

Factores asociados con el resultado virológico de la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (HAART) en 340 pacientes *naive*, Medellín - Colombia, 1997 - 2000

Associated factors to virologic result on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in 340 naive patients. Medellín - Colombia, 1997 - 2000

Jorge Alberto Nagles Peláez¹
Antonio José Lopera Upegui¹
Jorge Hernando Donado Gómez¹
Julian Alberto Betancur Martínez²
Jose Antonio Vélez³
Carolina Jaramillo³
Daniel Ocasionez³
María Patricia Arbelaez Montoya¹

¹ Facultad Nacional de Salud Pública Universidad de Antioquia

² Facultad de Medicina Universidad de Antioquia

³ Universidad CES

Correspondencia: María Patricia Arbeláez M. e-mail: mpam@guajiros.udea.edu.co

Fecha de recibido: Noviembre 15 de 2007

Fecha de aprobación: Febrero 20 de 2008

Resumen

Contexto: La mayoría de los estudios que soportan las guías actuales de manejo de la enfermedad VIH-SIDA han sido realizados en países desarrollados. Sin embargo, su aplicabilidad y efectividad de las terapias en países en vía de desarrollo puede variar, dado que al tener diferentes características socioeconómicas pueden modificar el resultado de la terapia.

Objetivo: Medir la efectividad de la terapia HAART y los factores asociados con el éxito virológico al sexto mes de tratamiento.

Diseño: Cohorte histórica.

Sitio: Clínica pública ambulatoria para pacientes con VIH-SIDA en un país subdesarrollado (Medellín-Colombia). Mayo 1997 a mayo 2000.

Pacientes: 340 pacientes *naive*, mayores de 13 años, todos iniciaron Terapia Antirretroviral Altamente Activa (HAART).

Medición: La variable dependiente fue la carga viral al sexto mes, categorizada mayor o menor de 500 copias/ml. El análisis univariado se realizó con la medición de la razón de disparidades (OR) para las variables categóricas y la *t* de student para las variables cuantitativas. La regresión logística se utilizó para identificar los factores asociados ajustando por variables de confusión.

Resultados: El 56% de los pacientes alcanzaron una carga viral menor de 500 copias/ml a los seis meses de terapia. Esta efectividad se mantuvo tanto en pacientes asintomáticos como en pacientes con SIDA (56,3% y 59,5% respectivamente) e independiente del nivel de linfocitos T CD4+ y carga viral previo al inicio de la terapia. En el análisis multivariado la no adherencia (OR 51,73 IC95% 21,22 - 126,11) y la edad menor de 34 años (OR 3,13 IC95% 1,47 - 6,66) fueron factores asociados con una carga viral mayor de 500 copias/ml. A los seis meses. El 66,8% de los pacientes reportaron ser adherentes y de estos el 80,2% fueron exitosos a los seis meses, en los no adherentes el 89,9% de los pacientes fallaron en alcanzar la carga viral menor de 500 copias/ml. La mediana del aumento del número de linfocitos T CD4+ fue de 95 células /ml y la mediana de la disminución de la carga viral fue de $-1,52 \text{ Log}_{10}$ luego de seis meses de tratamiento.

Conclusiones: El éxito virológico en pacientes *naive* a los seis meses es comparable a las cohortes en países desarrollados y fue independiente del estado clínico (SIDA /asintomático), los niveles de linfocitos T CD4+ y la carga viral previos a la terapia. La edad mayor de 34 años y la adherencia fueron los factores asociados de éxito

virológico. Este estudio sugiere que los predictores de éxito virológico en las cohortes *naive* difieren de las cohortes mixtas (*naive* y experimentados). El autorreporte de adherencia está asociado al éxito virológico, por lo tanto, los esfuerzos deben dirigirse a mejorar esta última.

Palabras clave: Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida; VIH; terapia antiretroviral, altamente efectiva; replicación viral.

Abstract

Context: Most studies supporting guidelines on HIV/AIDS have been conducted in developed countries. Nevertheless, their applicability on effectiveness of therapies may vary in developing countries, because of different socioeconomic characteristics which can affect therapy responses.

Objective: To measure HAART effectiveness and factors associated with favorable virologic responses after six months of treatment.

Study design: Historical Cohort.

Place: Public Hospital with ambulatory service for HIV/AIDS patients in a developing country (Medellín, Colombia). May 1997 through May 2000.

Patients: 340 naive patients, over 13 years of age, which began HAART therapy.

Measurements: The dependent variable was the viral load after six months of therapy, classified as a result either over or below 500 copies/ml. Univariate analysis was conducted using odds ratios for categorical variables and student – t test for quantitative ones. Logistic regression was used in order to identify adjusted risk factors of confounding factors.

Results: 56% of patients reached a viral load of less than 500 copies/ml after six months of therapy. This effectiveness level was obtained for HIV positive and AIDS patients (56.3% and 59.5% respectively) and independently of CD4 T cells level and viral load level before the beginning of the therapy. In the multivariate analysis no – adherence to therapy (OR 51.73 95% CI 21.22 – 126.11) and age below 34 years (OR 3.13 95% CI 1.47 – 6.66) were associated with a viral load higher than 500 copies/ml after six months of therapy. 66.8% of patients reported adherence to therapy and 80.2% of them succeeded with therapy, in non adherent patients 89.9% failed to reach viral load control. Median of CD4 T cells increase was 95 cells/ml and the reduction of viral load was -1.52 Log_{10} after 6 months of therapy.

Conclusions: Viral load control in naive patients after 6 months of therapy is comparable with cohorts from developed countries and this effect was independent of clinical stage (AIDS or Asymptomatic), CD4 T cells level, or viral load previous to therapy. Ages higher than 34 years and therapy adherence were factors positively associated with viral load control. This study suggests different effect of therapy, than cohorts with a mix of naive and experimented patients. Self reported adherence is associated with virologic load control, for that reason, efforts can be directed to improve this response.

Key Words: Acquired Immunodeficiency Syndrome; HIV; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Viral Replication.

INTRODUCCIÓN

Las terapias antirretrovirales altamente activas (HAART) posibilitan el control marcado y sostenido de la replicación viral, lo cual permite recuperar parcialmente la inmunidad celular, disminuir la morbilidad y la mortalidad asociada al SIDA y estabilizar los costos asistenciales y prestacionales. Para lograr estos beneficios de la terapia, el paciente debe alcanzar y mantener niveles no detectables de carga viral¹⁻⁵.

Diversos estudios han identificado los factores asociados de resultado de las terapias HAART y del riesgo de progresar a SIDA, como las condiciones clínicas, los niveles de carga viral y del recuento de linfocitos T CD4+ previos al tratamiento, la adherencia al esquema prescrito y la ausencia de variantes del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) resistentes a los medicamentos, entre otros⁶⁻¹³.

Los tratamientos antirretrovirales disponibles son complejos, están asociados con efectos secundarios severos e interacciones medicamentosas

y el cumplimiento de la terapia representa un reto para el paciente. Además, el desarrollo de mutaciones virales puede producir resistencia a la terapia¹.

El tiempo óptimo para iniciar el tratamiento antirretroviral no se conoce en los pacientes asintomáticos. Los beneficios potenciales del tratamiento temprano incluye la supresión temprana de la replicación viral, la preservación de la función inmune, la prolongación de la supervivencia libre de la enfermedad y la disminución del riesgo de transmisión viral. Los riesgos incluyen: efectos adversos de los medicamentos sobre la calidad de vida, inconveniencia de múltiples dosis para la adherencia, desarrollo de resistencia a los medicamentos, limitaciones de opciones terapéuticas por el uso temprano, el riesgo de transmisión de variantes resistentes a los Anti Retro Virales (ARV) y la duración desconocida del efecto de las terapias disponibles.

Los beneficios de una terapia tardía incluyen la minimización de efectos negativos y toxicidad asociada a los medicamentos, preservación de opciones

terapéuticas y retardo en el desarrollo de resistencia. Los riesgos de la terapia tardía incluye una posibilidad teórica de algún daño definitivo del sistema inmune que podría ser evitado. La supresión viral puede ser más difícil en estadios tardíos de la enfermedad y un riesgo incrementado de la transmisión del VIH a terceros¹.

La mayoría de los estudios que soportan las guías actuales de manejo de la enfermedad VIH-SIDA¹ se han realizado en países desarrollados. Sin embargo, su aplicabilidad en países en vía de desarrollo puede cuestionarse, dado que las diferentes características socioeconómicas pueden modificar el resultado de las terapias y el riesgo de progresión a SIDA.

El objetivo de este trabajo es identificar el comportamiento y la fuerza de asociación de los factores de resultado virológico, así como la efectividad de la terapia en una cohorte de un programa asistencial público en una ciudad de un país en vía de desarrollo (Medellín-Colombia) y por extensión aportar conocimientos sobre la aplicabilidad de las guías de manejo vigentes en este contexto.

MÉTODOS

Población

El programa VIH-SIDA del Seguro Social (asegurador público) de la ciudad de Medellín-Colombia funciona como estrategia asistencial ambulatoria, localizada en un único centro de atención de primer nivel. Un total de 2127 pacientes con infección por el Virus

de Inmunodeficiencia Humana (VIH) han sido inscritos entre junio de 1989 y septiembre de 2001, alrededor de 2/3 de los casos diagnósticos de infección VIH-1 en la ciudad y su área de influencia. La vía sexual explica el 98% de los casos, el 80% son homo/bisexuales, la razón hombre:mujer es de 10:1, alrededor del 80% tiene ingresos menores de US\$ 5.200 anuales y la letalidad por SIDA es del 36.6%. La terapia antirretroviral altamente activa (HAART) estuvo disponible a mediados de 1997. Los controles de carga viral, recuentos de linfocitos T CD4+, función hemática, hepática y renal se realizan de dos a tres veces por año.

Diseño del estudio

El tipo de estudio es de cohorte histórica. Para el análisis se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH-1, realizado mediante pruebas *Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assays* (ELISA) con confirmación por *Western Blot*, mayores de 13 años, quienes nunca habían recibido medicamentos ARV (*naive*) e iniciaron terapia tipo HAART entre mayo de 1997 y mayo de 2000, de acuerdo con las guías de manejo vigentes para ese momento.

La información se obtuvo mediante un cuestionario estructurado con dos componentes: extracción de datos de la historia clínica y entrevista dirigida al paciente. Se obtuvo consentimiento informado por escrito debido al manejo de información confidencial y sensible. Para el manejo informático de los datos se utilizaron los programas de

computador *Excel 2.000*, *Epinfo 6.04* y *SPSS 8.0*.

Los pacientes fueron evaluados por el médico y se realizaron pruebas de laboratorio para determinar el estado basal inmune, viral y de funcionamiento hematológico, renal y hepático antes de iniciar la terapia ARV.

En nivel plasmático del RNA del VIH-1 (carga viral) se cuantificó mediante pruebas RT-PCR (Amplicor – Roche), bDNA (Chiron) y por NASBA (NucliSens-Organonteknica). La relación entre los resultados de las mediciones por RT-PCR y bDNA se realizó mediante la fórmula: $RT-PCR = 5.13 \times (bDNA \text{ copias/ml})^7$. El recuento de linfocitos T CD4 + se realizó por citometría de flujo en todos los casos.

Los pacientes fueron categorizados de acuerdo con la clasificación del CDC - Atlanta 1993 en asintomáticos (A1, A2, B1, B2) y SIDA (A3, B3, C1, C2, C3). Los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ < 200 cel/ul se consideraron en SIDA.

El éxito virológico se definió como una carga viral menor de 500 copias/ml, determinado por cualquiera de las tres técnicas, al sexto mes de tratamiento. La medición ultrasensible de la carga viral (límite inferior de detección < 50 copias/ml) no estuvo disponible para todos los casos.

Tamaño de muestra

Como variable independiente principal se evaluó la adherencia para el cálculo

del tamaño de la muestra, ya que es el factor más importante descrito en la literatura para el éxito o fracaso de la terapia. En los estudios analizados, sólo un 20% de los pacientes no adherentes a la terapia logran cargas no detectables (menores de 500 copias/ml), mientras que el 80% de los pacientes adherentes logran dicho resultado.

Con esta información se procedió al cálculo del tamaño de la muestra, utilizando el programa de computador Epi-Info 6.04, con las siguientes características: Poder 80%; Valor de alfa 5%; Riesgo Relativo 2; Proporción de éxito en los no adherentes: 20%

Como muestra total se requieren 182 pacientes. Se incrementó este tamaño en un 10%, para un tamaño final de 200 pacientes, para cumplir con las especificaciones descritas.

Análisis estadístico

La variable dependiente fue definida como la carga viral al sexto mes, categorizada a más o menos de 500 copias/ml. Para las variables independientes cuantitativas como la edad, la carga viral, el recuento de linfocitos T CD4+ y el índice de masa corporal, el análisis univariado incluyó medidas de tendencia central, de dispersión y la prueba de normalidad Kolmogorov – Smirnov. Para las variables cualitativas como el sexo, la escolaridad, el estado socioeconómico, la clasificación clínica, el esquema ARV utilizado y la categorización de las variables cuantitativas, los datos se presentan en valores absolutos y distribuciones porcentuales.

La medida de asociación para variables categóricas fue la Razón de Disparidades (*Odds Ratio*), con un Intervalo de Confianza del 95% y el valor de p se estableció mediante la prueba de *ji cuadrado* o la prueba de *Fisher*. La mayor parte de las variables cuantitativas sigue una distribución no normal, por tanto variables como la carga viral, el nivel de linfocitos T CD4+ y la edad se transformaron en Log_{10} de las mismas y la comparación de las diferencias entre los grupos se hizo mediante la prueba *t Student*. El análisis estratificado fue utilizado para ajustar el resultado obtenido según la adherencia al tratamiento y el nivel de significación estadística se obtuvo mediante la prueba *ji cuadrado* o la prueba de *Fisher* y el valor p .

Se realizó un modelo multivariado tipo regresión logística para el análisis de las diferentes variables de manera independiente ajustado por variables de confusión.

RESULTADOS

De los 2127 pacientes de la cohorte, 589 pacientes reciben terapia ARV y 340 cumplen con los criterios de inclusión para el análisis. La Tabla 1 presenta las características sociodemográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas del grupo analizado: La mediana de la edad fue de 34 años (Q1-Q3: 29 a 40). La razón Hombre:Mujer fue de 11:1, el 48,8% tuvo un nivel de escolaridad medio o inferior y sólo un 8,2% de los pacientes pertenece al estrato socioeconómico alto y el 78% recibe

ingresos económicos menores a dos salarios mínimos legales mensuales.

La mediana de la carga viral antes de iniciar la terapia fue de 113.467 copias/ml (Q1-Q3: 40.053-277.105). La mayoría (64.1%) tenían más de 55.000 copias/ml y tan sólo el 10,6% menos de 20.000 copias/ml. La mediana de los linfocitos T CD4+ antes de iniciar el tratamiento antirretroviral fue de 246 (Q1-Q3: 77-427). El 43,8% tenía menos de 200 linfocitos T CD4+, el 22,4% de 200 a 350 y el 31,8% más de 350 CD4+. La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 22,01 (Q1-Q3: 20,3-24,4). La mayoría de los pacientes (64,7%) tenían un IMC normal (18,5-25). (Tabla 1).

El 52.9% de la pacientes tenía SIDA al momento de iniciar terapia ARV. La mediana de la carga viral antes de iniciar la terapia en los pacientes asintomáticos fue 56.384 copias/ml (Q1-Q3: 33.064 a 128.500 copias/ml) y en los pacientes en SIDA de 200.161 copias/ml (Q1-Q3: 95.967 a 496.330). La diferencia del Log_{10} de las medias de la carga viral entre asintomáticos y SIDA fue significativa ($p < 0,001$ a 2 colas). La mediana del recuento de linfocitos T CD4+ fue de 420 (308-545) en los asintomáticos y de 89 (37-168) en los pacientes con SIDA, con una diferencia del Log_{10} de las medias significativa ($p < 0,001$ a 2 colas). El inhibidor de proteasa formulado con más frecuencia fue el indinavadir (87%).

Respuesta terapéutica

A los seis meses de tratamiento 189 pacientes (56%) alcanzaron una carga

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento en 340 pacientes *naive* con infección del VIH-1, Medellín, Colombia, 1997-2000

Variables sociodemográficas	n	(%)
Sexo		
Masculino	312	(91,8)
Femenino	28	(8,2)
Mediana de la edad (Q1-Q3)	33,8	(29,48 - 39,64)
Escolaridad		
Primaria	43	(12,6)
Secundaria	123	(36,2)
Técnico	50	(14,7)
Universidad	76	(22,4)
Sin dato	48	(14,1)
Estrato socioeconómico		
Bajo	128	(37,6)
Medio	175	(51,5)
Alto	28	(8,2)
Sin dato	9	(2,6)
Variables relacionadas con la enfermedad antes de comenzar la terapia HAART		
Carga viral ajustada a RT-PCR, en copias/ml		
Mediana (Q1-Q3)	113.467	(40.053 - 277.105)
< 20.000	36	(10,6)
20.001 - 55.000	68	(20,0)
> 55.000	218	(64,1)
Sin dato	18	(5,3)
Recuento de linfocitos T CD4+ en células/ul		
Mediana(Q1 - Q3)	246	(77 - 427)
< 200	149	(43,8)
200 a 350	76	(22,4)
> 350	108	(31,8)
Sin dato	7	(2,1)
Índice de masa corporal (IMC)		
Mediana (Q1 - Q3)	22,01	(20,3 - 24,4)
<18,5	32	(9,4)
18,5 a 25	220	(64,7)
> 25	59	(17,4)
Sin dato	29	(8,5)
Clasificación CDC antes de comenzar la terapia HAART, 1993		
Asintomático	160	(47,1)
SIDA	180	(52,9)
Variables relacionadas con el tratamiento HAART		
Inhibidor de proteasa inicial		
Indinavir	297	(87,4)
Ritonavir	30	(8,8)
Saquinavir (HGC)	13	(3,8)
Adherencia		
Adherentes	227	(66,8)
No adherentes	113	(33,2)
Carga viral después del sexto mes, en copias/ml		
> 500 copias	140	(41,2)
< 500 copias	189	(55,6)
Sin dato	11	(3,2)
Mediana (Q1-Q3) del delta Log ₁₀ de la carga viral después de 6 meses de tratamiento	-1,52	(-2,47 a 0,0)
Mediana (Q1-Q3) del delta CD4+ después de 6 meses de tratamiento	95	(0,0 a 196)

viral no detectable (< 500 copias/ml). En el análisis univariado, la edad menor de 34 años (OR 2,56 IC95% 1,61-4,0); la escolaridad secundaria (OR 2,08 IC95% 1,13-3,81), el estrato socioeconómico bajo (OR 3,13 IC95% 1,28-7,65) y la no adherencia (OR 35,30 IC95% 17,43-71,50) se asociaron en forma significativa con la falla virológica. (Tabla 2).

La carga viral antes de iniciar la terapia antirretroviral no fue un factor asociado estadísticamente significativo de éxito o fracaso virológico en ninguna de las categorías estudiadas; para 20.000 a 55.000 copias/ml OR 0,49 IC 95%(0,21 a 1,12) y para más de 55,000 copias/ml OR 0,69 IC 95% (0,34-1,40). De igual manera, tampoco hubo diferencia en las categorías de los niveles de linfocitos T CD4+ previos al inicio del tratamiento con la respuesta virológica; para niveles menores de 200 CD4+ OR 1,26 IC 95% (0,75-2,11) y de 200 a 350 CD4+ OR 1,69 IC 95% (0,9-3,09). No hubo diferencia en el desenlace entre los pacientes asintomáticos o con SIDA al inicio, OR 0,91 IC 95% (0,59-1,41); ni en el sexo OR 0,86 IC 95% (0,39-1,90); ni el IMC en las categorías incluídas, mayor 25 OR 0,59 IC 95% (0,31-1,10) y menor de 18,5 OR 1,02 IC 95% (0,48-2,19). (Tabla 2).

La adherencia fue el factor mas fuertemente asociado al éxito, la Tabla 3 muestra las diferentes variables agrupadas en adherentes y no adherentes mostrando que el éxito a la terapia fue significativamente mayor en el grupo de adherentes en todas las variables estudiadas. El 66,8% de los pacientes reportaron ser adherentes y

de estos el 80,2% fueron exitosos a los seis meses, en los que reportaron no ser adherentes el 89,9% de los pacientes fallaron en alcanzar la carga viral menor de 500 copias/ml. En el modelo multivariado la no adherencia (OR 51,73 IC 95% 21,22-126,11) y la edad menor de 34 años (OR 3,13 IC95% 1,47-6,66) fueron los factores independientes de fracaso virológico ajustados por las demás variables de confusión.

La mediana del aumento del número de linfocitos T CD4+ fue de 95 células/ml y la mediana de la disminución de la carga viral fue de -1,52 Log₁₀ luego de seis meses de tratamiento. El nivel de linfocitos CD4+ disminuyó en el 16% de los pacientes con resultado exitoso y aumentó en el 66% de los que fracasaron.

DISCUSIÓN

Este estudio pretende medir la efectividad alcanzada con la terapia HAART y el comportamiento de algunas variables reportadas en la literatura como factores asociados al resultado terapéutico en una cohorte urbana ambulatoria de un país en vía de desarrollo. Se analizaron 340 pacientes *naive* que iniciaron terapia HAART durante el período estudiado. El 55,6% alcanzaron carga viral plasmática menor de 500 copias/ml a los seis meses de tratamiento. La proporción de éxito terapéutico es variable en diferentes estudios y oscila entre el 46,8% y el 81% ^{6, 9, 12, 14, 16, 19,21-23, 28,29}. Varias condiciones se han asociado con esta variabilidad: Los pacientes *naive* tienen mayor probabilidad de éxito que quienes han

Tabla 2. Factores asociados con falla virológica en 340 pacientes *naive* con infección por el VIH-1 Medellín, Colombia, 1997-2000

Descripción	Falla virológica después de 6 meses de tratamiento (>500 copias/ml)		Éxito virológico después de 6 meses de tratamiento (<500 copias/ml)		Falla virológica OR IC 95%	Valor p
	n =140	(%)	n =189	(%)		
Sexo						
Masculino		(42,9)	172	(57,1)	1,16 (0,49-2,75)	0,715
Femenino	11	(39,3)	17	(60,7)		
Edad						
≤ 34 años	95	(52,5)	86	(47,5)	2,53 (1,56-4,10)	< 0,001
> 34 años	45	(30,4)	103	(69,6)		
Escolaridad						
Universitario	24	(32,4)	50	(67,6)	1	
Tecnológico	13	(26,5)	36	(73,5)	0,75 (0,33-1,67)	0,486
Secundaria/superior	59	(50,0)	59	(50,0)	2,08 (1,13-3,81)	0,017
Primaria	16	(38,1)	26	(61,9)	1,28 (0,58-2,82)	0,539
Estrato socioeconómico						
Alto	8	(28,6)	20	(71,4)	1	
Medio	57	(33,9)	111	(66,1)	1,28 (0,53-3,09)	0,578
Bajo	69	(55,6)	55	(44,4)	3,13 (1,28-7,65)	0,0012
Carga viral ajustada a RT-PCR, en copias/ml						
< 20.000	19	(52,8)	17	(47,2)	1	
20.001 - 55.000	23	(35,4)	42	(64,6)	0,49 (0,21-1,12)	0,09
> 55.000	92	(43,6)	119	(56,4)	0,69 (0,34-1,4)	0,307
Recuento de linfocitos T CD4+ en células/ul						
> 350	39	(37,1)	66	(62,9)	1	
200 a 350	37	(50,0)	37	(50,0)	1,69 (0,9-3,09)	0,087
< 200	62	(42,8)	83	(57,2)	1,26 (0,75-2,11)	0,372
Clasificación CDC antes de comenzar la terapia HAART, 1993						
Asintomático	69	(43,7)	89	(56,3)	1,09 (0,69-1,73)	0,693
SIDA	71	(41,5)	100	(58,5)		
Índice de masa corporal (IMC)						
18,5 - 25,0	96	(44,4)	120	(55,6)	1	
> 25,0	18	(32,1)	38	(67,9)	0,59 (0,31-1,1)	0,09
< 18,5	14	(45,2)	17	(54,8)	1,02 (0,48-2,19)	0,94
Inhibidor de proteasa inicial						
Indinavir	120	(42,0)	166	(58,0)	1	
Ritonavir	13	(43,3)	17	(56,7)	1,05 (0,49-2,26)	0,88
Saquinavir (HGC)	7	(53,8)	6	(46,2)	1,61 (0,52-4,92)	0,397
Adherencia						
Adherentes	96	(89,7)	11	(10,3)	35,3 (17,4-71,5)	< 0,001
No adherentes	44	(19,8)	178	(80,2)	35,5 (16,6-76,5)	
Mediana (Q1-Q3) del deta Log ₁₀ de la carga viral después de 6 meses de tratamiento	-2,31 (-2,88 a -1,4573)		-0,037 (-0,87-0,42)			< 0,001
Mediana (Q1-Q3) del delta CD4+ después de 6 meses de tratamiento	122,2 (55,2-238,5)		40 (-26 a 109)			< 0,001

recibido terapias ARV previamente^{6,14,28} y el éxito virológico es menor cuando los pacientes son de cohortes urbanas no incluidos en estudios controlados^{9,29}. La falla virológica en pacientes *naive* se explica principalmente por problemas de adherencia o farmacocinéticos y en los experimentados debe tenerse en cuenta la resistencia en forma adicional¹³. En los pacientes *naive* que tengan carga viral por encima de 10000 copias/ml después de ocho semanas de terapia HAART debe evaluarse existencia de problemas de adherencia para disminuir la posibilidad de falla virológica a las 24 semanas¹⁸.

Diversas variables se han encontrado asociadas como factores de resultado virológico. En este estudio, la adherencia y la edad mayor de 34 años fueron factores asociados para alcanzar carga viral < 500 copias/ml al sexto mes de la terapia. Otros estudios han encontrado la carga viral, el recuento de linfocitos

T CD4+ y el estado clínico previo al inicio de la terapia, la adherencia al tratamiento, el cumplimiento de las citas, el sexo, entre otras, como factores asociados de resultado^{9,12,19,21,23,28}, pero las asociaciones son variables en tipo y número (Tabla 3).

Los factores asociados a la respuesta virológica son diferentes según las características de la cohorte. En aquellas que incluyen pacientes experimentados y *naive* (mixtas)^(12,14,21,23) se encuentran como factores asociados la carga viral previa, el recuento de linfocitos T CD4+ entre otros, mientras que en las cohortes *naive*^(9,19) dichas características basales no se encuentran asociados con el resultado virológico, como es el caso de este estudio. Una posible explicación es que en los pacientes *naive* los niveles de CD4+ y la carga viral previa a la terapia HAART son debidos a la historia natural de la enfermedad, en cambio, en los pacientes experimentados los

Tabla 3. Factores asociados de éxito virológico y tiempo de seguimiento

Estudio	% éxito virológico	Factores asociados de éxito virológico	Tiempo de seguimiento
Paredes (14)	60.4	Nivel de CD4+ y carga viral	6 meses
Moreno (19)	81	Adherencia > 90% y estado asintomático	48 semanas
Lucas (9)	44	Asistencia a citas	3 a 7 meses
Paris (21)	81	Carga viral	6 meses
Paterson (23)	Adherencia > 95%: 78,7 Adherencia 90-94%: 46,4 Adherencia 80-89%: 33,3 Adherencia 70-79%: 29,6 Adherencia < 70%: 17,9	Adherencia y carga viral	6 meses
Girard (28)	88 (subgrupo <i>naive</i>)	Carga viral	22 meses
Valdez (12)	46.8	Sexo masculino, asistencia a citas, Nivel linfocitos T CD4+ y carga viral	12 meses

niveles de CD4+ y la carga viral han sido modificados por la exposición previa a los medicamentos.

La adherencia es el principal factor asociado de resultado encontrado en este estudio. El 66,8% de los pacientes reportaron ser adherentes y de éstos el 80,2% alcanzaron el éxito virológico, mientras que el 89,7% de los no adherentes presentaron falla virológica. Este resultado es consistente con otros estudios: el 63% de los adherentes experimentaron éxito virológico y el 87% de los no adherentes, falla virológica¹². Además, se ha descrito asociación tipo dosis respuesta entre la adherencia y el éxito virológico^{23,19}. Sin embargo, la adherencia a la terapia es difícil de alcanzar y mantener. Los esquemas de terapia más utilizados en esta cohorte están conformados por dos inhibidores de la transcriptasa reversa y un inhibidor de proteasa, los cuales son complejos por el alto número de píldoras que deben ingerirse por día, los horarios de administración, los efectos adversos, las interacciones medicamentosas y el costo³⁰. La baja adherencia afecta la probabilidad de remisión y aumenta el riesgo de desarrollar resistencia a la terapia, con posibles implicaciones en Salud Pública por la potencial transmisión sexual de variantes resistentes^{22,23}.

En este estudio se encontró una asociación significativa entre el auto-reporte de adherencia y la supresión de la carga viral a menos de 500 copias/ml, demostrado también en otros estudios²⁵. No hay un patrón de oro para medir la adherencia y la evaluación a menudo se realiza por validez de constructo²⁴ y otros

métodos como: niveles de medicamentos sanguíneos o urinarios, recuento de píldoras, métodos electrónicos como el *Medication Event Monitoring System (MEMS)* y la combinación de varios de ellos como el *Composite Adherence Score (CAS)*²⁴, pero todos tienen limitaciones. Los niveles de medicamentos miden la adherencia en la última dosis; el recuento de píldoras sobrestima la adherencia²⁵; un 33% de los pacientes que utilizan los dispositivos electrónicos ignoran las instrucciones, se subestima la adherencia y es costoso²⁵; el CAS requiere mucho tiempo para su aplicación y tiene un limitado uso práctico. El auto-reporte sobrestima la adherencia, pero es más específico cuando se reporta la no adherencia y es un método práctico para el uso clínico^{22, 24,25}.

La edad fue el otro factor asociado de éxito virológico en este estudio. Los pacientes mayores de 34 años tienen mayor probabilidad de éxito que los más jóvenes OR 3,13 (1,47-6,66). Una posible explicación es que a mayor edad puede haber más estabilidad en los estilos de vida, mayor madurez y responsabilidad para seguir una terapia y pueden tener más información sobre aspectos específicos de la enfermedad⁹ y tener conceptos más sólidos sobre el riesgo de enfermar y morir.

La probabilidad de éxito virológico a los seis meses de tratamiento no fue afectada por el estado clínico previo, los niveles de carga viral y de linfocitos T CD4+. El 52% de los pacientes estaban en SIDA, proporción mucho mayor comparada con la reportada en otros estudios, que oscila entre el 21 y el

30%^{6,13,14}. La mediana de la carga viral antes del inicio de la terapia fue 113.467 copias/ml, relativamente alta respecto a otros reportes en que oscila entre 20.659 hasta 135.000 copias/ml. La mediana del recuento de linfocitos T CD4+ fue 246 células/ul comparable con la de 110 y 278 células/ul en otros grupos^{5,6,9,12-16,19,23}, pero se diferencian claramente según el estado clínico: los pacientes asintomáticos (mediana de linfocitos T CD4+ 426 células/ul y de carga viral de 56.255 copias/ml) se diferenciaron en forma significativa ($p < 0.001$ a 2 colas) de los que estaban en SIDA (mediana de linfocitos T CD4+ de 89 células/ul y de carga viral de 200.161 copias/ml). En comparación con otros estudios, los pacientes iniciaron la terapia HAART más tardíamente, los asintomáticos tenían preservado su sistema inmune y los pacientes en SIDA estaban en un estadio relativamente avanzado de enfermedad.

Los pacientes en SIDA tuvieron una proporción de éxito del 55.5%, pese a que estaban en fases relativamente avanzadas de la enfermedad. Las guías de manejo actuales recomiendan el inicio de las terapias HAART a todos los pacientes con manifestaciones clínicas indicadoras de SIDA y aquellos con recuentos de linfocitos T CD4+ < 200 células/ul¹. Los pacientes con enfermedad avanzada se benefician de la terapia HAART^{1,5} en proporciones importantes como la presentada en este estudio, lo que está en contraposición a quienes opinan que el tratamiento en estos casos es tardío, no beneficia al paciente y consume recursos que pueden destinarse a otros pacientes.

El momento óptimo para iniciar las terapias HAART en pacientes asintomáticos no está bien definido. Las guías de manejo modificaron las recomendaciones para el inicio de las terapias antirretrovirales en estos casos de manera más conservadora: uno de los criterios modificados fue el recuento de linfocitos T CD4+, que se redujo de 500 a 350 células/ul¹. En este estudio, los pacientes asintomáticos con recuento de linfocitos T CD4+ > 500 células/ul no se diferenciaron de aquellos entre 350 y 500 células/ul OR 0,66 (0,27-1,62) $p = 0,321$, lo cual apoya la modificación de este criterio para el inicio de las terapias en pacientes asintomáticos. La implementación de este criterio de inicio más tardío tiene beneficios como: evitar efectos adversos e interacciones medicamentosas de los medicamentos por un tiempo, retardar el desarrollo de resistencia, mejorar la calidad de vida¹ y mejorar la factibilidad financiera del suministro sostenido de los medicamentos en un país pobre.

La mediana de la disminución de la carga viral al sexto mes fue -1,52 Log₁₀ copias/ml, (Asintomáticos: -1,427, SIDA: -1,7) bastante buenos en comparación con otros estudios que oscilaron entre -1,8 a -0,8 Log₁₀ copias/ml^{13,16}. La mediana del aumento del recuento de linfocitos T CD4+ fue de 95 células/ul (asintomáticos: 88,5, SIDA: 101) ubicada en el extremo inferior de lo reportado en la literatura, que varía entre 82 a 196 células/ul^{6,12,13,19}.

Se presentaron resultados discordantes entre la variación en la carga viral y el nivel de linfocitos T CD4+: El 15.5%

de los pacientes que alcanzaron éxito virológico al sexto mes presentaron disminución en el recuento de linfocitos T CD4+ y en los pacientes con fracaso virológico, el 66% presentaron aumento en su nivel de linfocitos CD4+. El éxito virológico y la respuesta inmune tienen implicaciones pronósticas en el riesgo de desarrollar eventos definitorios de SIDA y muerte¹³. En quienes alcanzaron éxito virológico e inmune, la probabilidad de estos eventos es del 2% a 30 meses; en quienes obtienen respuesta inmune sin éxito virológico es del 14%; un 21% cuando se alcanza carga viral indetectables sin respuesta inmune y un 67% cuando ambos fallan²⁰.

La presencia de pequeños aumentos transitorios de la viremia que no sobrepasan las 200 copias/ml en pacientes con tratamiento HAART no predice falla virológica subsecuente²⁶. Este fenómeno se denomina *blips* o viremia intermitente y algunos sugieren que la viremia de bajo nivel refleja la liberación de virus de reservorios celulares de larga vida al plasma y no necesariamente un recrudescimiento de la infección²⁷.

El estudio tiene varias limitaciones. Las cohortes históricas presentan dificultades para obtener parte de la información en forma retrospectiva. Se intentó corregir parcialmente utilizando principalmente variables cuantitativas que habían sido medidas en forma consensual (carga viral, recuento de linfocitos T CD4+, edad) y con una entrevista a los pacientes para precisar la información en variables como escolaridad y nivel socioeconómico.

Hay variables que afectan la adherencia y el resultado terapéutico, como la depresión y el consumo de psicoactivos, que no se reportaron en este estudio debido a la dificultad para obtener una medida confiable de las mismas de manera retrospectiva.

La cuantificación del RNA plasmático fue realizada por diferentes técnicas (bDNA, RT-PCR y NASBA), lo cual dificulta la comparación de los resultados durante el seguimiento. Para superar esta situación se emplearon diferentes estrategias⁷:

- 1) La definición de éxito virológico al sexto mes con cargas virales < 500 copias/ml posibilita su comparación, puesto que las tres técnicas incluyen el nivel de 500 copias/ml, tanto en sus versiones estándar como ultrasensibles.
- 2) En la exploración del cambio de la carga viral con la terapia se transformaron los valores obtenidos por la técnica bDNA a RT-PCR mediante formulación matemática⁷.

El criterio de éxito virológico en las actuales guías de manejo es alcanzar menos de 50 copias/ml¹. En este estudio utilizó como criterio de éxito tener <500 copias/ml debido a que no todos los pacientes tuvieron acceso a mediciones con técnicas ultrasensibles, por no estar disponibles en nuestro medio durante todo el período analizado. Sin embargo, la falta de dicha información no invalida los resultados encontrados.

Los pacientes que participaron en el estudio pertenecen a una cohorte de un programa VIH-SIDA institucional y

no son necesariamente representativos de todo un país en vía de desarrollo, por tanto, debe tenerse precaución en la extrapolación de los resultados.

Las principales conclusiones de este estudio son:

- 1) El éxito virológico a los seis meses de terapia HAART en una cohorte de un país en vía de desarrollo es comparable al de otras cohortes en países desarrollados.
- 2) La adherencia y la edad mayor de 34 años fueron los factores asociados independientes del éxito virológico en este grupo. Los esfuerzos de los programas asistenciales deben dirigirse a mejorar la adherencia a las terapias y a la identificación de los pacientes en riesgo de incumplirlas.
- 3) Este estudio sugiere que los predictores de éxito virológico en las cohortes *naive* difieren a las cohortes mixtas (*naive* y experimentados).
- 4) El auto-reporte de adherencia es un método eficaz, sencillo, barato y de fácil aplicación en la práctica clínica.
- 5) Los pacientes con enfermedad avanzada se benefician de la terapia HAART
- 6) Este estudio apoya la modificación del criterio de inicio de la terapia HAART en pacientes asintomáticos que tengan un recuento de linfocitos T CD4+ < 350 células/ul, en el contexto de una cohorte en un país en vía de desarrollo.

REFERENCIAS

1. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Panel on clinical practices for treatment of HIV infection; Ago 13, 2001 www.hivatis.org
2. Gulick, R; Mellors, J; Havlir, D; et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-39.
3. Hammer, S; Squires, K; Hughes, M, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4+ cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.
4. Cameron, DW; Heath-Chiozzi, M; Danner, S; et al. Randomized placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The advanced HIV disease ritonavir study group. *Lancet* 1998;351:543-49.
5. Murphy E; Collier A; Kalish L; et al. Highly Active Antiretroviral Therapy decrease mortality and morbidity in patients with advanced HIV Disease. *Ann Intern Med.* 2001;135:17-26.
6. Yamashita T, Phair J, Muñoz A, Margolick J, Detels R, O'Brien S, Mellors J, Wolinsky S, Jacobson L. Immunologic and Virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001;15:735-46.
7. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al., Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.
8. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al., Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1873-80.
9. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-7.
10. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: A prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet* 1999;353:863-68.
11. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD, Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy. *J Am Med Assoc* 2000;284:3128-9.
12. H. Valdez, M. Lederman, I Woolley, C. Walker, L Vernon, A. Hise, B Gripshover. Human Immunodeficiency Virus 1 Protease Inhibitors in Clinical Practice. Predictors of virological outcome. *Arch Intern Med* 1999;159:1771-6.
13. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical Outcome Of Patients With HIV-1 Infection According To Immunologic And Virologic Response After 6 Months Of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med.* 2000;133:401-10.
14. Paredes R, Mocroft A, Kirk O. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV- Positive Patients Starting Highly Active Antiretroviral Therapy in Europe. Results from the EuroSIDA study. *Arch Intern Med.* 2000;160:1123-32.
15. Mocroft A, Gill Mj, Davidson W, et al. Predictors of a viral response and subsequent virological failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. *AIDS.* 1998;12:2161-7.
16. Erb P, Battegay M, Zimmerli W, et al. Effect of antiretroviral therapy on viral load, CD4 cell count, and Progression to Acquired Immunodeficiency Syndrome in a Community Human Immunodeficiency Virus-Infected Cohort. *Arch Intern Med* 2000;160:1134-40.

17. Levitz SM. Improvement in CD4 cell count despite persistently detectable HIV load (Letter). *N Engl J Med* 1998;338:1074-5.
18. Lepri AC, Miller V, Phillips AN, et al. The virological response to highly active antiretroviral therapy over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. *AIDS* 2001;15:47-54.
19. Moreno A, Pérez-Elías MJ, Casado JL, et al. Effectiveness and pitfalls of initial highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Antiviral Therapy* 2000;5:243-8.
20. Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *Journal of Infectious Diseases* 2001;183:1328-35.
21. Paris D, Ledergerber B, Weber R, et al. Incidence and predictors of virologic failure of antiretroviral triple-drug therapy in a community-based cohort. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1999;15:1631-8.
22. Nieuwkerk PT, Sprangers MA, Burger DM, et al. Limited Patient Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection in an Observational Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2001;161:1962-8.
23. Paterson D; Swindells S, Mohr J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*. 2000;133:21-30.
24. Liu H, Golin CE, Miller LG, et al. A Comparison Study of Adherence to HIV Protease Inhibitors. *Ann Intern Med*. 2001;134:968-77.
25. Turner BJ, Hecht FM. Improving on a Coin Toss To Predict Patient Adherence to Medications. *Ann Intern Med* 2001;134:1004-6.
26. Havlir DV, Basset R, Levitan D, et al. Prevalence and Predictive Value of Intermittent Viremia with Combination HIV Therapy. *JAMA* 2001;286:171-9.
27. Deeks SG. Durable HIV Treatment Benefit Despite Low-Level Viremia. *JAMA* 2001;286:224-6.
28. Girard PM, Guiguet M, Bolens D, et al. Long-Term Outcome and Treatment Modifications in a Prospective Cohort of Human Immunodeficiency Virus Type-1-Infected Patients on Triple-Drug Antiretroviral Regimens. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:987-94.
29. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS*. 1999;13:35-43.
30. Tseng AL. Compliance issues in the treatment of HIV infection. *American Journal of Health-System Pharmacy* 1998;55:1817-1824.