</sup>). Entre estos dos trabajos, sólo el de Cocohoba<sup>104</sup> - realizado con una cohorte exclusivamente compuesta por mujeres- comparó las diferencias resultantes de seguir una pauta recomendada versus un régimen alternativo o no recomendado.





## II. Justificación y objetivos



La infección por VIH está causada por un retrovirus capaz de originar en el ser humano una profunda inmunodepresión que secundariamente predispondrá al desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias y otros procesos patológicos.

La epidemia del VIH/SIDA, a pesar de los notables avances desarrollados que permitieron un mayor conocimiento de la enfermedad, un mejor control evolutivo y un tratamiento apto para controlar su progresión, sigue comportando unos de los principales problemas de salud pública. Los datos del reporte del año 2008 sobre el año 2007, respecto a la epidemia global del VIH,<sup>22</sup> estimaban un número de 33 millones de personas infectadas por el virus. El número de nuevas infecciones en ese año y de muertes debidas al VIH fueron de 2,7 y 2 millones respectivamente. Estas cifras ponen por sí mismas en relieve la gravedad de la situación.

Históricamente sobre pocas enfermedades se ha sabido tanto en tan poco tiempo. El recuerdo histórico de la enfermedad resumido en las primeras páginas de este trabajo ilustra esta afirmación. En 1981 se describieron los primeros casos y en 1982 se presumía su naturaleza infecciosa y sus posibles vías de transmisión. En 1983 se identificó el agente causal. En 1985 se desarrollaron técnicas para detectar el virus en sangre y comenzaron los primeros ensayos terapéuticos.

Son cuantiosos los esfuerzos y recursos destinados al desarrollo de fármacos antirretrovirales y a la realización de ensayos clínicos para valorar la eficacia de los mismos. Desde la aprobación en 1987 de AZT, el primer inhibidor de la transcriptasa inversa utilizado para el tratamiento de la infección por VIH, han surgido otras 5 nuevas familias de fármacos con diversos integrantes en cada grupo y con mecanismos de acción variados.

Los conocimientos sobre cinética viral aportaron la base teórica que avaló la asociación de fármacos para el control de la replicación del VIH.<sup>71</sup> Las etapas del tratamiento fueron evolucionando conforme se publicaban los resultados de ensayos clínicos desde la monoterapia, biterapia hasta las pautas actuales denominadas genéricamente de gran actividad. Éstas, compuestas por 2 AN + 1 NN o 1 IP/r, constituyen la base del tratamiento actual. Si bien existen nuevos fármacos con puntos de acción diferentes, estos quedan relegados a situaciones especiales como el fracaso terapéutico asociado a resistencias virales.

Asimismo existen numerosas guías clínicas a nivel mundial, basadas en evidencias actuales, sobre el manejo de la infección por VIH. Estas guías son generalmente editadas por paneles de expertos de sociedades científicas afines a la problemática de la enfermedad.

El objetivo principal de las recomendaciones es servir de apoyo a los profesionales sanitarios que tratan pacientes con infección por VIH y homogeneizar las pautas asistenciales.

Como ha quedado reflejado hasta aquí, el conocimiento de la enfermedad en cada uno de sus aspectos es muy amplio. Sin embargo, los estudios que evalúen el impacto de las diferentes guías clínicas sobre el tratamiento de la infección por VIH son escasos, especialmente en España. Por este motivo se planteó la realización del presente trabajo cuyos objetivos principales se exponen a continuación:

- 1) Describir las características epidemiológicas, analíticas y clínicas de los pacientes con infección por VIH en España utilizando una cohorte multicéntrica de pacientes diagnosticados de esta infección y sin historia de tratamiento antirretroviral previo.
- 2) Medir el nivel de adecuación a lo recomendado por las guías españolas sobre tratamiento antirretroviral (PNS/GESIDA) respecto al momento idóneo para iniciar el tratamiento por parte de los profesionales que atendieron a los pacientes de la cohorte. Describir los factores asociados a la adecuación/no adecuación de lo recomendado por las guías.
- 3) Medir el nivel de adecuación a lo recomendado por las guías españolas sobre tratamiento antirretroviral (PNS/GESIDA) respecto a las combinaciones de fármacos antirretrovirales preferidos con esa finalidad por parte de los profesionales que atendieron a los pacientes de la cohorte. Describir los factores asociados a la adecuación/no adecuación de lo recomendado por las guías.
- 4) Valorar la evolución en términos inmunoviológicos (carga viral, recuento de linfocitos CD4) y clínicos (progresión a SIDA y mortalidad asociada a la infección por VIH y sus complicaciones) de los pacientes que se adecuaron y los que no se adecuaron a las recomendaciones y comparar los resultados de ambos grupos.

### III. Pacientes y Métodos



## 1. Fuente de la información

Se utilizó información obtenida de la cohorte de pacientes adultos con infección por VIH de la Red de Investigación Cooperativa del Sida de España<sup>107</sup> (CoRIS). La CoRIS es una cohorte abierta, prospectiva y multicéntrica de pacientes adultos con infección por VIH, sin tratamiento antirretroviral previo. Además, cuenta con un repositorio centralizado de muestras biológicas de plasma, células sanguíneas y ADN de los mismos pacientes.

## 2. Descripción de la cohorte

El comité científico de la CoRIS elaboró en el año 2003 el protocolo de funcionamiento de la cohorte, que fue aprobado por consenso entre los centros participantes. El comité científico está formado por el mismo número de miembros de las áreas clínica y epidemiológica y se reúne trimestralmente. Existe un centro de procesamiento de datos, ubicado en el Centro Nacional de Epidemiología, donde se homogeniza y fusiona la información de todos los hospitales participantes y un equipo multicéntrico de análisis de datos integrado por estadísticos y epidemiólogos.

Todos los hospitales que formaban parte de la RIS fueron invitados a participar. También se admitieron otros hospitales españoles que, a pesar de no tener financiación de esta red, mostraron interés en participar y contaban con una unidad que centralizaba la atención a pacientes con infección por el VIH. A cada hospital se le pidió que designase una persona responsable de la participación en las actividades de la cohorte. El protocolo de trabajo contempla la posibilidad de incorporar nuevos centros.

### 2.1 Criterios de inclusión y de exclusión

La inclusión de pacientes comenzó el 1 de enero de 2004. Desde entonces se invita a participar a todos los pacientes mayores de 13 años con infección por el VIH confirmada, que inician seguimiento en alguno de los hospitales participantes y que no han recibido tratamiento antirretroviral con anterioridad. Sólo aquellos que dan su consentimiento informado por escrito son incluidos en la cohorte. De los pacientes que cumplen criterios de inclusión pero no dan el

consentimiento, se recoge un conjunto mínimo de variables sociodemográficas anónimas para poder evaluar posibles sesgos de selección, pero estos pacientes no se incluyen en la cohorte.

Para todos los pacientes incluidos en la cohorte se solicita la actualización de los datos clínicos y de los parámetros biológicos con una periodicidad de  $6 \pm 2$  meses. El seguimiento finaliza cuando se produce el fallecimiento, el cambio de centro de seguimiento a uno no perteneciente a la cohorte, o la no comparecencia del paciente a las visitas programadas, aunque se contempla la reinclusión de los pacientes cuando se reanudan las revisiones.

## 2.2. Variables

Se definió un conjunto mínimo de datos a obtener mediante dos cuestionarios estructurados, uno para la información referida a la entrada en la cohorte y otro para los seguimientos semestrales (ver tabla 15). La obtención de los datos y de las muestras para el BioBanco se realiza durante las visitas rutinarias del paciente a las consultas del hospital.

<b>Variables</b>	<b>Ingreso</b>	<b>Seguimiento</b>
<u>Sociodemográficas</u>		
Sexo	X	
Fecha	X	
Lugar de origen	X	
Nivel de estudios	X	
<u>Epidemiológicas</u>		
Mecanismo más probable de infección	X	
Fecha de la primera prueba de VIH positiva	X	
<u>Clínicas</u>		
Estadio clínico	X	X
Enfermedades definitivas de SIDA	X	X
Otras enfermedades de interés	X	X
<u>Analíticas</u>		
Recuento de linfocitos CD4	X	X
Carga viral	X	X
Serología HBV y HCV y Sífilis	X	X
Prueba de tuberculina	X	X
<u>Terapéuticas</u>		
Inicio y pauta de tratamiento antirretroviral	X	X
Modificaciones del tratamiento antirretroviral		X
Profilaxis antituberculosa	X	X
Vacunación frente hepatitis B y neumococo	X	X
<u>Fin de seguimiento</u>		
Fecha y motivo		X
Causa de muerte		X

Tabla 15: Variables recogidas al ingreso de los pacientes en la cohorte y en el seguimiento.



### 2.3. Recogida de información

Se creó una base de datos *ad hoc* que incluye todas las variables basales y de seguimiento, y se puso a disposición de todos los centros. Con el fin de facilitar de recogida de datos los hospitales tienen la posibilidad de enviar los cuestionarios de inclusión y de seguimiento en papel, grabados en el formato de base de datos de la cohorte o en otro formato que sea convertible. Tras la recepción de los datos el centro coordinador los transfiere a una serie de ficheros con estructura común para todos los centros. Para conectar toda la información referida a un mismo paciente y evitar duplicidades se utiliza un código unívoco que combina las iniciales del paciente, la fecha de nacimiento y el sexo. Los ficheros se actualizan con los datos enviados por los hospitales cada 6 meses, tanto de pacientes nuevos como del seguimiento de los pacientes ya incorporados.

### 2.4. Controles de calidad de la información

Para garantizar la validez de la información y la homogeneidad entre centros se llevan a cabo varios controles de calidad. Existe un protocolo escrito con la definición de las variables que se ha difundido a todos los participantes y se realizó el adiestramiento de las personas encargadas de la recolección de los datos. Toda la información que se recibe en el centro de coordinación de datos se somete a un programa de detección automática de incongruencias, datos fuera de rango y duplicados. El listado resultante es remitido al responsable del hospital que envió la información para la verificación de los datos en la historia clínica del paciente y la corrección, si procede, de la base de datos. Tras cada actualización se fusionan los datos de todos los hospitales en una base de datos única que vuelve a someterse al control de calidad para detectar errores y duplicados entre centros.

### 2.5. Aspectos éticos

El protocolo de la cohorte fue aprobado por el comité ético de cada hospital participante. En el momento del reclutamiento del paciente se solicita su consentimiento informado por escrito y se archiva en su historia clínica. Toda la información que se envía desde los hospitales es anónima, sin que sea posible identificar al paciente más que en su hospital de referencia.

## 2.6. BioBanco

Además de la información clínica y epidemiológica, en todos los pacientes que dan su consentimiento informado específico se recogen muestras de sangre, de las que se separan alícuotas de suero y células que se almacenan en un BioBanco centralizado para toda la cohorte. Se recoge una muestra basal antes del inicio del tratamiento antirretroviral y una muestra de seguimiento anual a partir de entonces. El BioBanco está ubicado en el Laboratorio de Inmunología del Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

## 3 Metodología

Para valorar el grado de adecuación a las recomendaciones (sobre momento de inicio y pautas de fármacos empleadas) se incluyeron todos los pacientes registrados en la CoRIS entre el 1 de enero de 2004 y el 30 de noviembre de 2008 que iniciaron tratamiento. Para valorar la respuesta al tratamiento antirretroviral (tanto en los que siguieron como en los que no siguieron las pautas recomendadas) se incluyeron solamente aquellos pacientes con un tiempo de seguimiento clínico de al menos 4 meses.

Durante el tiempo del estudio GESIDA/PNS publicaron varias actualizaciones de las recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral en el adulto. Algunas de ellas introdujeron modificaciones respecto a las indicaciones de inicio del tratamiento y/o sobre las combinaciones de fármacos preferentes para comenzar la terapia antirretroviral. Por este motivo, se plantearon periodos de tiempo establecidos por las diferentes normas en vigor para cada uno de ellos. Para determinar los periodos se contempló un mes de tiempo tras la publicación de la nueva recomendación para adoptarla como la norma en vigor aplicable.

### Indicaciones de inicio del tratamiento antirretroviral

Se consideró adecuado iniciar el tratamiento antirretroviral cuando se cumplieron los criterios de inicio recomendados según cada uno de los 2 períodos establecidos:

### Primer periodo (enero de 2004 hasta enero 2008)

#### Indicaciones:

- Todo paciente sintomático (síntomas B y C de la enfermedad)
- Todo paciente con un recuento de linfocitos CD4  $<200$  células/mm<sup>3</sup> (una sola determinación con este hallazgo es suficiente)
- Todo paciente con un recuento de linfocitos CD4 entre 200-350 células/mm<sup>3</sup> y una carga viral  $>20,000$  copias/mm<sup>3</sup> (en al menos 2 determinaciones)

### Segundo periodo (febrero a noviembre de 2008)

#### Indicaciones:

- Todo paciente sintomático (síntomas B y C de la enfermedad).
- Todo paciente con un recuento de linfocitos CD4  $<200$  células/mm<sup>3</sup> (una sola determinación con este hallazgo es suficiente).
- Todo paciente con un recuento de linfocitos CD4 entre 200-350 células/mm<sup>3</sup> y una carga viral  $>20,000$  copias/mm<sup>3</sup> (en al menos 2 determinaciones).
- Todo paciente con un recuento de linfocitos CD4 entre 350-500 células/mm<sup>3</sup> y una carga viral  $>100,000$  copias/mm<sup>3</sup> (en al menos 2 determinaciones), proporción de CD4  $<14\%$ , cirrosis hepática, hepatitis B con indicación de tratamiento, hepatitis C crónica.

### Pautas de fármacos recomendados para el inicio del tratamiento antirretroviral

Se consideraron recomendadas y por lo tanto adecuadas todas aquellas pautas de tratamiento señaladas como preferentes en las recomendaciones de cada uno de los 5 periodos definidos. El resto de pautas (alternativas y contraindicadas) se consideraron no recomendadas o no adecuadas. Por otro lado, se identificaron como adelantadas aquellas pautas incluidas como preferentes en un periodo posterior de recomendaciones. Finalmente se definieron como no evaluables las pautas en mono o biterapia o en las que el tercer o cuarto fármaco no era especificado. A continuación, se exponen las pautas recomendadas según cada periodo.

Primer periodo (enero de 2004 a octubre de 2004)

Combinaciones de fármacos recomendadas:

Dos AN de la primera columna + un tercer fármaco de la segunda

d4T + ddI	ABC
d4T + 3TC	EFV
ddI + 3TC	IDV
AZT + ddI	NFV
AZT + 3TC	NVP
AZT + ddC	RTV
	RTV + APV
	RTV + IDV
	RTV + LPV
	RTV + SQV

Segundo periodo (noviembre de 2004 a diciembre de 2006)

Combinaciones de fármacos recomendadas:

Un fármaco de la primera columna + uno de la segunda + uno de la tercera.

AZT	3TC	EFV
ABC	FTC	NVP
TDF		LPV/r
ddI		

Tercer periodo (enero 2007 a enero de 2008)

Combinaciones de fármacos recomendadas:

Un fármaco de la primera columna + uno de la segunda + uno de la tercera.

TDF	3TC	EFV
ABC	FTC	LPV/r
AZT		FPV/r BID

Cuarto periodo (febrero de 2008 a septiembre de 2008)

Combinaciones de fármacos recomendadas:

Un fármaco de la primera columna + uno de la segunda + uno de la tercera.

TDF	3TC	EFV
ABC	FTC	LPV/r
		FPV/r BID
		SQV/r BID

## Quinto periodo (octubre de 2008 a noviembre de 2008)

### Combinaciones de fármacos recomendadas:

Un fármaco de la primera columna + uno de la segunda + uno de la tercera.

TDF ABC	3TC FTC	EFV LPV/r FPV/r BID SQV/r BID ATZ/r
------------	------------	---

### Evolución inmunoviológica y clínica.

La evolución de los pacientes tras el inicio del tratamiento se evaluó en términos inmunoviológicos y clínicos.

La evolución inmunoviológica se estudió en relación con los parámetros de adecuación a las guías de tratamiento (momento de inicio del tratamiento y utilización de pautas recomendadas/no recomendadas) y según la categoría de hospital donde fueron controlados los pacientes. Los hospitales incluidos en CoRIS fueron clasificados en tres grupos según el número de camas en:

- Menos de 500 camas: H. Carlos III, HGU. Elche, HGU. Germans Trias i Pujol, Germans Trias i Pujol drogas, HU. Joan XXIII, H. Navarra.
- Entre 500 y 1000 camas: HGU. Alicante, HU. Canarias, H. Clinic, H. La Rioja, H. La Rioja II (San Pedro), H. Parc Taulí, HU. Princesa, HU. San Cecilio, H. Son Dureta, HUM. Terrasa, H. Virgen de Valme, HC Virgen de la Victoria.
- Más de 1000 camas: HC. Asturias, H. Doce Octubre I y II, H. Donostia, HGU. Gregorio Marañón, HU. La Fe, HU. La Paz, H. Miguel Servet, HU. Ramón y Cajal, HGU. Reina Sofia, HCU. Santiago Compostela, HU. Virgen del Rocio.

La respuesta inmunológica se valoró en base al incremento de linfocitos CD4 en sangre (aumento mayor a 50 células/mm<sup>3</sup>) a los 6 meses y al año de iniciado el tratamiento.

La respuesta virológica se definió como carga viral indetectable en plasma según la técnica de referencia de cada centro y en cada periodo. Se midió a los 6 meses y al año de iniciado el tratamiento.

La evolución clínica según la adecuación a el momento de inicio del tratamiento y a la pauta antirretroviral utilizada se analizó en base a mortalidad asociada a las infección por VIH y sus complicaciones y mortalidad y/o progresión a SIDA ocurridas tras el inicio del tratamiento.

#### 4 Análisis estadístico

Para describir las características sociodemográficas, clínicas y analíticas de los pacientes en el momento del ingreso a la cohorte se calcularon porcentajes para las variables cualitativas y medianas con rango intercuartílico para las cuantitativas. Se realizaron análisis bivariantes para evaluar las variables asociadas a la adecuación al momento de inicio y tipo de pauta antirretroviral recomendados y las asociadas a la evolución clínica e inmunoviológica. En aquellos casos en los que se observaron diferencias significativas se realizaron modelos multivariantes de regresión logística para ratificar los resultados valorando interacciones y factores de confusión. Se calcularon odds ratios con intervalos de confianza del 95%. Se utilizaron modelos multivariantes de regresión de Cox para valorar mortalidad y progresión a Sida a lo largo del seguimiento. Se calcularon hazard ratios con intervalos de confianza del 95%. Los análisis fueron llevados a cabo con el paquete estadístico Stata 10.0.

## IV. Resultados





## 1. Descripción de las características de los pacientes con infección por VIH en España.

Se describen a continuación las características epidemiológicas, analíticas y clínicas de los pacientes con infección por VIH utilizando la cohorte prospectiva multicéntrica de la Red de Investigación Cooperativa del Sida de España<sup>107</sup> (CoRIS).

La CoRIS, entre enero de 2004 y noviembre de 2008, incorporó 4,407 pacientes procedentes de 31 centros asistenciales (ver tabla 16).

CENTROS	CASOS	PERSONAS AÑO DE SEGUIMIENTO (p-a)		MUESTRAS EN BIOBANCO	
		Total p-a	Mediana p-a	Pacientes con muestra (n, %)	Nº de muestras
HGU. Alicante	23	0,87	0	16 (69,6)	21
HC. Asturias	32	3,72	0,02	16 (50)	18
HU. Canarias	107	206,36	1,42	19 (17,8)	91
H. Carlos III	163	168,57	0,87	156 (95,7)	349
H. Clinic	404	802,09	1,91	270 (66,8)	292
H. Doce Octubre I	117	26,87	0	13 (11,1)	14
H. Doce Octubre II	135	235,36	1,59	0 (0)	0
H. Donosita	250	440,11	1,48	173 (69,2)	175
HGU. Elche	132	257,75	1,88	107 (81,1)	543
HGU. Germans Trias i Pujol	211	617,81	2,95	117 (55,5)	383
HGU. Gregorio Marañón	187	329,56	1,53	83 (44,4)	116
HGU. Germans Trias i Pujol Drg	10	3,38	0,08	0 (0)	0
HU. Joan XXIII	79	141,96	1,57	66 (83,5)	86
HU. La Fe	257	468,26	1,35	63 (24,5)	80
HU. La Paz	54	45,68	0,88	30 (55,6)	46
H. La Rioja	135	245,71	1,53	26 (19,3)	27
La Rioja II (San Pedro)	9	10,37	1,19	4 (44,4)	6
H. Miguel Servet	70	56,05	0,85	0 (0)	0
H. Navarra	116	138,27	1,01	2 (1,7)	3
H. Parc Taulí	181	311,34	1,51	0 (0)	0
HU. Princesa	248	409,56	1,41	5 (2)	5
HU. Ramón y Cajal	350	681,42	1,78	140 (40)	342
HGU. Reina Sofía	36	18,91	0,53	32 (88,9)	59
HU. San Cecilio	80	141,94	1,25	23 (28,8)	45
CS. Sandoval	191	103,03	0,54	117 (61,3)	318
HCU. Santiago Compostela	22	8,78	0,18	1 (4,5)	1
H. Son Dureta	175	327,38	1,92	29 (16,6)	31
HUM. Terrasa	34	21,14	0,67	0 (0)	0
H. Virgen de Valme	37	26,42	0,46	11 (29,7)	16
HU. Virgen del Rocío	493	797,71	1,34	431 (87,4)	1,364
HC. Virgen de la Victoria	69	47,85	0,65	44 (63,8)	55
TOTAL	4,407	7,094,23	1,34	1,994 (45,2)	4,486

Tabla 16: Centros de procedencia de los pacientes.

El 31% de los pacientes provenía de lugares diferentes a España siendo la procedencia más frecuente Latinoamérica (16,7%) y África Subsahariana (7,1%). La razón hombre/mujer fue 3,4. El 88,8% de los pacientes tenían al ingresar en la cohorte una edad entre 21 y 50 años. La edad media al momento del diagnóstico de la infección fue de 35±10 años. Más del 40% de

los pacientes había completado estudios secundarios (27,2%) y universitarios (14,5%). El 79,7% de las infecciones se produjeron por vía sexual (42% por contactos homo/bisexuales y 37,7% heterosexuales) y el 16,3% por el uso compartido de jeringuillas en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral. Se obtuvo información de serología de VHC en 3,856 casos siendo el resultado positivo en el 21,75%. El estadio CDC al ingreso en la CoRIS fue A en el 70%, B en el 11,5% y C en el 15,2%. En la tabla 17 se exponen los datos mencionados.

VARIABLE	(n, %)
<b>SEXO</b>	
Hombre	3,408 (77,3)
Mujer	999 (22,7)
<b>GRUPOS DE EDAD AL INGRESO</b>	
Hasta 20	99 (2,2)
21-30	1,239 (28,1)
31-40	1,747 (39,6)
41-50	928 (21,1)
51-60	299 (6,8)
Más de 60	94 (2,1)
No Consta	1 (0)
<b>CATEGORÍA DE TRANSMISIÓN</b>	
Usuario de drogas vía parenteral	720 (16,3)
Hombre con prácticas homo/bisexuales	1,849 (42)
Exposiciones heterosexuales de riesgo	1,661 (37,7)
Otros (transfusiones, tatuajes, etc.)	85 (1,9)
No sabe / No consta	92 (2,1)
<b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>	
Sin estudios	301 (6,8)
Primaria o EGB completa	1,413 (32,1)
Secundaria completa (BUP/COU/FP)	1,199 (27,2)
Universitarios completos	641 (14,5)
No consta	853 (19,4)
<b>PAÍS DE ORIGEN</b>	
España	3,018 (68,5)
Europa Occidental	136 (3,1)
Europa del Este y Rusia	89 (2)
África Sub-Sahariana	311 (7,1)
Norte de África	67 (1,5)
Latinoamérica	738 (16,7)
América del Norte	14 (0,3)
Asia	10 (0,2)
Oceanía	4 (0,1)
No consta	20 (0,5)
<b>ESTADIO CDC AL INGRESO:</b>	
P (Primoinfección)	127 (2,9)
A (Asintomático)	3,079 (69,9)
B (Síntomas no definitivos de SIDA)	506 (11,5)
C (Enfermedad Sida)	671 (15,2)
Desconocido	24 (0,5)
<b>VHC</b>	
Resultado Positivo	839
Resultado Negativo	3,017
Resultado desconocido	551
<b>TOTAL</b>	4,407 (100)

Tabla 17: Casos por sexo, edad, vía de transmisión, nivel de estudios, origen y estadio CDC.

Los parámetros inmunoviroológicos analizados en los pacientes al momento de entrar en la cohorte mostraron un recuento medio de linfocitos CD4 de 380 células/mm<sup>3</sup> y una carga viral media de 172,902 copias/mm<sup>3</sup> (ver tabla 18).

<b>NUMERO DE CD4 AL INGRESO</b>	n= 4,289
Media	380
Desviación típica	306
Percentil 25	150
Mediana	331
Percentil 75	539
<b>CARGA VIRAL AL INGRESO</b>	n= 4,264
Media	172,902
Desviación típica	601,101
Percentil 25	9,309
Mediana	43,610
Percentil 75	135,000

Tabla 18: Media, desviación típica, mediana y percentiles 25 y 75 del recuento de linfocitos CD4 y de carga viral al ingreso en la CoRIS.

En el gráfico 1 se agrupan los pacientes por cifras de linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> en el momento de ingresar a la cohorte. Un 51% presentaba menos de 350 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> (30% menos de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> y 21% entre 250-350 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>).

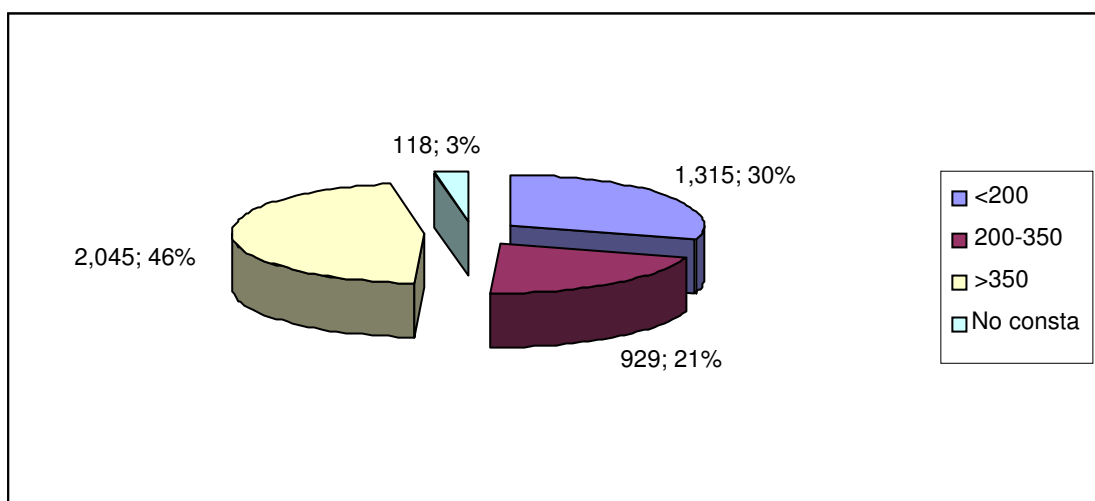


Gráfico 1: Distribución de pacientes según linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> expresado en número total y porcentaje por rangos (<200/mm<sup>3</sup>, 200-350/mm<sup>3</sup> y >350/mm<sup>3</sup>).

En el gráfico 2 se agrupan los pacientes según el logaritmo de la carga viral del VIH en el momento de ser incluidos en la CoRIS. El 72% tenía una carga viral del VIH superior a 4  $\log_{10}$  y el 25% menor a 4  $\log_{10}$  copias/ $\text{mm}^3$ .

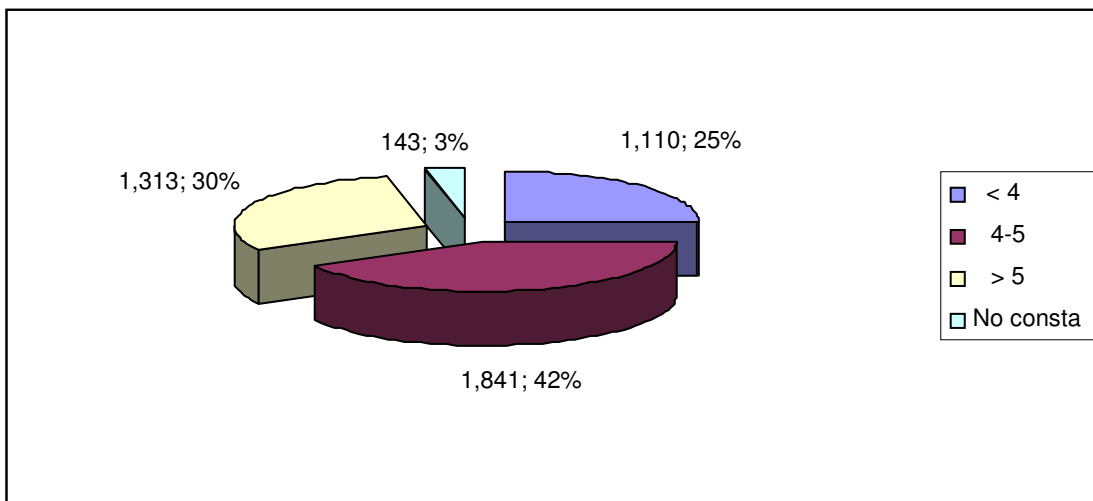


Gráfico 2: Grupos de pacientes por logaritmo de carga viral del VIH expresado en número total y porcentaje según rangos (< 4  $\log_{10}$ , 4-5  $\log_{10}$ , > 5  $\log_{10}$  copias/ $\text{mm}^3$ ).

Entre enero de 2004 y noviembre de 2008, 840 pacientes presentaron al menos una enfermedad definitoria de Sida (gráfico 3 y tabla 19). Entre estas enfermedades, las más frecuentemente diagnosticadas fueron tuberculosis en el 31,6% (pulmonar 16,8% y extrapulmonar o diseminada 14,8%), neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en el 27,9%, candidiasis esofágica en el 15,7% y sarcoma de Kaposi en el 10,7%.

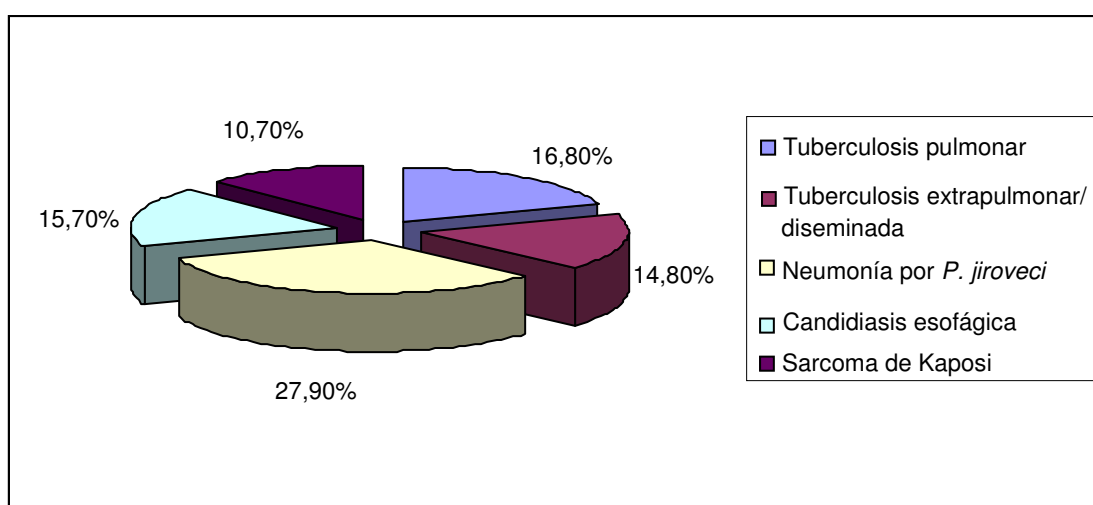


Gráfico 3: Principales enfermedades definitorias de Sida en los pacientes de la cohorte.

<b>ENFERMEDADES INDICATIVAS DE SIDA</b>	<b>(n, %)</b>
Candidiasis esofágica	132 (15,7)
Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar	1 (0,1)
Criptococosis extrapulmonar	31 (3,7)
Herpes simple mucocutáneo crónico	6 (0,7)
Herpes simple bronquial, pulmonar o esofágico	8 (1,0)
Cristosporidiasis con diarrea<1 mes	11 (1,3)
Histoplasmosis diseminada	6 (0,7)
Isosporidiasis con diarrea	5 (0,6)
Enfermedad por citomegalovirus	33 (3,9)
Retinitis por citomegalovirus	16 (1,9)
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	234 (27,9)
Toxoplasmosis cerebral	51 (6,1)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	31 (3,7)
Complejo <i>M. Avium</i> o <i>M. Kansaii</i>	16 (1,9)
Tuberculosis extrapulmonar o diseminada	124 (14,8)
Mycobacterium de otras especies, extrapulmonar	5 (0,6)
Septicemia por salmonella	6 (0,7)
Neumonitis intersticial linfoide	3 (0,4)
Múltiples infecciones bacterianas recurrentes	3 (0,4)
Sarcoma de Kaposi	90 (10,7)
Linfoma primario de cerebro	15 (1,8)
Linfoma no-Hogdkin	35 (4,2)
Encefalopatía por VIH	28 (3,3)
Síndrome caquéctico por VIH	70 (8,3)
Tuberculosis pulmonar	141 (16,8)
Neumonía bacteriana recurrente	27 (3,2)
Cáncer invasivo de cuello uterino	4 (0,5)
<b>TOTAL PACIENTES</b>	<b>840 (100)</b>
<b>Un paciente puede tener más de una enfermedad</b>	

Tabla 19: Enfermedades definatorias de Sida.

Durante el tiempo del seguimiento en la cohorte un 63,5% de los pacientes iniciaron tratamiento antirretroviral. En este mismo período de tiempo se registraron 121 fallecimientos. Entre las causas de defunción 40 (33%) se debieron a infecciones asociadas o no a Sida, 30 (24,8%) a neoplasias asociadas o no a Sida, 16 (23%) a hepatitis crónica, 28 (23%) a otros motivos y no se supo en 7 (6%) individuos. Un 34,7% del total de las defunciones se asoció al Sida (tabla 20).

<b>MUERTE</b>	<b>(n, %)</b>
Sí	121 (2,7)
No	4,286 (97,3)
<b>CAUSA DE MUERTE</b>	<b>21 (17,4)</b>
Sida - Infeccioso	17 (14)
Sida - Tumoral	4 (3,3)
No Sida – Infeccioso	19 (15,7)
No Sida – Tumoral	13 (10,7)
No Sida – Hepático	16 (13,2)
No Sida- Otros	24 (19,8)
No consta	7 (5,8)
<b>TOTAL MUERTES</b>	<b>121 (100)</b>

Tabla 20: Número y causas de muerte de los pacientes.

## 2. Nivel de adecuación a lo recomendado por las guías españolas (PNS/GESIDA) respecto al momento idóneo para iniciar el tratamiento antirretroviral

Para la descripción de este apartado se consideran 4,216 de los 4,407 pacientes incluidos en CoRIS tras la eliminación de 191 casos que no contenían información sobre tratamiento antirretroviral.

De los 4,216 pacientes, 2,467 (58,5%) tenían y 1,749 (41,5%) no tenían indicación de tratamiento antirretroviral. Entre los que cumplían indicación de tratamiento se descartaron 150 casos con menos de 1 mes de seguimiento. De los 2,317 resultantes, 2,121 (91,5%) iniciaron tratamiento y 196 (8,5%) no lo hicieron. Entre los que no tenían indicación de tratamiento éste se inició en 559 (32%) y no se inició en 1,190 (68%) (Figura 4).

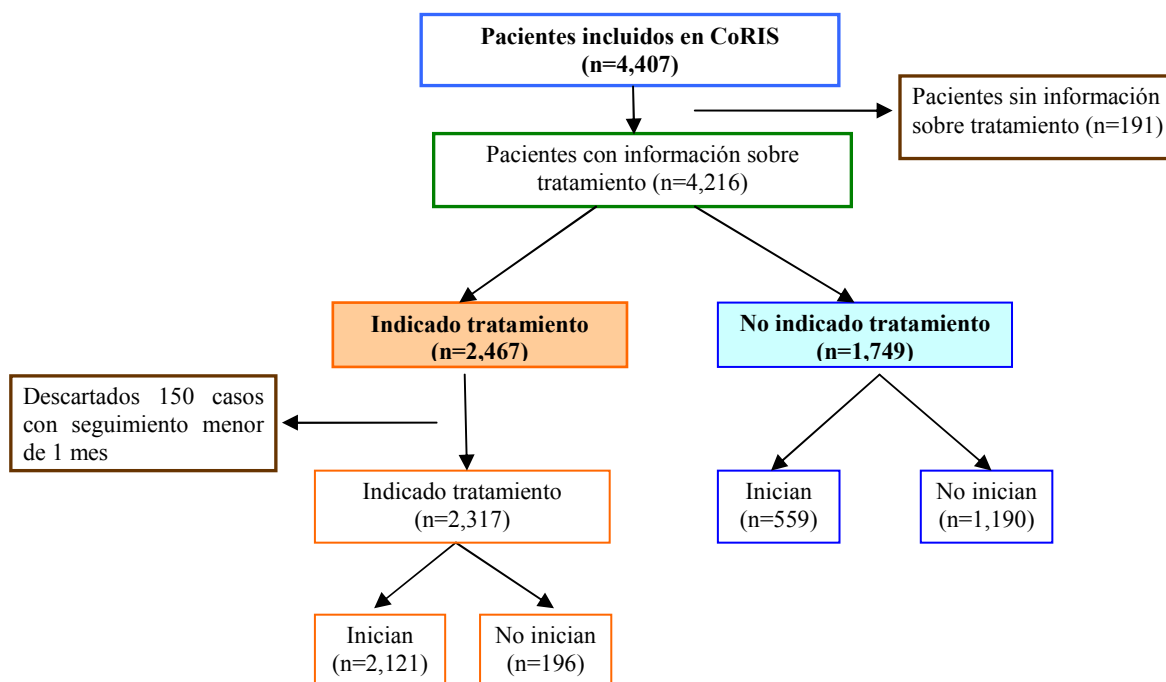


Figura 4: Distribución de pacientes según indicación de tratamiento e inicio o no del mismo.

Desde otro punto de vista, de los 4,216 pacientes con información de tratamiento antirretroviral, un total de 2,680 iniciaron tratamiento (63,5%). De estos 2,680 pacientes que iniciaron tratamiento, 2,121 (79,1%) lo iniciaron cumpliendo y 559 (20,9%) sin cumplir indicación (gráfico 4).

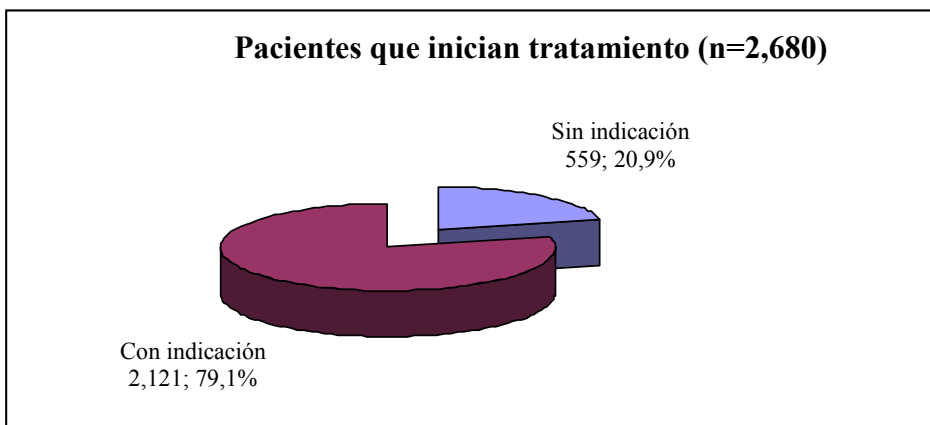


Gráfico 4: Distribución de pacientes tratados según indicación de tratamiento.

## 2.1 Factores asociados a no iniciar tratamiento antirretroviral en aquellos pacientes que lo tienen indicado

Entre los 2,317 pacientes con indicación de terapia antirretroviral, 196 (8,5%) no comenzaron tratamiento (gráfico 5). En estos individuos se estudiaron los factores asociados a dicha situación. Las variables estudiadas fueron sexo, edad a la indicación de tratamiento, categoría de transmisión de la infección por VIH, país de origen, nivel de estudios y tipo de hospital (tabla 21).

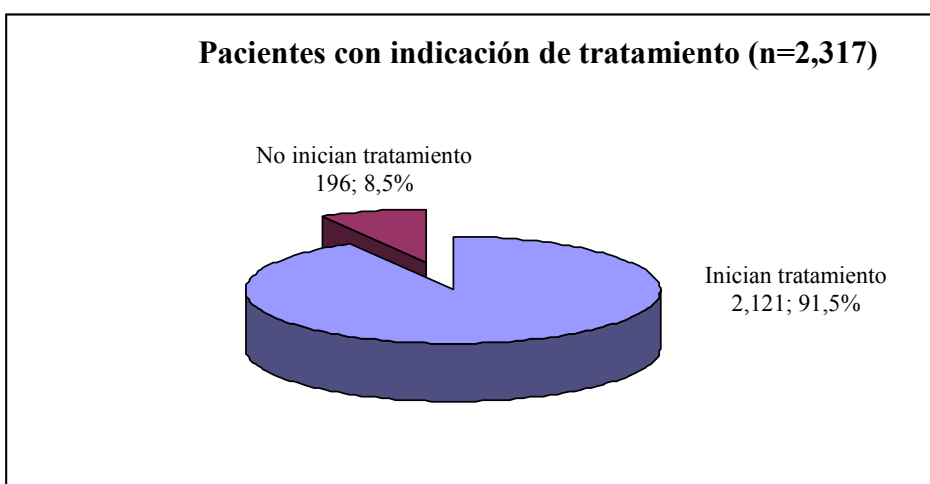


Gráfico 5: Distribución de pacientes con indicación de tratamiento según inicio o no del mismo.

El estudio bivariante de los factores asociados a no iniciar tratamiento mostró diferencias significativas respecto a edad, categoría de transmisión de la infección por VIH y tipo de hospital (tabla 21).

<b>VARIABLE</b>	<b>(n, %)</b>	<b>p</b>	<b>n TOTAL</b>
<b>SEXO</b>			
Hombre	154 (8,4)	NS	1,828
Mujer	42 (8,6)		489
<b>EDAD A LA INDICACIÓN DE TRATAMIENTO</b>			
Hasta 30	56 (10,8)	0,039	519
31-40	83 (8,9)		929
41-50	41 (7)		587
Más de 50	16 (5,7)		282
<b>CATEGORÍA DE TRANSMISIÓN</b>			
Usuario de drogas vía parenteral	52 (12,5)	0,006	417
Hombres homo/bisexuales	76 (8,9)		854
Heterosexuales de riesgo	63 (6,8)		933
Otros	4 (6,7)		60
No sabe / No consta	1 (1,9)		53
<b>PAÍS DE ORIGEN</b>			
España	144 (8,9)	NS	1,618
Resto	51 (7,4)		690
No consta	1 (11,1)		9
<b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>			
Sin estudios	10 (6)	NS	168
Primaria o EGB completa	70 (8,9)		783
Secundaria completa	44 (7,3)		600
Universitarios completos	24 (8)		300
No consta	48 (10,3)		466
<b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>			
Sin estudios / Primarios	80 (8,4)	NS	951
Secundarios/ Universitarios	68 (7,6)		900
No consta	48 (10,3)		466
<b>TIPO HOSPITAL</b>			
Menos 500 camas	49 (13)	0,001	377
501-1,000 camas	55 (6,7)		816
Más de 1,000 camas	92 (8,2)		1,124
<b>TOTAL</b>	196 (8,5)		2,317

Tabla 21: Estudio bivariante de factores asociados a no iniciar tratamiento antirretroviral.

El estudio multivariante solamente evidenció diferencias significativas según el rango de edad y categoría de transmisión de la infección por VIH (tabla 22). Los pacientes menores de



30 años (OR 1,84, IC95% 1,02-3,34) y los usuarios de drogas por vía parenteral (OR 1,90, IC95% 1,30-2,77) no iniciaron tratamiento antirretroviral con mayor frecuencia.

VARIABLE	OR	p	IC 95%
<b>EDAD AL INICIO DE TRATAMIENTO (REFERENCIA &gt;50 AÑOS)</b>			
Hasta 30 años	1,84	0,043	1,02-3,34
31-40 años	1,42	0,25	0,77-2,63
41-50 años	1,07	0,80	0,60-1,90
<b>VÍA DE TRANSMISIÓN (REFERENCIA HETEROSEXUAL)</b>			
UDVP	1,90	0,001	1,30-2,77
Homosexual	1,25	0,31	0,80-1,94
Otros	0,93	0,91	0,30-2,85
No sabe/No contesta	0,25	0,19	0,03-2,02
<b>TIPO DE HOSPITAL (REFERENCIA &gt;1000 CAMAS)</b>			
Menos de 500 camas	1,60	0,16	0,82-3,11
500-1,000 camas	0,81	0,36	0,53-1,25

Tabla 22: Estudio multivariante de factores asociados a no iniciar tratamiento antirretroviral.

## 2.2 Factores asociados a iniciar tratamiento antirretroviral en aquellos pacientes que no lo tienen indicado

De los 1,749 pacientes sin indicación de tratamiento antirretroviral éste se inició en un 32% (gráfico 6), en el que se estudiaron los factores asociados a esta situación. Las variables empleadas fueron sexo, edad en el momento de inclusión en la cohorte, categoría de transmisión de la infección por VIH, país de origen, nivel de estudios y tipo de hospital (tabla 23).

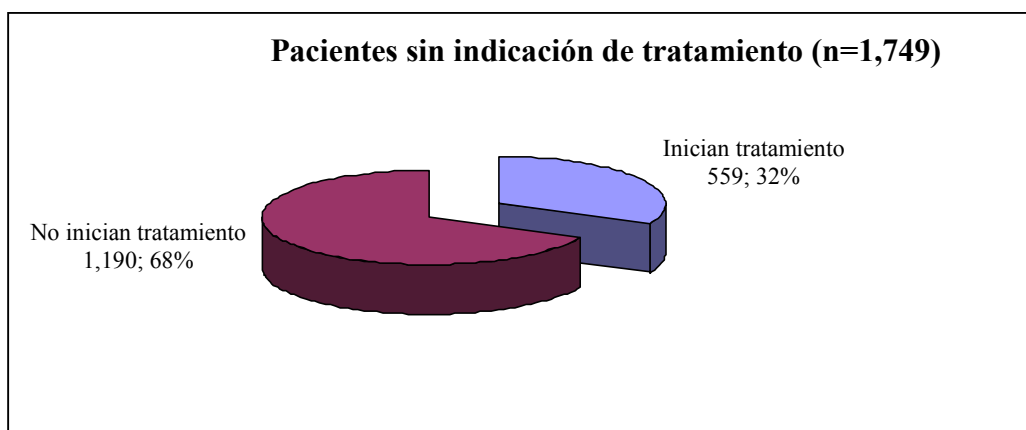


Gráfico 6: Distribución de pacientes sin indicación de tratamiento según inicio o no del mismo.

Tanto en el estudio bivalente como multivariante de los factores asociados a iniciar tratamiento antirretroviral sin indicación, se identificaron diferencias significativas respecto a sexo, edad, categoría de transmisión de la infección por VIH, país de origen y tipo de hospital (tablas 23 y 24). Las mujeres (OR 2,16, IC95% 1,42-3,16), los individuos mayores de 50 años (OR 1,89, IC95% 1,18-3,05), los de origen no español (OR 1,31, IC95% 1,06-1,60) y los asistidos en hospitales de menos de 500 camas (OR 2,05, IC95% 1,02-4,12) iniciaron tratamiento cuando no estaba indicado en mayor proporción.

VARIABLE	(n, %)	p	n TOTAL
<b>SEXO</b>			
Hombre	355 (27,8)	0,000	1,279
Mujer	204 (43,4)		470
<b>EDAD A LA INDICACIÓN DE TRATAMIENTO</b>			
Hasta 30	223 (32,6)	0,042	684
31-40	212 (30,8)		688
41-50	82 (29,1)		282
Más de 50	42 (44,2)		95
<b>CATEGORÍA DE TRANSMISIÓN</b>			
Usuario de drogas vía parenteral	75 (29,1)	0,005	258
Hombres homo/bisexuales	227 (28,8)		787
Heterosexuales de riesgo	243 (37,3)		652
Otros	7 (36,8)		19
No sabe / No consta	7 (21,2)		33
<b>PAÍS DE ORIGEN</b>			
España	353 (29,5)	0,001	1,198
Resto	203 (37,5)		540
No consta	3 (27,3)		11
<b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>			
Sin estudios	40 (34,2)	NS	117
Primaria o EGB completa	176 (34,5)		510
Secundaria completa	159 (32,1)		495
Universitarios completos	94 (32,9)		286
No consta	90 (26,4)		341
<b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>			
Sin estudios / Primarios	216 (34,4)	NS	627
Secundarios/ Universitarios	253 (32,4)		781
No consta	90 (26,4)		341
<b>TIPO HOSPITAL</b>			
Menos 500 camas	131 (42,7)	0,000	307
501-1,000 camas	212 (33)		643
Más de 1,000 camas	216 (27)		799
<b>TOTAL</b>	559		1,749

Tabla 23: Estudio bivalente de factores asociados iniciar tratamiento antirretroviral cuando no está indicado.

<b>VARIABLE</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>
<b>SEXO (REFERENCIA HOMBRE)</b>			
Mujer	2,12	0,00	1,42-3,16
<b>EDAD A INCLUSIÓN (REFERENCIA HASTA 30 AÑOS)</b>			
31-40 años	0,97	0,84	0,76-1,24
41-50 años	0,92	0,59	0,68-1,23
Más de 50 años	1,89	0,008	1,,18-3,05
<b>VÍA DE TRANSMISIÓN (REFERENCIA HOMOSEXUAL)</b>			
UDVP	0,87	0,45	0,62-1,23
Heterosexual	0,85	0,17	0,67-1,07
Otros	1,09	0,84	0,43-2,76
No sabe/No contesta	0,45	0,017	0,24-0,86
<b>PAÍS DE ORIGEN (REFERENCIA ESPAÑA)</b>			
No España	1,31	0,01	1,06-1,60
No consta	1,27	0,77	0,24-6,78
<b>TIPO DE HOSPITAL (REFERENCIA &gt;1,000 CAMAS)</b>			
Menos de 500 camas	2,05	0,04	1,02-4,12
500-1,000 camas	1,37	0,15	0,88-2,12

Tabla 24: Estudio multivariante de factores asociados a iniciar tratamiento antirretroviral sin estar indicado.

### 3. Nivel de adecuación a lo recomendado por las guías españolas (PNS/GESIDA) respecto a las combinaciones de fármacos antirretrovirales preferidas para iniciar el tratamiento

De los 4,407 pacientes en la CoRIS se dispone de información sobre tratamiento de 4,216 casos. Entre estos, 2,680 iniciaron tratamiento antirretroviral en los 5 diferentes periodos establecidos para el presente estudio según la recomendación de PNS/GESIDA vigente (tabla 25).

<b>Periodos según guía clínica vigente.</b>	<b>(n, %)</b>
1-Enero 04-Octubre 04	325 (12,1)
2-Noviembre 04-Diciembre 06	1,237 (46,2)
3-Enero 07-Enero 08	697 (26)
4-Febrero 08-Septiembre 08	392 (14,6)
2-Octubre 08-Noviembre 08	29 (1,1)
<b>Total</b>	<b>2,680 (100)</b>

Tabla 25: Pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral por periodo establecido.

De los 2,680 pacientes que iniciaron tratamiento el 72,8% lo hizo con una pauta recomendada, el 16,5% lo hizo con una pauta no recomendada, el 8% con una pauta adelantada y un 2,7% con una pauta no evaluable (gráfico 7).

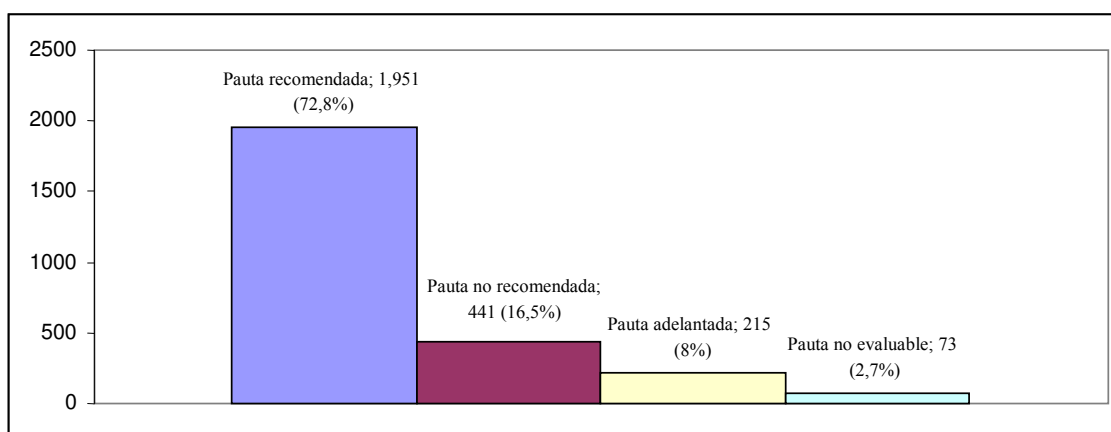


Gráfico 7: Distribución de pacientes según tipo de pauta de tratamiento.

### 3.1 Factores asociados a iniciar tratamiento antirretroviral con una pauta no recomendada

De los 2,680 pacientes que iniciaron tratamiento, 441 (16,5%) lo hicieron con una pauta no recomendada. Los factores asociados a esta situación estudiados fueron sexo, edad al inicio del tratamiento, categoría de transmisión de la infección por VIH, país de origen, nivel de estudios, recuento de linfocitos CD4 antes del tratamiento, carga viral antes del tratamiento, tipo de hospital, Sida previo y periodo de tratamiento (tabla 26). En este estudio las pautas adelantadas se incluyeron dentro de las pautas recomendadas.

En el estudio bivariante se observaron diferencias significativas respecto a sexo, edad, categoría de transmisión de la infección por VIH, país de origen, nivel de estudios, recuento de linfocitos CD4 antes del tratamiento, carga viral previa al tratamiento y tipo de hospital (tabla 26).

En el estudio multivariante solamente mantuvieron diferencias significativas el sexo, la edad, recuento de linfocitos CD4 antes del tratamiento y tipo de hospital (tabla 27). Las mujeres (OR 1,81, IC95% 1,27-2,59), los menores de 30 años (OR 1,59, IC95% 1,16-2,18), los pacientes con recuento de linfocitos CD4 superior a 350 células/mm<sup>3</sup> (OR 2,13, IC95% 1,55-2,93) y los pacientes asistidos en hospitales con un número de camas entre 501 y 1,000 camas (OR 1,96, IC95% 1,22-3,14) recibieron con mayor frecuencia una pauta de tratamiento antirretroviral no recomendada.

<b>VARIABLE</b>	<b>(n, %)</b>	<b>p</b>	<b>n TOTAL</b>
<b>SEXO</b>			
Hombre	278 (14)	0,000	1,980
Mujer	163 (26)		627
<b>EDAD AL INICIO DEL TRATAMIENTO</b>			
Hasta 30	132 (21,1)	0,002	626
31-40	178 (17,2)		1,032
41-50	91 (14,3)		636
Más de 50	40 (12,8)		313
<b>CATEGORÍA DE TRANSMISIÓN</b>			
Usuario de drogas vía parenteral	79 (18,4)	0,002	430
Hombres homo/bisexuales	133 (13,6)		976
Heterosexuales de riesgo	213 (19,7)		1,080
Otros	11 (17,5)		63
No sabe / No consta	5 (8,6)		58
<b>PAÍS DE ORIGEN</b>			
España	279 (15,7)	0,011	1,776
Resto	162 (19,8)		820
No consta	0 (0)		11
<b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>			
Sin estudios	48 (24,4)	0,001	197
Primaria o EGB completa	157 (18)		874
Secundaria completa	99 (14,3)		692
Universitarios completos	47 (12,9)		363
No consta	90 (18,7)		481
<b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>			
Sin estudios / Primarios	205 (19,1)	0,001	1,071
Secundarios/ Universitarios	146 (13,6)		1,055
No consta	90 (18,7)		481
<b>CD4 ANTES DE TRATAMIENTO (CEL/MM<sup>3</sup>)</b>			
<200	162 (14)	0,000	1,154
200-350	140 (17,2)		813
> 350	90 (29,4)		306
No consta	49 (14,7)		334
<b>LOG. CARGA VIRAL ANTES TRATAMIENTO</b>			
<4	79 (25,7)	0,000	307
4-5	146 (16,2)		904
>5	164 (16,4)		998
>5	52 (13,1)		398
No consta			
<b>TIPO DE HOSPITAL</b>			
Menos de 500 camas	76 (17,1)	0,000	444
501-1,000 camas	203 (21,6)		940
Más de 1,000 camas	162 (13,2)		1,223
<b>SIDA PREVIO AL TRATAMIENTO</b>			
Sí	95 (15,2)	NS	627
No	346 (17,5)		1,980
<b>PERIODO</b>			
Enero 04-Octubre 04	49 (15,6)	NS	315
Noviembre 04-Diciembre 06	203 (17,1)		1,188
Enero 07-Enero 08	103 (15)		687
Febrero 08-Septiembre 08	81 (20,9)		388
Octubre 08-Noviembre 08	5 (17,2)		29
<b>TOTAL</b>	441 (16,9)		2,607

Tabla 26: Estudio bivariante de factores asociados iniciar tratamiento antirretroviral con una pauta no recomendada.

<b>VARIABLE</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>
<b>SEXO (REFERENCIA HOMBRE)</b>			
Mujer	1,81	0,001	1,27-2,59
<b>EDAD AL INICIO DEL TRATAMIENTO (REFERENCIA MÁS DE 50 AÑOS)</b>			
Hasta 30 años	1,59	0,004	1,16-2,18
31-40 años	1,31	0,07	0,97-1,78
41-50 años	1,11	0,47	0,82-1,52
<b>RECuento DE LINFOCITOS CD4 PREVIO AL TRATAMIENTO (REFERENCIA &lt;200 CEL/MM<sup>3</sup>)</b>			
200-350	1,20	0,23	0,88-1,64
>350	2,13	0,00	1,55-2,93
No consta	1,43	0,23	0,78-2,61
<b>TIPO DE HOSPITAL (REFERENCIA &gt;1,000 CAMAS)</b>			
Menos de 500 camas	1,32	0,39	0,69-2,54
500-1,000 camas	1,96	0,005	1,22-3,14

Tabla 27: Estudio multivariante de factores asociados a inicio de tratamiento antirretroviral con una pauta no recomendada.

#### 4. Evolución en términos inmunoviroológicos y clínicos de los pacientes que se adecuaron y no se adecuaron a lo recomendado por las guías españolas (PNS/GESIDA)

La respuesta inmunoviroológica se valoró como el incremento de 50 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> en sangre y carga viral del VIH indetectable en plasma a los 6 meses y al año de tratamiento. De los 2,680 pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral el número de casos con información sobre recuento de linfocitos CD4 y carga viral a los 6 meses y al año se expone en la figura 5.

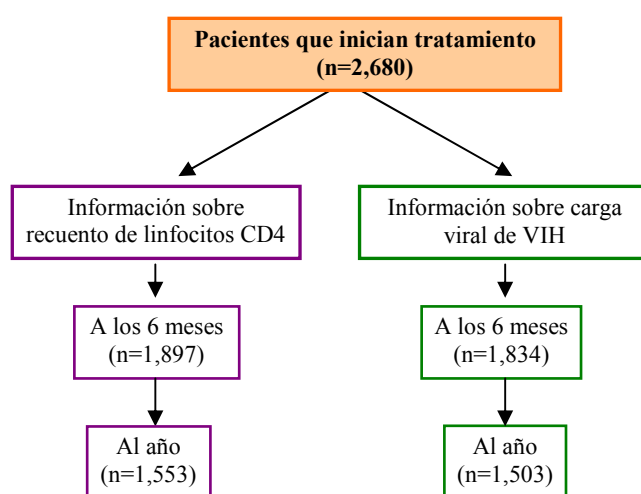


Figura 5: Número de pacientes con datos inmunoviroológicos a los 6 meses y al año.

Las variables de adecuación y no adecuación analizadas fueron tipo de pauta antirretroviral (se estudió la inclusión de las pautas adelantadas dentro de las recomendadas y dentro de las no recomendadas) e indicación y momento de inicio del tratamiento. Adicionalmente se estudió la evolución inmunoviroológica según el tipo de hospital (tabla 28).

El estudio bivariante de cada uno de estos factores no identificó diferencias significativas (tablas 28-31).



VARIABLE	(n, %)	p	n TOTAL
<b>TIPO HOSPITAL</b>			
Menos 500 camas	223 (65,2)	NS	342
501-1,000 camas	466 (69,3)		672
Más de 1,000 camas	626 (70,9)		883
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO (adelantadas incluidas en no recomendadas)</b>			
No Recomendada	316 (68,4)	NS	462
Sí Recomendada	959 (69,8)		1,374
No evaluable	40 (65,6)		61
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO (adelantadas incluidas en recomendadas)</b>			
No Recomendada	206 (68,4)	NS	301
Sí Recomendada	1,069 (69,6)		1,535
No evaluable	40 (65,6)		61
<b>INDICACIÓN DE TRATAMIENTO</b>			
Indicado y tratado en el primer mes	584 (70,8)	NS	825
Indicado y tratado después del primer mes	504 (68,9)		732
No indicado y tratado	227 (66,8)		340
<b>TOTAL</b>	1,315 (69,3)		1,897

Tabla 28: Pacientes con incremento de 50 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> a los 6 meses.

VARIABLE	(n, %)	p	n TOTAL
<b>TIPO HOSPITAL</b>			
Menos 500 camas	173 (58,4)	NS	296
501-1,000 camas	365 (63,7)		573
Más de 1,000 camas	421 (61,5)		684
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO (adelantadas incluidas en no recomendadas)</b>			
No Recomendada	237 (61,9)	NS	383
Sí Recomendada	690 (61,9)		1,114
No evaluable	32 (57,1)		56
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO (adelantadas incluidas en recomendadas)</b>			
No Recomendada	147 (61,0)	NS	241
Sí Recomendada	780 (62,1)		1,256
No evaluable	32 (57,1)		56
<b>INDICACIÓN DE TRATAMIENTO</b>			
Indicado y tratado en el primer mes	428 (60,9)	NS	703
Indicado y tratado después del primer mes	375 (64,3)		583
No indicado y tratado	156 (58,4)		267
<b>TOTAL</b>	959 (61,8)		1,553

Tabla 29: Pacientes con incremento de 50 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> al año.

VARIABLE	(n, %)	p	n TOTAL
<b>TIPO HOSPITAL</b>			
Menos 500 camas	205 (60,3)	NS	340
501-1,000 camas	393 (60,8)		646
Más de 1,000 camas	551 (65,0)		848
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO (adelantadas incluidas en no recomendadas)</b>			
No Recomendada	271 (60,1)	NS	451
Sí Recomendada	839 (63,4)		1,323
No evaluable	39 (65,0)		60
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO (adelantadas incluidas en recomendadas)</b>			
No Recomendada	180 (60,6)	NS	297
Sí Recomendada	930 (63,0)		1,477
No evaluable	39 (65,0)		60
<b>INDICACIÓN DE TRATAMIENTO</b>			
Indicado y tratado en el primer mes	496 (61,5)	NS	807
Indicado y tratado después del primer mes	440 (62,5)		704
No indicado y tratado	213 (65,9)		323
<b>TOTAL</b>	1,149 (62,6)		1,834

Tabla 30: Pacientes con respuesta virológica a los 6 meses.

VARIABLE	(n, %)	p	n TOTAL
<b>TIPO HOSPITAL</b>			
Menos 500 camas	183 (61,8)	NS	296
501-1,000 camas	366 (66,5)		550
Más de 1,000 camas	435 (66,2)		657
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO (adelantadas incluidas en no recomendadas)</b>			
No Recomendada	238 (64,5)	NS	369
Sí Recomendada	718 (66,6)		1,078
No evaluable	28 (50,0)		56
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO (adelantadas incluidas en recomendadas)</b>			
No Recomendada	152 (64,7)	NS	235
Sí Recomendada	804 (66,3)		1,212
No evaluable	28 (50,0)		56
<b>INDICACIÓN DE TRATAMIENTO</b>			
Indicado y tratado en el primer mes	467 (67,7)	NS	690
Indicado y tratado después del primer mes	364 (65)		560
No indicado y tratado	153 (60,5)		253
<b>TOTAL</b>	984 (65,5)		1,503

Tabla 31: Pacientes con respuesta virológica al año.

La respuesta al tratamiento en términos clínicos se valoró en base a mortalidad postratamiento y en progresión a Sida y/o muerte.

Para valorar mortalidad postratamiento, de los 2,680 pacientes que iniciaron tratamiento se tuvieron en cuenta 2,483 a los que se realizó seguimiento. Las variables de adecuación y no adecuación analizadas fueron tipo de pauta antirretroviral (se estudió la inclusión de las pautas

adelantadas dentro de las recomendadas y dentro de las no recomendadas) e indicación y momento de inicio del tratamiento (iniciado en el primer mes, después del primer mes o iniciado sin indicación) (tabla 32).

Tanto el estudio bivariante (tabla 32) como el multivariante (tabla 33) evidenciaron diferencias significativas en indicación de tratamiento. Los pacientes tratados sin indicación de tratamiento presentaron una reducción del riesgo de mortalidad del 54%. (HR 0,46, IC95% 0,24-0,87).

VARIABLE	(n, %)	p	n TOTAL
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO</b>			
<b>(adelantadas incluidas en no recomendadas)</b>			
No Recomendada	27 (4,4)	NS	614
Sí Recomendada	59 (3,3)		1,798
No evaluable	2 (2,8)		71
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO</b>			
<b>(adelantadas incluidas en recomendadas)</b>			
No Recomendada	19 (4,6)	NS	413
Sí Recomendada	67 (3,4)		1,999
No evaluable	2 (2,8)		71
<b>INDICACIÓN DE TRATAMIENTO</b>			
Indicado y tratado en el primer mes	41 (4,1)	0,042	1,000
Indicado y tratado después del primer mes	38 (3,9)		963
No indicado y tratado	9 (1,7)		520
<b>TOTAL</b>	88 (3,5)		2,483

Tabla 32: Número de muertes según pauta e indicación de tratamiento.

VARIABLE	HR	p	IC 95%
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO CON ADELANTADAS INCLUIDAS EN NO RECOMENDADAS (REFERENCIA SÍ RECOMENDADA)</b>			
No recomendada	1,32	0,20	0,85-2,04
No evaluable	0,70	0,66	0,14-3,35
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO CON ADELANTADAS INCLUIDAS EN RECOMENDADAS (REFERENCIA SÍ RECOMENDADA)</b>			
No recomendada	1,46	0,07	0,96-2,21
No evaluable	0,70	0,64	0,15-3,19
<b>INDICACIÓN DE TRATAMIENTO (REFERENCIA TRATADO EN PRIMER MES)</b>			
Indicado y tratado después del primer mes	1,03	0,91	0,61-1,74
No indicado y tratado	0,46	0,017	0,24-0,87

Tabla 33: Estudio multivariante de mortalidad según pauta e indicación de tratamiento.

Para valorar progresión a Sida y/o muerte, de los 2,035 pacientes que iniciaron tratamiento sin diagnóstico de Sida se tuvieron en cuenta 1,879 a los que se realizó seguimiento. Las variables analizadas fueron las mismas que en el estudio de mortalidad.

El estudio bivariante (tabla 34) y el multivariante (tabla 35) reconocieron diferencias significativas en indicación de tratamiento. Los pacientes tratados sin indicación de tratamiento y los tratados un mes después de cumplir la indicación presentaron un riesgo menor de progresión a Sida y muerte del 74% y 43% respectivamente (HR 0,26, IC95% 0,15-0,46-HR 0,57, IC95% 0,42-0,77).

VARIABLE	(n, %)	p	n TOTAL
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO</b>			
<b>(adelantadas incluidas en no recomendadas)</b>			
No Recomendada	34 (7,1)	NS	478
Sí Recomendada	104 (7,7)		1,348
No evaluable	5 (9,4)		53
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO</b>			
<b>(adelantadas incluidas en recomendadas)</b>			
No Recomendada	22 (6,8)	NS	323
Sí Recomendada	116 (7,7)		1,503
No evaluable	5 (9,4)		53
<b>INDICACIÓN DE TRATAMIENTO</b>			
Indicado y tratado en el primer mes	86 (11,7)	0,000	734
Indicado y tratado después del primer mes	41 (6,6)		625
No indicado y tratado	16 (3,1)		520
<b>TOTAL</b>	143 (7,6)		1,879

Tabla 34: Progresión a Sida y/o muerte según pauta e indicación de tratamiento.

VARIABLE	HR	p	IC 95%
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO CON ADELANTADAS INCLUIDAS EN NO RECOMENDADAS (REFERENCIA SÍ RECOMENDADA)</b>			
No recomendada	0,90	0,53	0,65-1,25
No evaluable	0,99	0,99	0,26-3,80
<b>PAUTA DE TRATAMIENTO CON ADELANTADAS INCLUIDAS EN RECOMENDADAS (REFERENCIA SÍ RECOMENDADA)</b>			
No recomendada	0,91	0,61	0,63-1,30
No evaluable	1,00	0,98	0,26-3,83
<b>INDICACIÓN DE TRATAMIENTO (REFERENCIA TRATADO EN PRIMER MES)</b>			
Indicado y tratado después del primer mes	0,57	0,000	0,42-0,77
No indicado y tratado	0,26	0,000	0,15-0,46

Tabla 35: Estudio multivariante de progresión a Sida y/o muerte según pauta e indicación de tratamiento.

## V. Discusión



La terapia antirretroviral de gran actividad ha permitido en los países desarrollados mejorar de forma importante el pronóstico de los pacientes con infección por el VIH, reduciendo drásticamente la morbimortalidad y aumentando en ellos la supervivencia y la calidad de vida.<sup>108-110</sup> Esta situación ha hecho que la infección por VIH se asimile a otras infecciones de carácter crónico controlables. Por lo tanto, superadas las fases de elevada mortalidad previas al TARGA, la atención se ha centrado en el momento actual en optimizar el tratamiento minimizando sus efectos secundarios<sup>111;112</sup> y facilitando su cumplimiento terapéutico. Asimismo, se mantienen los esfuerzos buscando nuevos conocimientos y mecanismos para evitar fracasos en el tratamiento y para la erradicación de la infección por el VIH.<sup>113</sup>

Las guías clínicas sobre tratamiento antirretroviral han ido evolucionando conforme a la aparición de nuevas evidencias derivadas de ensayos clínicos y del uso masivo de diferentes fármacos a nivel poblacional. Además de lo mencionado sobre minimizar los efectos secundarios del tratamiento y de mejorar su cumplimiento al recomendarse determinadas pautas, se ha puesto mucho interés en establecer el momento adecuado para comenzar la terapia antirretroviral. A medida que los fármacos fueron evolucionando, con mejoría de la eficacia y disminución de la toxicidad, se pasó a iniciar el tratamiento de forma cada vez más precoz en la evolución de la enfermedad. Los resultados positivos de esta actitud se objetivaron en términos inmunoviroológicos y clínicos.<sup>114;115</sup> Esta medida también tiene interés en salud pública dado que posiblemente disminuyan las tasas de infección del VIH al ofrecer tratamiento a una mayor población en la que es esperable una reducción de la replicación viral. Esta tendencia al tratamiento cada vez más temprano en la evolución de la infección se refleja en las actualizaciones de las diferentes guías clínicas sobre tratamiento antirretroviral. En el presente, en pacientes asintomáticos con infección por VIH, se establecen puntos de corte de orden inmunoviroológico para iniciar o diferir el tratamiento aunque no se conoce con precisión el punto exacto en el cual los riesgos de los tratamientos actuales puedan superar sus beneficios. Un problema que impide iniciar el tratamiento precozmente es el retraso diagnóstico. A pesar de estar ampliamente difundidas las medidas de prevención y conductas de riesgo, un elevado porcentaje de los nuevos diagnósticos de VIH (prevalencia del 37,3% según estimaciones en España)<sup>116</sup> ocurren en un estadio avanzado de la enfermedad. Una solución para este inconveniente y que además ayudaría a conocer mejor la magnitud de la pandemia, sería adoptar masivamente la política recomendada por el CDC respecto a la realización universal de pruebas de detección del VIH.<sup>117</sup>

El uso de las guías clínicas para orientar la toma de decisiones médicas es una práctica común en el caso de muchas enfermedades.<sup>118</sup> Sin embargo, la publicación de una guía de práctica clínica no implica necesariamente su cumplimiento.<sup>119</sup> En España GESIDA y el PNS

actualizan periódicamente guías sobre el tratamiento de la infección por VIH en adultos, pero poco se sabe del grado de cumplimiento de las mismas y por lo tanto de su relevancia clínica. Solamente se encuentra disponible una publicación en este sentido, un artículo de Suárez-Lozano que comparó la adecuación a lo recomendado por las guías nacionales respecto al momento de inicio y la pauta utilizada con esa finalidad.<sup>105</sup> Lamentablemente, el estudio no realizó un seguimiento de los pacientes y por lo tanto no se pudo conocer las consecuencias de adoptar una u otra actitud. Fuera de España los trabajos publicados presentan una metodología y una situación socio-sanitaria heterogénea en periodos muy distintos lo que los hacen difícil de adaptar a la realidad española actual.

A continuación, intentando aportar un mayor conocimiento sobre el grado de adecuación a lo recomendado por las guías sobre tratamiento antirretroviral en España y su relevancia clínica, se discuten por apartados los resultados del presente trabajo.



## 1. Características de los pacientes con infección por VIH en España.

El grado de cumplimiento de las múltiples estrategias empleadas para el manejo y control de la infección por VIH está influenciado por diferentes factores de riesgo y por las características epidemiológicas de la población estudiada en cada región o país.<sup>120</sup> Esto, por lo tanto, repercutirá en la diversidad clínica, la evolución natural de la infección así como en las comorbilidades encontradas. Por estos motivos resulta importante abordar en primer lugar las implicaciones de las diferentes cualidades objetivadas en la cohorte analizada.

Un porcentaje destacado (31%) de los pacientes incluidos en la CoRIS entre el 1 de enero de 2004 al 30 de noviembre de 2008, provinieron de lugares diferentes a España. En varias publicaciones de otras fuentes nacionales entre los años 1988 al 2007<sup>121-133</sup> se observó una proporción creciente de inmigrantes entre las personas con infección por VIH en España. Al analizar esta proporción, debe tenerse en cuenta que se debe a una disminución del número de casos en españoles y a un aumento del flujo inmigratorio ya que el número de nuevos diagnósticos en inmigrantes no ha aumentado significativamente en los últimos años.<sup>134;135</sup> Por otro lado, aunque difícil de estimar, existe una parte de las infecciones por VIH en inmigrantes que son importadas y otras que son adquiridas en España, lo que tiene implicaciones prácticas diferentes al plantear medidas de prevención. Al igual que en otras cohortes,<sup>127-129</sup> en CoRIS el principal origen de los inmigrantes fue Latinoamérica seguido de África Subsahariana (16,7% y 7,1% respectivamente). La proporción de inmigrantes latinoamericanos es mayor que en otros países europeos. Esta circunstancia posiblemente esté en relación con menores dificultades de adaptación idiomática y cultural en España. Asimismo, podría contribuir el sistema sanitario universal y gratuito al que pueden acceder independientemente de su situación legal y administrativa. En la actualidad unos 50 países mantienen políticas discriminatorias y restrictivas respecto a los inmigrantes con infección por VIH. Por este motivo, muchas personas retrasan el momento del diagnóstico del VIH por miedo a las consecuencias negativas de éste. Los inmigrantes representan un grupo que merece especial atención, no sólo porque el Sida pueda representar un motivo más de discriminación sino por razones de salud pública. El ser un grupo sujeto a la marginación escapa a las estrategias de prevención y control de esta enfermedad.<sup>136</sup> Este hecho se ve reflejando por la proporción de casos de Sida en personas extranjeras sobre el total de casos en España que alcanzó el 26,5% en 2008.<sup>137</sup>

La mayor proporción de casos en hombres observada en CoRIS es similar a la objetivada en otros estudios de cohortes nacionales<sup>106;126-128</sup> y se ha mantenido desde la detección de los primeros casos de VIH en 1983 hasta la actualidad.<sup>138</sup> Sin embargo, estas

proporciones se igualan a nivel mundial (15,7 millones de casos en mujeres sobre el total de 31,3 millones) y se invierten en ciertos puntos de África Subsahariana como en Costa de Marfil donde la prevalencia de mujeres con infección por VIH (6,4%) supone más del doble que en hombres (2,9%).<sup>139</sup>

La principal vía de contagio de la infección por VIH en el periodo estudiado (2004-2008) fue la sexual en un 79,7% de los casos (42% por contactos homo/bisexuales y 37,7% heterosexuales) seguido en el 16,3% por el uso compartido de jeringuillas para la administración de drogas. Estos datos difieren con los de otras cohortes nacionales en otros periodos de tiempo, por ejemplo en la cohorte PISCIS entre los años 1998 y 2003<sup>126</sup> se objetivó, en el momento de la inclusión de los casos en la cohorte, un 43,9% de contagios en usuarios de drogas inyectadas, un 30,8% en heterosexuales y un 23% en homosexuales. En la cohorte VACH las infecciones por VIH diagnosticadas entre los años 2001 y 2002,<sup>106</sup> el contagio se produjo en un 41% por relaciones heterosexuales, en un 28% por relaciones homosexuales y en un 24% por consumo de drogas por vía parenteral. Estos datos ponen en relieve un cambio en el transcurso de los años de la frecuencia de las diferentes formas de transmisión de la infección por el VIH. Un estudio que valoró los cambios epidemiológicos de esta enfermedad durante los años 1983 y 2008 en la Comunidad de Madrid<sup>138</sup> confirma lo mencionado. Este trabajo mostró que los contagios en los primeros años se produjeron principalmente por uso compartido de jeringuillas en usuarios de drogas parenterales. En los años siguientes tuvo lugar un descenso progresivo de esta vía a expensas de un aumento de la vía sexual, con una progresión más rápida de la heterosexual mientras que la homosexual lo hizo de una forma más lenta.

La clasificación CDC al ingreso en la CoRIS fue C (Sida) en el 15,2% de los casos y el recuento de linfocitos CD4 <200 células/mm<sup>3</sup> en el 30%. Estos datos aportan una estimación de la magnitud del retraso diagnóstico dado que la mayoría de los casos habían sido diagnosticados de la infección por el VIH poco tiempo antes de ser incluidos en la cohorte. A pesar de observarse un aumento de la supervivencia en los pacientes con infección por el VIH tras la introducción del TARGA, no se han observado progresos en la implementación de medidas que consigan un diagnóstico precoz. En España, en diferentes estudios entre 1998 y 2006 con diversas definiciones y metodologías, se estimaron las cifras de diagnóstico tardío entre un 20-57% de los nuevos casos de infección por el VIH.<sup>140-142</sup> El retraso diagnóstico ocurre fundamentalmente en hombres mayores de 40 años con bajo nivel educativo que adquieren la infección frecuentemente por vía heterosexual o por uso compartido de jeringuillas para administración de drogas.<sup>116</sup> Esta situación es poco frecuente en mujeres después de los 30 años y puede estar en relación con la realización de pruebas rutinarias de diagnóstico del VIH en embarazadas. Los pacientes con retraso diagnóstico que inician tratamiento antirretroviral tienen

similares respuestas inmunológicas y virológicas pero presentan una mayor mortalidad comparados con los diagnosticados en fases tempranas.<sup>116</sup>

La detección precoz de la infección por VIH resulta crucial para el control y la prevención de la diseminación de la epidemia en la comunidad así como para aplicar medidas dirigidas a mejorar el pronóstico de los pacientes afectados.

Entre enero de 2004 y noviembre de 2008, 840 pacientes presentaron al menos una enfermedad definitoria de Sida. Entre estas enfermedades, las que se diagnosticaron con mayor frecuencia fueron tuberculosis en el 31,6% (pulmonar 16,8% y extrapulmonar o diseminada 14,8%), neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en el 27,9%, candidiasis esofágica en el 15,7% y sarcoma de Kaposi en el 10,7%. El TARGA ha modificado el espectro de complicaciones en pacientes bien tratados, con una disminución de las infecciones oportunistas pero con aparición de comorbilidades previamente infraestimadas debido a la corta supervivencia que presentaban estos pacientes. Las enfermedades emergentes en la era post TARGA son la leucoencefalopatía multifocal progresiva, cánceres definitorios y no definitorios de Sida, coinfecciones por virus B y C de la hepatitis, esteatosis hepática no alcohólica, demencia y deterioro cognitivo, desmineralización ósea, nefropatías, enfermedad cardiovascular y el síndrome de reconstitución inmune.<sup>143</sup> La tuberculosis sigue siendo prevalente en pacientes con infección por VIH representando el 32% de todas las enfermedades definitorias de Sida. Si bien la recuperación inmunológica tras el inicio de TARGA reduce la incidencia de tuberculosis, ésta se mantiene alta y siempre en una proporción mayor que en la población general.<sup>144</sup>

Durante los 4 años de seguimiento, entre los 4,407 participantes de CoRIS se registraron 121 fallecimientos (2,7%). Entre las causas de defunción 33% se debieron a infecciones asociadas (17,4%) o no (15,6%) a Sida, 24,8% a neoplasias asociadas (14%) o no (10,8%) a Sida, 13,2% a hepatitis crónicas y 23% a otros motivos. En el 6% de los fallecidos no se supo la causa de la muerte. Un 34,7% del total de las muertes se asociaron a Sida (infecciones, tumores u otros). Un estudio realizado en Navarra<sup>145</sup> mostró las diferentes causas de mortalidad en pacientes con infección por VIH por periodos de tres años entre 1985 al 2004. La tasa de mortalidad en este trabajo alcanzó su valor máximo en el periodo 1993-1996 con un valor de 83,1 defunciones por 1,000 personas/año (25% de los pacientes en seguimiento en ese periodo). De éstos el 68,3% fueron a causa del Sida. En los periodos 1997-2000 y 2001-2004, y en posible relación con la implementación del TARGA, se observó una marcada reducción de la mortalidad que llegó a ser un 62% menor. Esta tendencia se produjo principalmente por la disminución de las defunciones por Sida que descendieron un 79%. La muerte por enfermedades hepáticas aumentó de 1,6 muertes por 1,000 personas/año (2,7%) en el periodo 1989 a 1992 hasta un 6,6 por 1000 personas/año (20,9%) en el periodo 2001-2004 ocupando el

segundo lugar después del Sida. La tasa de mortalidad por adicción a drogas o sobredosis de drogas se redujo del 9,2 por 1,000 personas/año (15,3%) en el periodo 1989-1992 a 3,6 por 1,000 personas/año (11,3%) en 2001-2004. La tasa de mortalidad por cáncer, enfermedades cardiovasculares, suicidio y por otras causas han presentado oscilaciones pero sin tendencias definidas en el tiempo.

Las diferencias encontradas entre ambos estudios (Navarra 1985-2004 y CoRIS 2004-2008) vienen posiblemente dadas por la evolución de los tratamientos antirretrovirales y el mayor conocimiento sobre la infección por VIH y su manejo. Estos avances permitieron que los pacientes afectados por el VIH hayan aumentado notablemente su supervivencia a raíz de una disminución de la progresión a Sida y de las complicaciones asociadas a la enfermedad. En una publicación se estima que la supervivencia media de una persona joven diagnosticada de infección por VIH es de 35 años.<sup>146</sup> Los hallazgos en los últimos periodos del estudio de Navarra parecen repetirse en CoRIS en los años sucesivos, fundamentalmente la disminución de la mortalidad global y asociada al Sida y el aumento de las hepatopatías como causa de muerte. Si bien en el primer estudio no se destacó la importancia de las neoplasias como causa de mortalidad, sí lo hacen otros estudios en España y en otros países desarrollados.<sup>147;148</sup> En el presente, las principales causas de muerte en pacientes con infección por VIH se producen por eventos no relacionados al Sida, complicaciones hepáticas y cánceres no asociados al VIH con un incremento del riesgo por infecciones oportunistas y muerte por cualquier causa en individuos que interrumpen el tratamiento.<sup>149;150</sup>

En resumen, las mejoras conseguidas en el tratamiento y en el cuidado de los pacientes con infección por VIH han reducido la mortalidad y modificado sus causas en esta población. Las enfermedades prevalentes y de elevada mortalidad en la población general son cada vez más comunes entre los pacientes con infección por VIH. El aumento de la supervivencia conseguida con el tratamiento antirretroviral no debería despreciarse ignorando medidas de prevención, detección y tratamiento de enfermedades frecuentes tanto en pacientes VIH positivos como negativos. Tomando como ejemplo las enfermedades cardiovasculares, podría ser muy beneficioso el control de hábitos tóxicos y la reducción global de factores de riesgo vascular entre otros.

## 2. Nivel de adecuación a lo recomendado por las guías españolas (PNS/GESIDA) respecto al momento idóneo para iniciar el tratamiento antirretroviral

Existen pocos estudios que valoren el grado de adecuación a lo recomendado por las guías clínicas sobre el momento de iniciar tratamiento antirretroviral en pacientes naives. Asimismo, las definiciones, metodologías, expresión de resultados y los periodos estudiados son heterogéneos en las publicaciones referentes a este tema. Por este motivo, la comparación de datos resulta difícil.

De los 2,317 pacientes con indicación de tratamiento a lo largo del seguimiento según lo recomendado por las guías (descartados 150 pacientes con seguimiento menor a un mes), un 91,5% inició terapia antirretroviral y un 8,5% no lo hizo.

De los 2,680 pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral sobre el total de la cohorte, un 79,1% lo hizo siguiendo y un 20,9% sin seguir las recomendaciones sobre el momento oportuno para comenzar.

Las cifras de adecuación obtenidas en CoRIS en los pacientes que iniciaron tratamiento son menores a las obtenidas en un estudio de Suárez-Lozano utilizando una cohorte española.<sup>105;106</sup> Este trabajo valoró la información relativa al tratamiento antirretroviral y a la situación inmunoviológica en todos los pacientes VIH positivos naives que iniciaron terapia entre el 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2006. Dicha información permitió clasificar los casos según rangos de linfocitos CD4 y comparar si cumplían los criterios de inicio de tratamiento según las recomendaciones de GESIDA/PNS publicadas en 2002 y 2004. En este periodo de tiempo se recomendaba iniciar el tratamiento en la mayoría de los pacientes asintomáticos con cifras de linfocitos CD4 menores a 350 células/mm<sup>3</sup>. De los 945 pacientes que iniciaron tratamiento el 88% lo hizo con cifras de CD4 previas menores a 350 células/mm<sup>3</sup>. Al comparar los resultados de CoRIS con el estudio de Suárez-Lozano se debe tener en cuenta que en este último, al incluir solamente pacientes que iniciaron tratamiento, no es posible conocer la proporción de pacientes con indicación de tratamiento que no lo comenzaron. Por otro lado, no se tuvo en cuenta el estadio clínico para la clasificación como criterio de inicio pero se menciona que entre el 12% de los pacientes que iniciaron tratamiento con cifras de linfocitos CD4 superiores 350 células/mm<sup>3</sup> no presentaban Sida ni síntomas relacionados al VIH.

Fuera de España se realizaron otros estudios que compararon la adecuación al momento del inicio del tratamiento antirretroviral como el de Curtis<sup>99</sup> y Cocohoba.<sup>104</sup>

El estudio de Curtis,<sup>99</sup> expone los resultados de una auditoría clínica nacional sobre terapia antirretroviral en pacientes VIH positivos llevado a cabo por la Asociación Británica del VIH a través de encuestas a diferentes centros y hospitales. Se valoró el grado de cumplimiento a lo recomendado por las guías clínicas nacionales de terapia antirretroviral respecto al momento de inicio del tratamiento y a las pautas de fármacos utilizados con ese objetivo. Se evaluaron los casos que iniciaron tratamiento entre 2000 y 2001 en relación con los que lo habían iniciado previamente y con individuos que no lo habían iniciado. En esos momentos, se recomendaba el inicio de la terapia en pacientes con infección por VIH sintomática y en aquellos asintomáticos con un recuento de linfocitos CD4 <350 células/mm<sup>3</sup> o con una carga viral superior a 30,000 copias/mm<sup>3</sup>. Se estudiaron 2,044 pacientes en total. La mayoría de los que empezaron terapia antirretroviral en el año 2000 y 2001 lo hicieron con un recuento de linfocitos CD4 menor a 200 células/mm<sup>3</sup>. Sólo un 24,9% y un 26,3% lo comenzaron con cifras de linfocitos CD4 entre 200 y 350 células/mm<sup>3</sup> en los años 2000 y 2001 respectivamente. De los 513 pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral, un 15% tenían un recuento de linfocitos CD4 <200 células/mm<sup>3</sup> y 1,8% infección sintomática. Entre estos 86 candidatos a recibir tratamiento, 26 fueron descritos como considerando iniciar tratamiento o a punto de iniciarlo. Se encontraron motivos para no instaurar tratamiento en 45 de los pacientes y no se hallaron causas en 15 casos.

El número de pacientes con indicación de tratamiento que no lo recibió fue 86 de 513 (16,8%), el doble de lo observado en CoRIS. Se resalta que la mayoría de los pacientes que iniciaron tratamiento lo hicieron con un recuento de linfocitos menor a 200 células/mm<sup>3</sup> y que el 24,9% y 26,3% en 2000 y 2001 respectivamente lo hicieron con valores entre 200-350 células/mm<sup>3</sup>. Esta situación se atribuyó en la mayoría de los casos a un retraso diagnóstico al no existir diferencias entre el recuento basal y el inmediato anterior al inicio del tratamiento. Por lo tanto, aunque las cifras de linfocitos CD4 resultaron más bajas que lo deseado para el momento ideal de inicio, no hubo oportunidad en un estadio anterior para indicar el tratamiento.

Un estudio de Cocohoba<sup>104</sup> examinó la adecuación al momento de inicio del tratamiento antirretroviral según lo recomendado por las guías clínicas de Estados Unidos vigentes durante el periodo del estudio. Unas 217 mujeres con infección por VIH sin tratamiento previo fueron consultadas entre abril de 1998 y octubre de 2004 mediante un cuestionario. Para valorar la adecuación se tuvieron en cuenta las cifras de linfocitos CD4 y la carga viral del VIH. Los resultados mostraron que un 54% de las mujeres iniciaron tratamiento según lo establecido en

las guías clínicas. El porcentaje restante lo inició con una cifra de linfocitos CD4 mayor o con una carga viral del VIH inferior a las recomendadas.

En CoRIS, una cohorte con mayor proporción de hombres que mujeres el tratamiento se inició cuando no estaba indicado en el 20,9% y en el estudio de Cocohoba<sup>104</sup> utilizando una cohorte formada exclusivamente por mujeres en el 46%. La explicación más probable para esta diferencia puede ser el inicio del tratamiento antirretroviral como profilaxis de la transmisión maternofetal de la infección en embarazadas.

## 2.1 Factores asociados a no iniciar tratamiento antirretroviral en aquellos pacientes que lo tienen indicado

El tratamiento antirretroviral reduce significativamente la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por VIH en aquellas personas que lo cumplen correctamente. Si bien los efectos secundarios y el número de pastillas con las pautas actuales han disminuido, sigue resultando vital mantener un grado de autodisciplina y concienciación de la enfermedad para seguir la terapia adecuadamente. La falta de esta condición u otros motivos como las creencias de los médicos sobre niveles de adherencia y las de los pacientes sobre el tratamiento, sus estilos de vida y su situación clínica pueden influir en que muchas personas que podrían beneficiarse de la terapia antirretroviral no la inicien.

En CoRIS el estudio multivariante de los factores asociados a no iniciar tratamiento en pacientes que lo tienen indicado según las recomendaciones, destacó tener una edad menor a 30 años y haber adquirido la infección por VIH en relación con el uso de drogas administradas por vía parenteral.

Los pacientes menores de 30 años representan alrededor del 50% de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en el mundo.<sup>151</sup> En Estados Unidos estos pacientes tienen una menor posibilidad de ser identificados como seropositivos y de acceder a cuidados médicos.<sup>152</sup> Un estudio realizado en Los Ángeles, San Francisco y Nueva York en los años 1999 y 2000, basado en encuestas a una población de pacientes con infección por VIH con edades comprendidas entre 14 y 29 años, pretendía valorar en ellos distintos factores asociados al tratamiento antirretroviral. Los resultados mostraron que a un 84% de los pacientes se les había ofrecido tratamiento, que un 77% no lo había usado nunca y que el 63% tenía una adherencia superior al 90%.<sup>153</sup>

La conocida menor adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes jóvenes puede jugar un papel importante a la hora de decidir su inicio.<sup>154</sup> Un porcentaje significativo de los tratamientos no se comienzan debido al temor por parte del médico a una posible mala adherencia;<sup>155;156</sup> sin embargo, la evidencia indica que la habilidad de los médicos para predecir la adherencia es escasa.<sup>157</sup>

Los usuarios de drogas por vía parenteral representan un grupo reconocido por no comenzar tratamiento antirretroviral cuando está indicado y por su menor adherencia. No obstante, cuando inician terapia antirretroviral, la respuesta en ellos es similar a la de otros grupos de riesgo.<sup>158</sup> En un estudio en Baltimore,<sup>159</sup> entre julio de 1996 y junio de 1997, un 14% de pacientes usuarios de drogas por vía parenteral con indicación de tratamiento refirieron haber llevado TARGA y el 49% refirió no haber llevado ningún tratamiento. Los factores asociados a no llevar tratamiento fueron el consumo activo de drogas, manejo subóptimo de la infección, dificultades de acceso a la medicación y encarcelación reciente. Durante el mismo periodo en Vancouver, donde el tratamiento antirretroviral se ofrece de forma gratuita a todos los pacientes con infección por VIH que cumplen criterios de tratamiento, sólo el 40% de los candidatos a TARGA usuarios de drogas por vía parenteral recibieron alguna forma de terapia antirretroviral y el sólo el 27% TARGA.<sup>160</sup> Los pacientes jóvenes, las mujeres, aquellos que no recibieron ningún tipo de tratamiento y los seguidos por médicos inexpertos tuvieron menores posibilidades de recibir TARGA. En un estudio posterior,<sup>161</sup> utilizando una cohorte bien caracterizada de pacientes usuarios de drogas parenterales se identificaron los pacientes con criterio de inicio de TARGA entre el 1 de enero de 1996 y el 30 de junio de 1999 y se estudiaron los factores asociados al momento de inicio del tratamiento. Un total de 528 individuos cumplieron criterio de TARGA durante el seguimiento. Después del primer año de cumplir criterio, el 6% inició TARGA, a los dos años el 23% y el 59% hacia el final del estudio. De los pacientes naives, el 39% inició tratamiento durante el seguimiento. Entre los factores sociodemográficos relacionados con el inicio del tratamiento, una edad y un nivel educativo mayores se asociaron con un aumento de la posibilidad de iniciar TARGA. La encarcelación y el uso continuo de drogas inyectadas no se asociaron con el comienzo de TARGA. La probabilidad de inicio de tratamiento no se diferenció por sexos, etnias o situación laboral. En los pacientes que iniciaron medidas de deshabituación con metadona se observó una mayor probabilidad de inicio de TARGA aunque este efecto sólo se observó en hombres. En promedio, aquellos pacientes con seguro médico tuvieron tres veces más posibilidades de iniciar TARGA. Finalmente entre las variables clínicas, la infección por VIH sintomática y un recuento de linfocitos bajo en el momento del diagnóstico, se asociaron con el inicio de TARGA. Entre los pacientes naives que no iniciaron tratamiento con indicación según cifras de linfocitos CD4, muchos negaron la inyección de drogas durante el seguimiento lo que sugirió un menor acceso a



la atención médica comparados con aquellos recibiendo algún tipo de terapia antirretroviral. Otros motivos que explican la falta de tratamiento en esta subpoblación fue que tendían a estar menos enfermos que los que estaban tratados, con menor frecuencia de enfermedades definitivas de Sida y hospitalizaciones y con un mayor recuento de linfocitos CD4. Estos hechos explicarían un retraso del tratamiento por parte del médico tratante hasta el momento en que fuera estrictamente necesario o cuando el paciente estuviera preparado.

## 2.2 Factores asociados a iniciar tratamiento antirretroviral en aquellos pacientes que no lo tienen indicado

Tanto en el estudio bivariante como multivariante de los factores asociados a iniciar tratamiento antirretroviral sin indicación, se identificaron diferencias significativas respecto a sexo, edad, categoría de transmisión de la infección por VIH, país de origen y tipo de hospital. El iniciar tratamiento cuando no estaba indicado se asoció a ser mujer, a personas mayores de 50 años, a las de origen no español y a las asistidas en hospitales de menos de 500 camas.

Respecto a las mujeres, esta observación ha sido señalada en otros tres estudios que valoraron la adecuación al momento de inicio del tratamiento antirretroviral. En uno de ellos no se comentaba el motivo.<sup>104</sup> En el segundo se intuía, sin tener datos para confirmar, que en la mayoría de los casos el inicio anticipado del tratamiento estaba en el contexto de profilaxis de transmisión maternofetal durante el embarazo.<sup>105</sup> En el tercer estudio se confirmaba la hipótesis del segundo.<sup>162</sup> En este último el 61% de los casos que iniciaron tratamiento anticipadamente (en este trabajo con más de 350 CD4/mm<sup>3</sup>) lo hicieron como parte de profilaxis de transmisión maternofetal, en 19% por progresión de la enfermedad, en 15% por seroconversión y el resto por otras causas. En el presente estudio de la cohorte CoRIS no se valoró en las mujeres que iniciaron de forma anticipada el tratamiento si éste fue instaurado en relación con pautas de profilaxis pero posiblemente también sea esta la causa.

Las personas mayores de 50 años con infección por VIH representan un grupo de mayor riesgo de progresión de la enfermedad y presentan una recuperación inmunológica más lenta al iniciar tratamiento antirretroviral.<sup>163</sup> A pesar de ello, el tratamiento consigue en estos pacientes un aumento de la supervivencia mayor al observado en personas más jóvenes.<sup>164</sup> La adherencia al tratamiento antirretroviral aumenta progresivamente con la edad alcanzando sus máximos pero vuelve a disminuir en los más mayores. En estos, el deterioro cognitivo, el aislamiento social, las comorbilidades, la polifarmacia y por lo tanto las interacciones y efectos secundarios

de la terapia antirretroviral dificultan el cumplimiento del tratamiento. Lo expresado respecto a la progresión más rápida de la enfermedad en este grupo de pacientes, su mejor respuesta al tratamiento en términos de supervivencia comparados con pacientes menores y su buena adherencia (salvo en los más mayores) avalan el inicio del tratamiento de forma precoz. Es posible que una proporción de los tratamientos anticipados objetivados en CoRIS en esta población se hayan indicado para intentar mejorar la evolución clínica y mantener valores de linfocitos CD4 en niveles de seguridad.

Los inmigrantes representan un grupo de riesgo con una elevada frecuencia de diagnósticos tardíos de la infección por VIH y con un porcentaje importante de casos de Sida sobre el total de casos nacionales.<sup>136;137</sup> El menor acceso a la atención médica por el miedo a poner en evidencia una situación de residencia ilegal, por temor a perder el empleo por acudir a citas médicas en horario de trabajo o por diferentes barreras educativas, culturales e idiomáticas justifican los hallazgos mencionados. Es esperable que aquellos inmigrantes con infección por VIH que hayan podido superar las dificultades para conseguir atención médica estén más concienciados en no dejar pasar la oportunidad de iniciar un tratamiento antirretroviral que se les ofrece gratuitamente. Por otro lado, es probable que esta situación facilite al médico la decisión de comenzar el tratamiento aun con cifras de linfocitos CD4 mayores a las recomendadas al encontrar un paciente motivado para seguir la terapia. Estas apreciaciones pueden explicar los hallazgos del presente estudio aunque en otros trabajos realizados con pacientes inmigrantes VIH positivos en España, no se evidencian diferencias en estos, respecto al uso del tratamiento antirretroviral comparados con los no inmigrantes.<sup>127;129</sup>

Los hospitales de menos de 500 camas presentan una importante labor asistencial en enfermedades habituales y es esperable encontrar en ellos una menor especialización de los médicos, un menor presupuesto en investigación y docencia y quizás un menor seguimiento de lo recomendado por las guías clínicas para el tratamiento de determinadas enfermedades. Estos motivos podrían llevar a los médicos sin sobrada experiencia en la infección por VIH a comenzar el tratamiento sin respetar lo aconsejado. Sin embargo, no hay estudios que avalen esta situación en hospitales del ámbito nacional. Un estudio en Francia valoró el efecto del tipo de hospital en la provisión de cuidados a pacientes con infección por VIH a través de una encuesta en el año 2003 a 102 hospitales. Los resultados mostraron que a pesar de la heterogeneidad de los diferentes departamentos encargados de la atención de este tipo de pacientes, los indicadores de calidad del tratamiento ofrecido fueron homogéneos. Esta homogeneidad se atribuyó al uso extendido en ese país de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la infección por VIH.<sup>165</sup>

### 3. Nivel de adecuación a lo recomendado por las guías españolas (PNS/GESIDA) respecto a las combinaciones de fármacos antirretrovirales preferidas para iniciar el tratamiento

De los 2,680 pacientes que iniciaron tratamiento el 72,8% lo hizo con una pauta recomendada y el 16,5% lo hizo con una pauta no recomendada por las guías clínicas españolas.

Estos valores de adecuación son notablemente menores comparados con los publicados en el estudio de Suárez-Lozano (comentado con más detalle en adecuación al momento de inicio).<sup>105</sup> En este trabajo se consideraron adecuadas las pautas preferentes y alternativas y no adecuadas las contraindicadas según lo expuesto en las guías de GESIDA/PNS publicadas durante el periodo evaluado. Los resultados mostraron que un 95% de los pacientes VIH positivos naives iniciaron tratamiento con pautas recomendadas.

Posiblemente la diferencia observada en el estudio de Suárez-Lozano en el porcentaje de pautas adecuadas comparada con el realizado en CoRIS se deba a que en este último solo se consideraron adecuadas las pautas preferentes pasando las pautas alternativas junto con las contraindicadas a la categoría de pautas no adecuadas.

Un estudio de Holodniy<sup>102</sup> comparó la adecuación de las pautas antirretrovirales desde el año 1992 al 2004 según las guías de Estados Unidos vigentes en cada momento. Utilizó para el estudio una cohorte de 56,564 veteranos con infección por VIH de los cuales 15,934 eran naives. En 1992 el 81,2% de los pacientes iniciaron tratamiento con AZT, el fármaco preferente en ese momento, el 18% restante recibió ddI o ddC o una pauta dual. El uso de dos fármacos combinados alcanzó su pico en 1996 con una adecuación del 80%, ese fue el único año en que las guías recomendaron esa combinación como tratamiento preferido. En 1999 la proporción de pacientes recibiendo 3 o 4 fármacos era del 94%. Desde 1997 en adelante no más del 72% de los pacientes iniciaron pautas preferentes o alternativas. Las pautas alternativas se usaron en un porcentaje mucho menor que las preferentes (< al 1% entre 2000 y 2002).

Estos resultados se acercan más a los observados en CoRIS quizá por valorar la adecuación a agentes preferentes y en pacientes naives aunque los periodos estudiados fueron muy diferentes.

En un estudio de Curtis<sup>99</sup> (comentado más extensamente en adecuación al momento de inicio) que resumió los resultados de una auditoría nacional sobre tratamiento antirretroviral en el Reino Unido se observaron cifras de adecuación respecto a las pautas de tratamiento en un 97,6%. Sin embargo, en este estudio los pacientes no eran todos naives y se consideró una pauta

adecuada cualquiera con tres o más fármacos (3 AN, 2 AN + 1 IP/r o 1 NN) que consiguiera una respuesta viral sostenida (menor a 50 copias/mm<sup>3</sup>).

Este estudio tiene limitaciones para ser comparado por incluir pacientes no naives y por definir como adecuadas pautas que podrían ser en el estudio de CoRIS tanto adecuadas como no adecuadas.

Un estudio de Ghani,<sup>166</sup> basado en tres cohortes en Estados Unidos, valoró la adecuación de los diferentes tratamientos iniciados entre 1987 y 2000 con lo recomendado por las guías clínicas. Se incluyeron un total de 14,604 pacientes. Entre 1986 y 1994 el tratamiento de elección fue la monoterapia con un 80% de pacientes empezando este tipo de terapia a pesar de que en 1990 se comenzó a recomendar el tratamiento dual. La introducción del TARGA modificó dramáticamente las pautas de tratamiento inicial con solo un 6% de pacientes iniciando tratamiento en monoterapia en 1997. Si bien las guías de Estados Unidos recomendaban por entonces el TARGA como tratamiento de elección para el inicio, aun en 1999 un 16% de los pacientes iniciaba pautas subóptimas (monoterapia en el 6% y biterapia en el 10%).

Este estudio muestra un alto nivel de adecuación global salvo en la transición de monoterapia a terapia dual con una lenta y baja implementación de esta última. La proporción de pautas adecuadas en el periodo TARGA es superior a la del estudio de CoRIS aunque en el trabajo de Ghani se consideraron adecuadas todas las pautas genéricamente identificadas como tratamiento gran actividad (2 NN + 1 IP o 1 NN).

### 3.1 Factores asociados a iniciar tratamiento antirretroviral con una pauta no recomendada

En CoRIS el estudio multivariante de los factores asociados a inicio de tratamiento antirretroviral mostró diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, recuento de linfocitos CD4 antes del tratamiento y tipo de hospital. Las mujeres, los menores de 30 años, los pacientes con recuento de linfocitos CD4 superior a 350 células/mm<sup>3</sup> y los pacientes asistidos en hospitales con un número de camas entre 501 y 1,000 camas recibieron con mayor frecuencia una pauta antirretroviral no recomendada.

Las mujeres, independientemente de presentar facilidades para el acceso al tratamiento antirretroviral, lo inician en menor medida y con pautas inadecuadas con mayor frecuencia que los hombres. Esto fue evidenciado en un estudio realizado entre 1988 y 1999 con más de 1,400

pacientes en una clínica de Alberta, Canadá, donde los cuidados relativos a la infección por VIH se ofrecían de forma gratuita.<sup>167</sup> Se estudiaron 126 mujeres cuyas diferencias con los hombres fueron un recuento medio de linfocitos CD4 mayor al inicio del seguimiento (350 células/mm<sup>3</sup>) y una edad y un nivel educativo menores. Tras un seguimiento de 35 meses fallecieron o progresaron a Sida un 40,8% de los pacientes de los cuales un 5,2% fueron mujeres. Se realizó un análisis multivariante que mostró que las mujeres presentaron una probabilidad significativamente menor de iniciar una pauta de TARGA considerado como la toma de tres fármacos consecutivos (RR 0,69, IC95% 0,49-0,98) o un régimen conteniendo un IP (RR 0,71, IC95% 0,49-0,98) o un TARGA que incluyera un IP (RR 0,69, IC95% 0,48-1). Los motivos para estas diferencias se desconocen en este estudio. Se sugieren como posibilidades que las mujeres podrían tener menos tiempo para llevar los controles del tratamiento al cumplir con obligaciones familiares, por miedos relacionados al embarazo o circunstancias socioeconómicas. No se plantean razones que justifiquen el inicio con pautas inadecuadas.

Otros estudios que tuvieron hallazgos similares fueron el de McNaghten,<sup>98</sup> realizado en Estados Unidos con 9,530 pacientes candidatos a tratamiento antirretroviral en 1999. Éste evidenció que las mujeres presentaron una posibilidad significativamente menor de recibir TARGA respecto a otras pautas terapéuticas.<sup>98</sup> Stone, que examinó la prescripción de TARGA según las características demográficas en 248 pacientes VIH positivos de Rhode Island, EE.UU, encontró que las mujeres tenían menor probabilidad que los hombres de iniciar pautas conteniendo IPs.<sup>168</sup> Andersen, también en Estados Unidos, publicó en un artículo sobre el costo y utilización de servicios en pacientes con infección por VIH entre 1996 y 1997 que las mujeres recibieron TARGA en una proporción significativamente menor que los hombres homosexuales.<sup>169</sup> En Estados Unidos, la utilización de tratamientos costosos en mujeres como los antirretrovirales, está influenciado por un posible menor acceso en ellas a los seguros y a la atención médica. Sin embargo, esta situación, no explica las diferencias encontradas en el estudio de Canadá y en el presente de CoRIS con un sistema de atención sanitaria y de administración de antirretrovirales gratuito. Dado que no se estudiaron las razones para no iniciar el tratamiento, sería necesario un análisis específico de mayor profundidad para conocer los motivos de esta disparidad.

Los pacientes menores de 30 años, presentan una probabilidad mayor de no iniciar tratamiento cuando está indicado y de presentar una adherencia menor que pacientes de edades mayores.<sup>153,154</sup> En este estudio se observó además que cuando comienzan tratamiento antirretroviral lo hacen con una pauta no recomendada con mayor frecuencia. No hay publicaciones que compartan y por lo tanto justifiquen este resultado. Una causa posible aunque

poco probable, conociendo la baja adherencia en estos pacientes, podría ser el inicio con pautas de fácil cumplimiento, por ejemplo el tratamiento con AZT+3TC+ABC que pasó de ser una pauta preferente a una no recomendada por su baja eficacia. Otro motivo menos probable sería que estos pacientes hubieran sido incluidos en ensayos clínicos de nuevos fármacos aunque durante el estudio no se realizaron investigaciones dirigidas a esta población en exclusivo. Son necesarios más estudios para confirmar la persistencia de esta asociación y establecer su significado real.

El inicio del tratamiento antirretroviral con pautas no adecuadas fue más frecuente en aquellos pacientes con un recuento de linfocitos CD4 mayor a 350 células/mm<sup>3</sup>. Aunque no se dispone de la información necesaria para confirmarlo, una parte importante de estos individuos, pudo haber participado en ensayos clínicos. Estos tendrían por objetivo conocer el efecto de iniciar tratamiento con pautas diferentes a las recomendadas en un estadio precoz de la enfermedad. Publicaciones actuales sobre estudios realizados en el pasado, incluyendo el periodo analizado por el presente trabajo, muestran el beneficio de un inicio de tratamiento más precoz basado en un recuento de linfocitos CD4 superior al recomendado por las guías de práctica clínica actuales.<sup>115;170;171</sup> Aparte del momento óptimo para el inicio del tratamiento antirretroviral, una preocupación que podría llevar a ensayar diferentes pautas para el comienzo de la terapia, es la detección de mutaciones primarias del VIH. En España, según una publicación, éstas aparecieron hasta en el 14% de las cepas en los pacientes con diagnóstico reciente de infección por VIH.<sup>172</sup> Ante esta realidad, resulta interesante estudiar el efecto de combinaciones alternativas de fármacos eficaces para el inicio del tratamiento antirretroviral y al mismo tiempo, si es posible, preservar medicamentos para el caso de aparición de nuevas resistencias.

Los pacientes asistidos en hospitales con un número entre 500 y 1,000 camas iniciaron con mayor frecuencia tratamiento con una pauta antirretroviral inadecuada comparados con aquellos asistidos en hospitales de más de 1,000 camas. La clasificación de hospitales tenía por objetivo relacionar aquellos con un mayor número de camas con los de mayor complejidad, especialización, recursos docentes y de investigación. Por lo tanto, con un nivel superior de calidad en la atención debido a las auditorias a las que son sometidos. Con este concepto en mente, lo esperable hubiera sido encontrar mayor número de pautas inadecuadas en hospitales más pequeños como se observó en el número de pacientes que iniciaron tratamiento sin tenerlo recomendado. Por otro lado, si hubiéramos considerado que las pautas inadecuadas podrían ser diferentes a las recomendadas a las guías por formar parte de protocolos de investigación de nuevos fármacos o sus combinaciones, lo esperable hubiera sido encontrar un mayor número de pautas inadecuadas en hospitales de más de 1,000 camas. Quizás, la metodología utilizada para

categorizar los hospitales no fue la más oportuna para destacar aquellos con mayor especialización en el campo de la infección por VIH o para reconocer sus recursos de investigación y participación en ensayos clínicos. Es posible que el tipo de hospital, como se ha planteado, no sea un buen predictor para valorar el cumplimiento de lo recomendado por las guías de tratamiento antirretroviral. En esta línea, como se comentó previamente en factores asociados a iniciar tratamiento cuando no está indicado, el tipo de hospital no parece influir en la calidad de atención respecto a la terapia antirretroviral.

#### 4. Evolución en términos inmunoviroológicos y clínicos de los pacientes que se adecuaron y no se adecuaron a lo recomendado por las guías españolas (PNS/GESIDA)

La evolución en términos inmunoviroológicos se valoró como un incremento de 50 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> en sangre y una carga viral indetectable en plasma a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral.

Las pautas adelantadas (aquellas que formaron parte de las pautas recomendadas en un periodo posterior al evaluado) fueron estudiadas para conocer su influencia en los resultados tanto dentro de las pautas recomendadas como dentro de las no recomendadas.

Para el momento de inicio se tuvo en cuenta los que iniciaron el tratamiento dentro del primer mes de haber cumplido la indicación, los que lo hicieron después de este tiempo y los que comenzaron sin indicación.

Adicionalmente se valoró el efecto del tipo de hospital según el número de camas donde fueron atendidos los pacientes.

En el estudio bivalente no se objetivaron diferencias significativas de respuesta inmunoviológica según se hubiera recibido una pauta de tratamiento recomendada o no recomendada o cumpliendo la indicación del momento de inicio. Tampoco se observaron diferencias según el tipo de hospital donde se realizó el seguimiento.

La falta de diferencias significativas en términos inmunoviroológicos en pacientes que siguieron y no siguieron las recomendaciones puede explicarse por los siguientes motivos:

En primer lugar el estudio se realizó entre los años 2004-2008, un periodo en que el tratamiento antirretroviral se nutría desde hacía tiempo de fármacos potentes. Por otro lado, en dicho periodo, la preocupación por la toxicidad del tratamiento hizo desviar fármacos - hasta entonces preferentes y válidos por eficacia - hacia pautas alternativas y no recomendadas. Esto implica que al haber comparado pautas preferentes (las adecuadas para el estudio) con alternativas y no recomendadas (no adecuadas) se haya tenido en ambos brazos tratamientos eficaces.

En segundo lugar y en relación con el punto anterior, tanto las pautas en monoterapia, biterapia o cualquier pauta que en esos años hubiera podido considerarse un error de transcripción de datos, fueron incluidas en pautas no evaluables. Por lo tanto, aunque su número era reducido mejoraron el perfil de las pautas no recomendadas al no formar parte de ellas.



En tercer lugar, quizás el valor de incremento de 50 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> a los 6 meses y al año no sea lo suficientemente elevado para diferenciar ambos grupos, especialmente si se tiene en cuenta lo comentado en el punto número uno.

En cuarto lugar, la falta de diferencias significativas respecto a indetectabilidad de la carga viral también podría explicarse por la presencia de tratamientos eficaces en ambas ramas.

La falta de diferencias significativas también según el tipo de hospital donde fueron controlados los pacientes es coherente con lo explicado en apartados previos. El tipo de centro asistencial clasificado según el tipo de camas no parece ser un buen predictor de los cuidados brindados a los pacientes con infección por VIH y por lo tanto tampoco de su evolución.

La evolución clínica se valoró teniendo en cuenta mortalidad postratamiento y mortalidad y/progresión a Sida en aquellos pacientes que ingresaron a la cohorte sin diagnóstico de Sida y se les realizó seguimiento tras iniciar tratamiento. En ambos casos el estudio bivariable y la regresión de Cox mostraron diferencias significativas en indicación de tratamiento. La mortalidad se redujo significativamente en aquellos pacientes que iniciaron tratamiento sin tenerlo indicado y respecto a mortalidad y/o progresión a Sida, éstas se redujeron significativamente en los casos que comenzaron tratamiento sin tenerlo indicado y en los que lo iniciaron un mes después de cumplir la indicación.

Los pacientes que iniciaron tratamiento sin tenerlo indicado tuvieron una mortalidad y una mortalidad/progresión a Sida menores. El no iniciar tratamiento cuando estaba indicado implicó necesariamente iniciarlo prematuramente según las indicaciones de cada periodo de estudio. Los motivos para explicar una menor mortalidad y progresión a Sida en estos pacientes podrían ser que el inicio del tratamiento en una fase menos evolucionada de la enfermedad podría disminuir y/o retrasar en forma cuantitativa y cualitativa el deterioro inmunológico en mayor medida que un estadio más avanzado. De esta forma, las complicaciones asociadas al deterioro inmunológico, en caso de ocurrir, se verían en un tiempo posterior. Esta observación se confirma en varios estudios. Uno realizado en la cohorte PISCIS mostró que el riesgo de progresión a sida o muerte tras inicio de TARGA fue significativamente menor en pacientes que lo iniciaron con un recuento de linfocitos CD4 >350 células/mm<sup>3</sup> que en los que lo comenzaron con valores entre 200-350 células/mm<sup>3</sup> (HR 1,85, IC 95%: 1,03-3,33) o <200 células/mm<sup>3</sup> (HR 2,97, IC 95%: 1,91-4,63).<sup>170</sup> En un subanálisis del estudio SMART, un grupo de pacientes sin tratamiento con más de 350 CD4/mm<sup>3</sup>, fueron asignados de forma aleatoria a iniciar tratamiento o a retrasarlo hasta alcanzar la cifra de 250 células/mm<sup>3</sup>. Los que retrasaron el inicio de la terapia tuvieron un riesgo mayor de desarrollar enfermedades oportunistas y/o muerte por causas no directamente relacionadas con Sida.<sup>171</sup> En un estudio en Estados Unidos y Canadá

(NA-ACCORD) se realizaron dos análisis paralelos con un total de 17,517 pacientes con infección por VIH asintomática sin tratamiento antirretroviral previo. En cada grupo los pacientes fueron estratificados por rango de linfocitos CD4 en sangre (350-500 células/mm<sup>3</sup> o > 500 células/mm<sup>3</sup>) al inicio del tratamiento. En cada grupo se comparó el riesgo relativo de muerte. En el primer análisis un 25% inició tratamiento con un recuento de linfocitos entre 351-500 células y un 75% con cifras menores. En el grupo que retrasó el tratamiento se observó un incremento del riesgo de muerte del 69% (HR 1,69, IC 95%: 1,26-2,26). En el segundo análisis, se comparó un 24% de pacientes iniciaron tratamiento con más de 500 células/mm<sup>3</sup> con aquellos que lo hicieron con cifras menores. En los que retrasaron el tratamiento se objetivó un aumento del riesgo de muerte del 94% (HR 1,94, IC 95%: 1,37-2,79).<sup>115</sup>

La mortalidad y/o progresión a Sida también fue menor en aquellos que comenzaron el tratamiento después de un mes de haber cumplido indicación comparado con los que lo hicieron dentro del primer mes. Posiblemente los pacientes que iniciaron tratamiento dentro del primer mes presentaron un deterioro inmunoviroológico y clínico más acusado, lo que explicaría la peor evolución así como un corto tiempo para confirmar resultados o preparar al paciente para mejorar la adherencia a la terapia.

## VI. Conclusiones



1. Las características de la población infectada por VIH que inicia su seguimiento en hospitales españoles han cambiado con respecto a las clásicamente identificadas en nuestro país: una alta proporción son procedentes de otros países, el factor de riesgo más frecuente para la adquisición de la infección es la transmisión sexual y hay una baja prevalencia de coinfección por el virus de la hepatitis C. Sin embargo, aún en la actualidad, un número relevante de pacientes con infección por VIH se siguen diagnosticando de forma tardía.
2. El momento de inicio del tratamiento antirretroviral se adecua en gran medida a las recomendaciones de las guías clínicas nacionales: una proporción muy elevada de los pacientes con indicación de tratamiento comienza terapia antirretroviral.
3. Entre los pacientes en los que no se inicia tratamiento a pesar de estar recomendado, la edad joven (<30 años) y la adquisición de la infección por uso compartido de jeringuillas para la administración de drogas por vía parenteral se han identificado como factores predictores independientes.
4. Por otro lado, resulta llamativo que en los períodos evaluados, un número significativo del total de los pacientes que inician tratamiento antirretroviral lo hace de forma adelantada al momento indicado por las recomendaciones.
5. En cuanto a los regímenes antirretrovirales, una parte considerable de los pacientes que inician tratamiento antirretroviral lo hace con una pauta no recomendada como de elección por las guías nacionales. En una proporción significativa, se trata de regímenes que se adelantan a su inclusión en las recomendaciones.
6. No se observan diferencias en la respuesta inmunoviológica ni en la evolución clínica en pacientes que utilizaron pautas recomendadas y los que utilizaron pautas no recomendadas, reflejando la eficacia de las pautas alternativas y no recomendadas, que ocupan estos lugares principalmente por toxicidad.
7. El tipo de hospital, clasificado según el número de camas, no fue un buen predictor de adecuación a lo recomendado por las guías respecto al momento de inicio del tratamiento o al tipo de pauta antirretroviral utilizada. Asimismo, tampoco fue un predictor útil para valorar la respuesta inmunoviológica.

8. Los pacientes que iniciaron tratamiento cuando no estaba indicado, es decir, de forma anticipada a lo recomendado en las guías vigentes durante el estudio, tuvieron una mortalidad y progresión a Sida menores. Este dato es congruente con la tendencia progresiva al adelanto del momento de inicio del tratamiento antirretroviral en las guías más recientes.

## VII. Bibliografía





- (1) Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220(4599):868-871.
- (2) Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220(4599):865-867.
- (3) Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*. 1999; 397(6718):436-441.
- (4) Gallo RC. The AIDS virus. *Sci Am*. 1987; 256(1):46-56.
- (5) Gallo RC. Virus Huntig AIDS, Cancer and the Human Retrovirus: a Story of a Scientific Discovery. New York.: Basic Books.; 1991.
- (6) Temin HM, Mizutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature*. 1970; 226(5252):1211-1213.
- (7) Baltimore D. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature*. 1970; 226(5252):1209-1211.
- (8) Smith RG, Gallo RC. DNA-dependent DNA polymerases I and II from normal human-blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972; 69(10):2879-2884.
- (9) Gross L. Oncogenic Viruses. 3rd. ed. Oxford.: Pergamon.; 1983.
- (10) Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*. 1984; 224(4648):500-503.
- (11) Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 1984; 224(4648):497-500.
- (12) Schupbach J, Popovic M, Gilden RV, Gonda MA, Sarngadharan MG, Gallo RC. Serological analysis of a subgroup of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS. *Science*. 1984; 224(4648):503-505.
- (13) Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N et al. What to call the AIDS virus? *Nature*. 1986; 321(6065):10.
- (14) Safai B, Sarngadharan MG, Groopman JE, Arnett K, Popovic M, Sliski A et al. Seroepidemiological studies of human T-lymphotropic retrovirus type III in acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet*. 1984; 1(8392):1438-1440.
- (15) Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schupbach J, Gallo RC. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science*. 1984; 224(4648):506-508.
- (16) Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331(18):1173-1180.

- (17) Cooper DA, Merigan TC. Clinical treatment. *AIDS*. 1996; 10 Suppl A:S133-S134.
- (18) Flynn NM, Forthal DN, Harro CD, Judson FN, Mayer KH, Para MF. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2005; 191(5):654-665.
- (19) Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369(9569):1261-1269.
- (20) Sax PE. FDA approval: maraviroc. *AIDS Clin Care*. 2007; 19(9):75.
- (21) Auvert B, Marseille E, Korenromp EL, Lloyd-Smith J, Sitta R, Taljaard D et al. Estimating the resources needed and savings anticipated from roll-out of adult male circumcision in Sub-Saharan Africa. *PLoS ONE*. 2008; 3(8):e2679.
- (22) Report on the global AIDS epidemic 2008. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2008.
- (23) Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St Clair MH, Lehrman SN, Gallo RC et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985; 82(20):7096-7100.
- (24) Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1987; 317(4):185-191.
- (25) Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med*. 1998; 338(18):1281-1292.
- (26) O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med*. 1996; 334(7):426-431.
- (27) Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003; 348(22):2175-2185.
- (28) Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 359(4):339-354.
- (29) Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 359(14):1429-1441.
- (30) Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9581):29-38.
- (31) Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in

- DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9581):39-48.
- (32) 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. 2008. España.
- (33) De CE. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16(4):569-596.
- (34) Lee H, Hanes J, Johnson KA. Toxicity of nucleoside analogues used to treat AIDS and the selectivity of the mitochondrial DNA polymerase. *Biochemistry*. 2003; 42(50):14711-14719.
- (35) Tripuraneni NS, Smith PR, Weedon J, Rosa U, Sepkowitz D. Prognostic factors in lactic acidosis syndrome caused by nucleoside reverse transcriptase inhibitors: report of eight cases and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS*. 2004; 18(7):379-384.
- (36) Gallant JE, Gerondelis PZ, Wainberg MA, Shulman NS, Haubrich RH, St CM et al. Nucleoside and nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors: a clinical review of antiretroviral resistance. *Antivir Ther*. 2003; 8(6):489-506.
- (37) Hervey PS, Perry CM. Abacavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs*. 2000; 60(2):447-479.
- (38) Spence RA, Kati WM, Anderson KS, Johnson KA. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by nonnucleoside inhibitors. *Science*. 1995; 267(5200):988-993.
- (39) Harris M, Montaner JS. Clinical uses of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Rev Med Virol*. 2000; 10(4):217-229.
- (40) Smith PF, DiCenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40(12):893-905.
- (41) Havlir D, McLaughlin MM, Richman DD. A pilot study to evaluate the development of resistance to nevirapine in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected patients with CD4 cell counts of > 500/mm<sup>3</sup>: AIDS Clinical Trials Group Protocol 208. *J Infect Dis*. 1995; 172(5):1379-1383.
- (42) Deeks ED, Keating GM. Etravirine. *Drugs*. 2008; 68(16):2357-2372.
- (43) Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*. 1995; 373(6510):117-122.
- (44) Eshleman SH, Guay LA, Mwatha A, Cunningham SP, Brown ER, Musoke P et al. Comparison of nevirapine (NVP) resistance in Ugandan women 7 days vs. 6-8 weeks after single-dose nvp prophylaxis: HIVNET 012. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004; 20(6):595-599.
- (45) Pearl LH, Taylor WR. A structural model for the retroviral proteases. *Nature*. 1987; 329(6137):351-354.

- (46) Back D, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, Haubrich R, Hoetelmans R et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS*. 2002; 16 Suppl 1:S5-37.
- (47) Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wood AJ, Roden DM et al. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest*. 1998; 101(2):289-294.
- (48) Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007; 356(17):1723-1735.
- (49) Flexner C. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients: pharmacologic rationale and clinical benefits. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000; 40:649-674.
- (50) Kuritzkes DR. Preventing and managing resistance in the clinical setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34 Suppl 2:S103-S110.
- (51) Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*. 2003; 348(22):2186-2195.
- (52) Rimsky LT, Shugars DC, Matthews TJ. Determinants of human immunodeficiency virus type 1 resistance to gp41-derived inhibitory peptides. *J Virol*. 1998; 72(2):986-993.
- (53) Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. *Drugs*. 2003; 63(24):2755-2766.
- (54) Ribera E, Moreno S, Viciano P, Echevarria S, Flores J, Frances A et al. Recomendaciones españolas sobre el uso adecuado de enfuvirtida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25(2):131-142.
- (55) Cocohoba J, Dong BJ. Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor. *Clin Ther*. 2008; 30(10):1747-1765.
- (56) Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(5):509-515.
- (57) Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. 1996; 86(3):367-377.
- (58) Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol*. 1999; 17:657-700.
- (59) Fischl MA, Richman DD, Hansen N, Collier AC, Carey JT, Para MF et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group. *Ann Intern Med*. 1990; 112(10):727-737.
- (60) Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled

- trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *N Engl J Med.* 1990; 322(14):941-949.
- (61) Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, Cross A, Pettinelli C, Liou SH et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1992; 327(9):581-587.
  - (62) Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet.* 1994; 343(8902):871-881.
  - (63) Bozzette SA, Kanouse DE, Duan N, Berry S, Richman DD. The impact of zidovudine compared with didanosine on health status and functioning in persons with advanced HIV infection and a varying duration of prior zidovudine therapy. AIDS Clinical Trials Group 116/117 Study Group. *Antivir Ther.* 1996; 1(1):21-32.
  - (64) Dolin R, Amato DA, Fischl MA, Pettinelli C, Beltangady M, Liou SH et al. Zidovudine compared with didanosine in patients with advanced HIV type 1 infection and little or no previous experience with zidovudine. AIDS Clinical Trials Group. *Arch Intern Med.* 1995; 155(9):961-974.
  - (65) Bozzette SA, Kanouse DE, Berry S, Duan N. Health status and function with zidovudine or zalcitabine as initial therapy for AIDS. A randomized controlled trial. Roche 3300/ACTG 114 Study Group. *JAMA.* 1995; 273(4):295-301.
  - (66) Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med.* 1996; 335(15):1081-1090.
  - (67) Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet.* 1996; 348(9023):283-291.
  - (68) Eron JJ, Jr. The treatment of antiretroviral-naïve subjects with the 3TC/zidovudine combination: a review of North American (NUCA 3001) and European (NUCB 3001) trials. *AIDS.* 1996; 10 Suppl 5:S11-S19.
  - (69) Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet.* 1997; 349(9063):1413-1421.
  - (70) Kuritzkes DR, Marschner I, Johnson VA, Bassett R, Eron JJ, Fischl MA et al. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group Protocol 306 Investigators. *AIDS.* 1999; 13(6):685-694.
  - (71) Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature.* 1995; 373(6510):123-126.

- (72) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 3, 1-139. 3-11-2008. Department of Health and Human Services.
- (73) Gazzard BG. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med.* 2008; 9(8):563-608.
- (74) Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2008; 300(5):555-570.
- (75) Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett RL, Timpone J, Baruch A et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1996; 334(16):1011-1017.
- (76) Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 1997; 337(11):734-739.
- (77) Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med.* 1997; 337(11):725-733.
- (78) D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, Fischl MA, Sommadossi JP, Liou SH et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. *Ann Intern Med.* 1996; 124(12):1019-1030.
- (79) Montaner JS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA.* 1998; 279(12):930-937.
- (80) van LF, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet.* 2004; 363(9417):1253-1263.
- (81) Robbins GK, De G, V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2003; 349(24):2293-2303.
- (82) Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med.* 1999; 341(25):1865-1873.

- (83) Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med.* 2002; 346(26):2039-2046.
- (84) Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, III et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2004; 350(18):1850-1861.
- (85) Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lalama C, Schackman BR, Meyer WA, III et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296(7):769-781.
- (86) Bartlett JA, Fath MJ, DeMasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS.* 2006; 20(16):2051-2064.
- (87) Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *JAMA.* 1996; 276(2):146-154.
- (88) Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2006; 296(7):827-843.
- (89) European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS.* 2003; 17 Suppl 2:S3-26.
- (90) Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008; 9(2):65-71.
- (91) Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento antirretroviral del adulto (1ª edición). 3, 1-12. 1995. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo.
- (92) Shapiro MF, Morton SC, McCaffrey DF, Senterfitt JW, Fleishman JA, Perlman JF et al. Variations in the care of HIV-infected adults in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *JAMA.* 1999; 281(24):2305-2315.
- (93) Kaplan JE, Parham DL, Soto-Torres L, van DK, Greaves JA, Rauch K et al. Adherence to guidelines for antiretroviral therapy and for preventing opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents in Ryan White-funded facilities in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999; 21(3):228-235.
- (94) Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA.* 1998; 280(1):78-86.
- (95) Dhenain M, Vanhems P, Colin C, Peyramond D, Chidiac C, Touraine JL et al. Published guidelines have a limited impact on the first prescription of antiretroviral therapy for HIV-1-infected patients in Lyon, France. *AIDS.* 2000; 14(11):1673-1674.
- (96) Mann T, Grusky O, Marelich W, Erger J, Bing E. The implementation of the DHHS guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults: a pilot study. *AIDS Care.* 2000; 12(2):187-192.

- (97) Bogart LM, Kelly JA, Catz SL, Sosman JM. Impact of medical and nonmedical factors on physician decision making for HIV/AIDS antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 23(5):396-404.
- (98) McNaghten AD, Hanson DL, Dworkin MS, Jones JL. Differences in prescription of antiretroviral therapy in a large cohort of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32(5):499-505.
- (99) Curtis H, Sabin CA, Johnson MA. Findings from the first national clinical audit of treatment for people with HIV. *HIV Med.* 2003; 4(1):11-17.
- (100) British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2000; 1(2):76-101.
- (101) Sabin CA, Lampe FC, Chaloner C, Madge SJ, Lipman MC, Youle M et al. An audit of antiretroviral treatment use in HIV-infected patients in a London clinic: the limitations of observational databases when auditing antiretroviral treatment use. *HIV Med.* 2003; 4(2):87-93.
- (102) Holodniy M, Hornberger J, Rapoport D, Robertus K, MaCurdy TE, Lopez J et al. Relationship between antiretroviral prescribing patterns and treatment guidelines in treatment-naïve HIV-1-infected US veterans (1992-2004). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 44(1):20-29.
- (103) Stohr W, Dunn D, Porter K, Hill T, Gazzard B, Walsh J et al. CD4 cell count and initiation of antiretroviral therapy: trends in seven UK centres, 1997-2003. *HIV Med.* 2007; 8(3):135-141.
- (104) Cocohoba J, Wang QJ, Cox C, Gange SJ, Cohen M, Glesby M et al. Consistency of initial antiretroviral therapy with HIV treatment guidelines in a US cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 47(3):377-383.
- (105) Suarez-Lozano I, Viciano P, Lacalle JR, Teira R, Lozano F, Lopez-Aldeguer J et al. The relationship between antiretroviral prescription patterns and treatment guidelines in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Med.* 2009; 10(9):573-579.
- (106) Teira R, Suárez-Lozano I, Muñoz P, Viciano P, Lozano F, Galindo MJ et al. Patrón epidemiológico de la infección por el VIH en 15 hospitales españoles: casos de nuevo diagnóstico incluidos en la cohorte VACH en 2001 y 2001. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23(4):213-217.
- (107) Caro-Murillo AM, Castilla J, Perez-Hoyos S, Miro JM, Podzamczar D, Rubio R et al. Cohorte RIS de pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral previo (CoRIS): metodología y primeros resultados. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25(1):23-31.
- (108) Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338(13):853-860.
- (109) Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio MA et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet.* 2003; 362(9377):22-29.



- (110) Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008; 372(9635):293-299.
- (111) Hoffman RM, Currier JS. Management of antiretroviral treatment-related complications. *Infect Dis Clin North Am*. 2007; 21(1):103-32, ix.
- (112) Aberg JA. Cardiovascular complications in HIV management: past, present, and future. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50(1):54-64.
- (113) Levin A, Hayouka Z, Friedler A, Loyter A. Specific eradication of HIV-1 from infected cultured cells. *AIDS Res Ther*. 2010; 7:31.:31.
- (114) Moir S, Buckner CM, Ho J, Wang W, Chen J, Waldner AJ et al. B cells in early and chronic HIV infection: evidence for preservation of immune function associated with early initiation of antiretroviral therapy. *Blood*. 2010.
- (115) Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009; 360(18):1815-1826.
- (116) Sobrino-Vegas P, Garcia-San ML, Caro-Murillo AM, Miro JM, Viciano P, Tural C et al. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res*. 2009; 7(2):224-230.
- (117) Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Janssen RS, Taylor AW, Lyss SB et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55(RR-14):1-17.
- (118) Browman GP. Development and aftercare of clinical guidelines: the balance between rigor and pragmatism. *JAMA*. 2001; 286(12):1509-1511.
- (119) Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW, Hannah WJ. Do practice guidelines guide practice? The effect of a consensus statement on the practice of physicians. *N Engl J Med*. 1989; 321(19):1306-1311.
- (120) Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med*. 2006; 3(11):e438.
- (121) Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del Sida en España. Situación a 30 de junio de 2006. *Bol Epidemiol Sem*. 2006; 12:137-140.
- (122) Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del VIH en España. Valoración de los nuevos diagnósticos de VIH en España a partir de los sistemas de notificación de casos de las CC.AA. Periodo 2003-2006. Actualización a 30 de junio de 2007. Disponible en: [www.isciii.es](http://www.isciii.es).
- (123) Centro Nacional de Epidemiología. Plan Nacional sobre el Sida. Encuesta hospitalaria de pacientes VIH/sida. Resultados 2007. Análisis de la evolución 1996-2007. Disponible en: [www.isciii.es](http://www.isciii.es).
- (124) Castilla V, Alberdi JC, Barros C, Gomez J, Gaspar G, Sanz J. Cohorte multicéntrica de pacientes con infección VIH de la corona metropolitana sudeste de Madrid

- (COMESSEM): fundamentos, organización y resultados iniciales. *Rev Clin Esp.* 2003; 203(4):170-177.
- (125) Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. Cohorte de la corona metropolitana sur-este de Madrid (COMESSEM). Corte correspondiente a octubre de 2002. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid.* 2003; 9:58-63.
- (126) Jaén A, Casabona J, Esteve A, Miro JM, Tural C, Ferrer E et al. Características clínico-epidemiológicas y tendencias en el tratamiento antirretroviral de una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc.).* 2005; 124(14):525-531.
- (127) Ramos JM, Gutiérrez F, Padilla S, Masía M, Escolano C. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por el VIH en extranjeros en Elche, España (1998-2003). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23(8):469-473.
- (128) López de MJ, Cámara MM, Santamaría JM, Zubero Z, Baraia-Etxaburu J, Muñoz J. Características clínico-epidemiológicas de los nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc.).* 2001; 117(17):654-656.
- (129) Jerez AH, García-Cerrada C, Ortega FP, García RR, Gómez RH, González CC et al. Infección por VIH en inmigrantes: diferencias clínico-epidemiológicas con la población autóctona en el área de salud de la Comunidad de Madrid (2002-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25(7):441-445.
- (130) Perales-Fraile I, Ramos-Martínez A, Asensio-Vegas A, Martín-Jiménez T. Características de la infección por VIH en la población inmigrante. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24(6):407-408.
- (131) Proyecto Epi-VIH. Nuevos diagnósticos de infección por VIH en pacientes de una red de centros de diagnóstico de VIH, 2003-2006. Disponible en: [www.isciii.es](http://www.isciii.es).
- (132) Proyecto Epi-VIH. Estudio prospectivo de prevalencia de VIH en pacientes de una red de centros de diagnóstico de VIH, 2000-2006. Disponible en: [www.isciii.es](http://www.isciii.es).
- (133) Caro-Murillo AM, Castilla CJ, Del A, V. Epidemiología de la infección por VIH en inmigrantes en España: fuentes de información, características, magnitud y tendencias. *Gac Sanit.* 2010; 24(1):81-88.
- (134) Suárez-Lozano I. La epidemiología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana a través de estudios de cohortes: una mirada hacia el pasado con intención de influir en el futuro. *Med Clin (Barc.).* 2010; 134(13):587-588.
- (135) Barrasa A, Grupo Epi-VIH. Mecanismos de transmisión y lugar probable de adquisición de la infección por el VIH en inmigrantes. *Gac Sanit.* 2005; 19:22-28.
- (136) López-Vélez R, Navarro Beltrá M, Hernando Jerez A, Del Amo J. Infección por el VIH en inmigrantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26 (Supl 5):12-21.
- (137) Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del Sida en España. Registro nacional de casos de Sida. Actualización a 30 de junio de 2009. Informe semestral nº 1. 2009.

- (138) Condes E, Barros C, Merino F, Ruiz-Galiana J. Infección por el VIH en el adulto: cambios epidemiológicos durante 25 años (1983-2008) en un área de la Comunidad de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(3):156-161.
- (139) AIDS epidemic update 2009. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2009. 2009.
- (140) Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, Noguer I, Guerra L, Parras F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *AIDS*. 2002; 16(14):1945-1951.
- (141) Castilla J, Lorenzo JM, Izquierdo A, Lezaun ME, Lopez I, Moreno-Iribas C et al. Características y tendencias de los nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (2000-2004). *Gac Sanit*. 2006; 20(6):442-448.
- (142) Teira CR, Suarez L, I, Santamaria Jauregui JM, Terron PA, Domingo PP, Gonzalez GJ et al. Diagnóstico tardío de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la Cohorte VACH (1997-2002). *Gac Sanit*. 2007; 21(1):66-69.
- (143) Llibre JM, Falco V, Tural C, Negredo E, Pineda JA, Munoz J et al. The changing face of HIV/AIDS in treated patients. *Curr HIV Res*. 2009; 7(4):365-377.
- (144) Girardi E, Sabin CA, d'Arminio MA, Hogg B, Phillips AN, Gill MJ et al. Incidence of Tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(12):1772-1782.
- (145) Aldaz P, Castilla J, Moreno-Iribas C, Irisarri F, Floristan Y, Sola-Boneta J et al. Cambios en la mortalidad y en las causas de defunción en las personas con diagnóstico de infección por el VIH, 1985-2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25(1):5-10.
- (146) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007; 146(2):87-95.
- (147) Martinez E, Milinkovic A, Buirra E, de LE, Leon A, Larrousse M et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med*. 2007; 8(4):251-258.
- (148) Simard EP, Engels EA. Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(8):957-962.
- (149) Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*. 2008; 22(16):2143-2153.
- (150) El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355(22):2283-2296.
- (151) UNAIDS Listen, Learn, Live! World AIDS Campaign with Children and Young People: Facts and Figures. Geneva: 1999. pp. 2-17.

- (152) Rotheram-Borus MJ, Futterman D. Promoting early detection of human immunodeficiency virus infection among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154(5):435-439.
- (153) Comulada WS, Swendeman DT, Rotheram-Borus MJ, Mattes KM, Weiss RE. Use of HAART among young people living with HIV. *Am J Health Behav.* 2003; 27(4):389-400.
- (154) Glass TR, De GS, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H et al. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 41(3):385-392.
- (155) Maisels L, Steinberg J, Tobias C. An investigation of why eligible patients do not receive HAART. *AIDS Patient Care STDS.* 2001; 15(4):185-191.
- (156) Bassetti S, Battegay M, Furrer H, Rickenbach M, Flepp M, Kaiser L et al. Why is highly active antiretroviral therapy (HAART) not prescribed or discontinued? Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999; 21(2):114-119.
- (157) Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Ann Intern Med.* 1998; 129(7):573-578.
- (158) Mocroft A, Madge S, Johnson AM, Lazzarin A, Clumeck N, Goebel FD et al. A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART, and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999; 22(4):369-378.
- (159) Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, Shadle VM, Obasanjo O, Moore RD. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA.* 1998; 280(6):544-546.
- (160) Strathdee SA, Palepu A, Cornelisse PG, Yip B, O'Shaughnessy MV, Montaner JS et al. Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA.* 1998; 280(6):547-549.
- (161) Celentano DD, Galai N, Sethi AK, Shah NG, Strathdee SA, Vlahov D et al. Time to initiating highly active antiretroviral therapy among HIV-infected injection drug users. *AIDS.* 2001; 15(13):1707-1715.
- (162) Brook MG, Curtis H, Johnson MA. Findings from the British HIV Association's national clinical audit of first-line antiretroviral therapy and survey of treatment practice and maternity care, 2002. *HIV Med.* 2004; 5(6):415-420.
- (163) Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le BP, Gasnault J, Enel P et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS.* 2004; 18(15):2029-2038.
- (164) Perez JL, Moore RD. Greater effect of highly active antiretroviral therapy on survival in people aged > or =50 years compared with younger people in an urban observational cohort. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(2):212-218.
- (165) Sitta R, Lert F, Gueguen A, Spire B, Dray-Spira R. No variability across centers in adherence and response to HAART in French hospitals: results from the ANRS-EN12-VESPA study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 52(5):643-647.

- (166) Ghani AC, Donnelly CA, Anderson RM. Patterns of antiretroviral use in the United States of America: analysis of three observational databases. *HIV Med.* 2003; 4(1):24-32.
- (167) Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Are there gender differences in starting protease inhibitors, HAART, and disease progression despite equal access to care? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 24(5):475-482.
- (168) Stone V, Steger KA, Hirschhorn LR. Access to treatment with protease inhibitor (PI) containing regimens: is it equal for all [abstract 42305]<sup>1</sup>? Presented at the 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-July 3, 1998.
- (169) Andersen R, Bozzette S, Shapiro M, St CP, Morton S, Crystal S et al. Access of vulnerable groups to antiretroviral therapy among persons in care for HIV disease in the United States. HCSUS Consortium. HIV Cost and Services Utilization Study. *Health Serv Res.* 2000; 35(2):389-416.
- (170) Jaen A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 47(2):212-220.
- (171) Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 2008; 197(8):1133-1144.
- (172) de Mendoza C., Rodriguez C, Colomina J, Tuset C, Garcia F, Eiros JM et al. Resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors and prevalence of HIV type 1 non-B subtypes are increasing among persons with recent infection in Spain. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(9):1350-1354.