

# Primera pauta de tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Durabilidad y factores asociados a su modificación

Javier de la Torre<sup>a</sup>, Jesús Santos<sup>b</sup>, Emilio Perea-Milla<sup>c</sup>, Iván Pérez<sup>d</sup>, Francisco Moreno<sup>a</sup>, Rosario Palacios<sup>b</sup>, Sonia Santamaría<sup>d</sup>, Alfonso del Arco<sup>a</sup>, Enrique Nuño<sup>e</sup>, Montserrat Godoy<sup>f</sup>, José Luis Prada<sup>a</sup>, Julián Olalla<sup>a</sup>, Josefa Aguilar<sup>a</sup>, Francisco Martos<sup>g</sup> y Grupo Malagueño de Enfermedades Infecciosas

<sup>a</sup>Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Unidad de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. <sup>b</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>c</sup>Unidad de Investigación. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. <sup>d</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos Haya. Málaga. <sup>e</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Anarquía. Málaga. <sup>f</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Serranía. Ronda. Málaga. <sup>g</sup>Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Málaga. España.

**OBJETIVOS.** Se evaluó la durabilidad de la primera pauta de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los factores asociados a su modificación.

**MÉTODOS.** Estudio multicéntrico, retrospectivo, de pacientes con infección por el VIH que iniciaron su primer TARGA entre 1997 y 2003. La variable principal medida fue la durabilidad de la primera pauta de TARGA hasta su cambio. Se realizó estadística descriptiva, curvas de Kaplan-Meier para evaluar la durabilidad y se construyó un modelo de regresión múltiple de Cox para valorar los factores asociados a la durabilidad.

**RESULTADOS.** Iniciaron su primer TARGA 603 pacientes y 130 (21,6%) lo mantuvieron hasta la visita final, con una mediana de duración de 17,5 meses. Un 36% de los pacientes interrumpió el tratamiento antes del año. Cuando se excluyeron las causas "no desfavorables" (simplificación/interrupción estructurada), la mediana de duración aumentó hasta los 2 años. La causa principal del cambio fue la toxicidad (25%), seguida de la simplificación (19%) y el fracaso virológico (15%). Se encontró una mayor durabilidad de las pautas con un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN) ( $p < 0,046$ ; *hazard ratio* [HR], 1,58) y de aquellas con menos de cinco comprimidos ( $p < 0,001$ ; HR, 2,05).

**CONCLUSIÓN.** La mediana de duración del primer TARGA fue algo menor de 1,5 años y la causa principal del cambio fue la toxicidad. Se constata una mayor durabilidad de las pautas con ITINAN que, al menos en parte, podría explicarse por su menor número de comprimidos.

**Palabras clave:** Tratamiento antirretroviral. Infección por el VIH. Duración. Efectos secundarios.

Correspondencia: Dr. J. de la Torre.  
Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Unidad de Medicina Interna.  
Hospital Costa del Sol.  
Ctra. Nacional 340, km. 187. 29600 Marbella (Málaga). España.  
Correo electrónico: jtorre@wanadoo.es

Manuscrito recibido el 16-5-2007; aceptado el 10-12-2007.

First antiretroviral therapy regimen in HIV-infected patients. Durability and factors associated with therapy changes

**AIM.** To analyze the durability of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen used in naïve HIV-infected patients and the factors leading to therapy changes.

**METHODS.** Multicenter, retrospective study of naïve HIV-infected patients from 5 hospitals in Málaga (southeast Spain), who started HAART between January 1997 and December 2003. The main outcome measure was median time to the first change in the antiretroviral regimen. A descriptive analysis was performed and Kaplan-Meier curves were used to assess durability of the first HAART used. Independent factors associated with durability were evaluated with a Cox multiple regression model.

**RESULTS.** A total of 603 patients started HAART, and 130 (21.6%) remained under the same treatment at the latest evaluation point. Median time on the same HAART was 17.5 months, and reached 24 months when cases of simplification or structured intermittent treatment interruption were excluded from the analysis. HAART had been interrupted in 36% by one-year of follow-up. Toxicity was the main cause of switching therapy (25%), followed by simplification (19%), and virologic failure (15%). Longer durability of HAART was observed in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) regimens, ( $P < 0.046$ ; HR, 1.58) and in those with less than 5 pills ( $P < 0.001$ ; HR, 2.05).

**CONCLUSION.** Median durability of the first HAART was almost one year and a half, and discontinuation was mainly due to toxicity. NNRTI regimens showed longer durability, which could be attributable to a lower pill burden, at least in part.

**Key words:** Antiretroviral therapy. HIV infection. Adverse effects. Duration.

## Introducción

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha demostrado su eficacia para detener la progresión de la enfermedad en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hasta el punto de haber cambiado el curso y el pronóstico de esta infección<sup>1,2</sup>. Sin embargo, persisten muchas cuestiones acerca de la variabilidad de la respuesta en los diversos pacientes. En la clínica real sólo el 40-50% de los pacientes que inician TARGA consiguen mantener la carga viral en plasma indetectable al cabo de 1 año, y se han implicado múltiples factores dependientes tanto del TARGA como del paciente para intentar responder a la pregunta de cuáles son los factores de los que depende el éxito o el fracaso virológico<sup>3-5</sup>. Además, la toxicidad es una limitación importante en la duración del TARGA<sup>6,7</sup>. Se dispone de pocos estudios donde el seguimiento de la pauta antirretroviral sea superior a 1 año, lo cual es relevante, dado que dicho tratamiento en el momento actual es de por vida. Por todo ello es interesante conocer la durabilidad de la primera pauta de TARGA en la práctica clínica real y los motivos que llevan al cambio. El objetivo del presente estudio es evaluar la durabilidad de la primera pauta de tratamiento antirretroviral en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo que inician TARGA con un seguimiento superior a 12 meses y describir los factores asociados a la interrupción o modificación de dicho tratamiento.

## Material y métodos

### Diseño del estudio y pacientes

Se realizó un estudio multicéntrico, retrospectivo, de cohorte en el que se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de infección por el VIH que iniciaron su primer TARGA entre enero de 1997 y diciembre de 2003 en los cinco hospitales públicos de la provincia de Málaga. Se excluyó a cualquier paciente con síndrome de abstinencia o biterapia previa y a las mujeres embarazadas o en período de lactancia. Se consideró TARGA cualquier combinación de tres o más fármacos antirretrovirales que incluyera dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) con al menos un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN) o abacavir (ABC). Se recogieron en un protocolo común los datos basales epidemiológicos y clínicos y la visita del cambio o suspensión del TARGA o, en aquellos que mantuvieron el primer TARGA, la última visita en el primer semestre de 2005, fecha en la que finalizó el seguimiento. Todos los pacientes que continuaron con el primer TARGA tuvieron un seguimiento de al menos 1 año (desde diciembre de 2003 hasta enero de 2005). Se consideró *durabilidad* el tiempo hasta el cambio o la interrupción del tratamiento por cualquier suspensión o modificación de por lo menos uno de los componentes del TARGA que durara más de 14 días. En cada caso de discontinuación de la primera pauta de TARGA se recogió la causa y se clasificó según el siguiente esquema: *a*) cambio por toxicidad: cualquier cambio por sospecha de efecto adverso, *b*) fracaso virológico: cambio de la pauta por fracaso virológico a juicio del médico responsable del paciente, *c*) simplificación: cambio de una terapia con la que se ha llegado a la supresión virológica por otra que permita reducir la complejidad de la misma, *d*) interrupción estructurada: suspensión temporal del TARGA en pacientes que han alcanzado una adecuada respuesta viroinmunológica con el fin de reiniciar el TARGA cuando la cifra de linfocitos CD4 descendiera hasta un determinado nivel preestablecido, *e*) abandono: se incluye tanto el voluntario como las pérdidas de seguimiento (cualquier paciente con más de 6 meses sin realizar visita de seguimiento), *f*) cambio por otras causas dife-

rentes de las previas: embarazo, inicio de tratamiento con fármacos antituberculosos, para la hepatitis C, etcétera.

### Análisis estadístico

El proceso de control de calidad de los datos (valores inconsistentes, fuera de rango, etc.) se realizó con el programa Excel versión 97 (Microsoft Corporation) y el análisis estadístico con el paquete SPSS versión 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL).

En cuanto a la estadística descriptiva, se realizó distribución de frecuencias para las variables categóricas y medidas de tendencia central y de dispersión para las cuantitativas. El seguimiento de los pacientes se realizó desde su inclusión (T0) hasta la aparición de las variables de resultado (definida como tiempo de durabilidad del primer TARGA). En la variable de censura se usó la continuidad en el tratamiento como "suceso" (= 1) y cualquier otro resultado diferente (como fracaso, toxicidad, abandono u otras causas) como "censura" (= 0), lo que apareciera antes. Los pacientes que cambiaron su primer TARGA por simplificación o interrupción estructurada sólo se tuvieron en cuenta para calcular el tiempo medio de duración del primer TARGA, pero no para el análisis de los factores relacionados con el cambio. Se realizó análisis de supervivencia hasta la ocurrencia de cada una de las variables de resultado (lo que ocurriera lo primero, suceso o censura), con construcción de curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier y el cálculo de las medianas de supervivencia con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba de Log rank y el nivel de significación se estableció en  $p < 0,05$ . Se construyó un modelo multivariante de regresión de riesgos proporcionales de Cox para la variable dependiente "duración" (tiempo) en aquellos que continuaron con el primer TARGA sin cambio desde el inicio o la censura hasta el final del seguimiento individual. Se fijó en el modelo la variable tipo de TARGA (basado en si el tercer fármaco que acompaña a la pareja de ITIAN es un inhibidor de la proteasa, un ITINAN o ABC) y se ajustó por el resto de covariables siguiendo el criterio estadístico ( $p < 0,05$ ) y de confusión (cambio en la estimación de la *hazard ratio* [HR] –o razón de tasas– superior o inferior al 10%). La asociación de proporcionalidad entre los riesgos se valoró mediante el paralelismo de las curvas en el gráfico log-log.

## Resultados

Durante el período del estudio iniciaron su primer TARGA 603 pacientes que acumularon en total 1.098 personas-año de seguimiento; sus características basales están recogidas en la tabla 1. Continuaron con el mismo TARGA 130 pacientes (21,6%) hasta la visita final e interrumpieron el primer TARGA 473 pacientes (78,4%). Por años, lo interrumpieron el 93% de los que habían iniciado TARGA en 1998 y el 47% de los que lo habían iniciado en 2003. Ningún paciente de los que inició la terapia en 1997 llegó a 2005 con el mismo tratamiento. Tres pacientes que iniciaron TARGA no acudieron nunca a una segunda consulta. Sólo 30 pacientes (5%) mantuvieron su primer TARGA sin cambios durante más de 5 años, 75 pacientes (12,4%) lo interrumpieron antes del primer mes y 217 (36%) antes del año. La principal razón por la que se interrumpió el tratamiento fue la toxicidad (en el 25% del total de los casos) seguida de la simplificación (19%) y el fracaso virológico (15%). En la tabla 2 se muestran las causas de discontinuación según el tipo de TARGA. Doce pacientes (2%) fallecieron durante el tiempo del estudio mientras mantuvieron el primer TARGA. La mediana de duración del primer TARGA hasta su discontinuación por cualquier causa fue de 17,5 meses (IC 95%, 15,13-20,15). Cuando se analizó el cambio del primer TARGA por fracaso o toxicidad

TABLA 1. Características basales de los 603 pacientes

	Número (%)	Media	DE
Edad (años)		39 (rango 19-77)	10
Sexo			
Varón	472 (78)		
Mujer	131 (21)		
Grupo de riesgo			
Heterosexual	225 (37)		
Homosexual	205 (34)		
ADVP	130 (22)		
Otras causas	46 (7)		
Año de diagnóstico del VIH/ año inicio del TARGA			
1997	101/51		
1998	118/107		
1999	91/99		
2000	95/91		
2001	81/84		
2002	64/81		
2003	50/75		
Tratamiento con metadona	34 (5,6)		
Coinfección por VHC	126 (24)		
Coinfección por VHB	30 (5)		
Linfocitos CD4 (cél./ $\mu$ l)		228	213
< 200	53%		
200-350	24%		
> 350	22%		
Carga viral plasmática del VIH (log <sub>10</sub> ARN/ml)		5,46	5,80
Tipo de TARGA			
2 ITIAN + 1 IP	314 (52)		
2 ITIAN + 1 ITINAN	242 (40)		
3 ITIAN	38 (6,3)		
2 ITIAN + 1 ITINAN + 1 IP	9 (1,5)		
ITINAN usado			
Nevirapina	95 (15)		
Efavirenz	159 (26)		
IP usado			
Indinavir	158 (26)		
Nelfinavir	88 (14)		
Saquinavir	37 (6)		
Lopinavir	37 (6)		
Ritonavir	7 (1)		
ITIAN usado			
AZT	362 (60)		
ddI	146 (24)		
d4T	184 (30)		
3TC	503 (83)		
ABC	42 (7)		
TDF	8 (1)		

ABC: abacavir; ADVP: adición a drogas por vía parenteral; AZT: zidovudina; DE: desviación estándar; ddI: didanosina; d4T: estavudina; IP: inhibidor de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TDF: tenofovir; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; 3TC: lamivudina.

dad excluyendo las interrupciones por simplificación y las interrupciones estructuradas, la mediana de duración fue de 24,02 meses (IC 95%, 16,88-31,16). La mediana de duración del primer TARGA para cada año de inicio fueron las siguientes: 13 meses en 1997, 16 meses en 1998, 21 meses en 1999, 24 meses en 2000, 25 meses en 2001, 27 meses en 2002 y 28 meses en 2003, con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,0006$ ). En la tabla 3 se

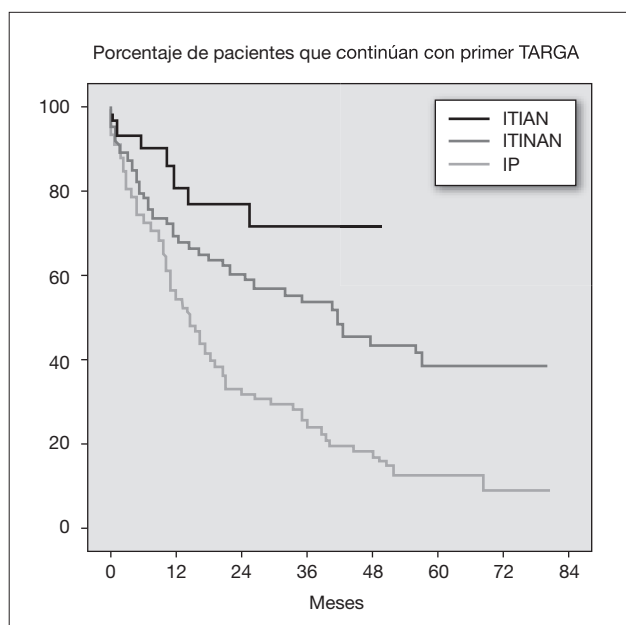


Figura 1. Durabilidad del primer TARGA según el tipo de TARGA.

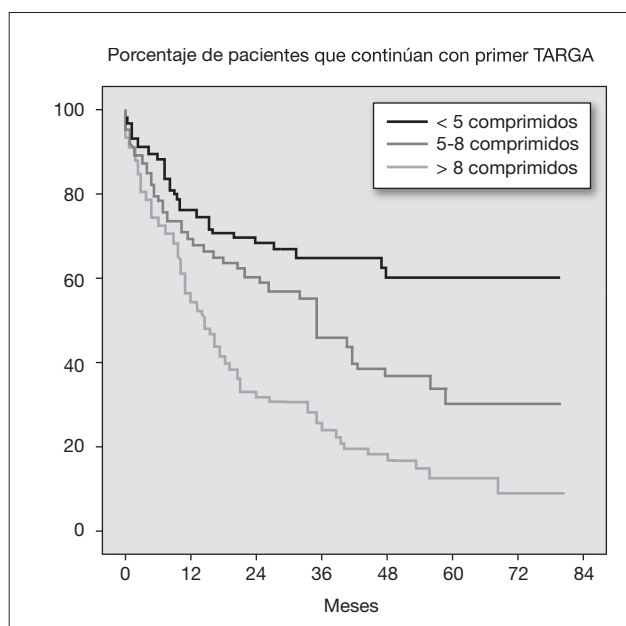


Figura 2. Durabilidad del primer TARGA según el número de comprimidos.

muestra el comportamiento de cada año y las causas de interrupción, con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,008$ ) entre los primeros y los últimos años. En la figura 1 se puede apreciar la diferencia al estratificar la durabilidad del primer TARGA según el tipo de TARGA inicial, ya fuera un inhibidor de la proteasa o un ITINAN (14,8 frente a 39,4;  $p < 0,0001$ ). En cuanto al nivel de CD4 al inicio del TARGA, tuvieron una duración significativamente menor aquellos que comenzaron con niveles más bajos, con una mediana de duración de 18,89 meses

TABLA 2. Análisis de las causas de discontinuación del primer TARGA según el tipo de TARGA

Tipo de TARGA	¿Por qué no continúa?								Total
	Fracaso	Toxicidad	Simplificación	Interrupción estructurada	Abandono	Otros	Fallecidos	Continúa	
IP									
Casos	56	81	105	14	20	10	10	28	<b>324</b>
Porcentaje	17	25	32	4	5	3	3	8	<b>100</b>
ITINAN									
Casos	32	67	11	19	18	11	1	83	<b>242</b>
Porcentaje	13	27	4	7	7	4	0,4	34	<b>100</b>
ITIAN									
Casos	4	4	0	2	4	3	1	19	<b>37</b>
Porcentaje	10	10		5	10	8	2	51,6	<b>100</b>
<b>Total</b>									
<b>Casos</b>	<b>92</b>	<b>152</b>	<b>116</b>	<b>35</b>	<b>42</b>	<b>24</b>	<b>12</b>	<b>130</b>	<b>603</b>
<b>Porcentaje</b>	<b>15</b>	<b>25</b>	<b>19</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

IP: inhibidor de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

TABLA 3. Análisis de las causas de discontinuación por años

Año	Fracaso	Toxicidad	Simplificación	Interrupción estructurada	Abandono	Otros	Fallecimientos	Continúa	Total
1997									
Casos	12	16	13	1	5	1	3	0	<b>51</b>
Porcentaje	23,5	31,4	25,5	2,0	9,8	2,0	5,9	0	<b>100,0</b>
1998									
Casos	19	20	42	7	7	4	1	7	<b>107</b>
Porcentaje	17,8	18,7	39,3	6,5	6,5	3,7	0,9	6,5	<b>100,0</b>
1999									
Casos	13	31	19	7	7	6	3	14	<b>100</b>
Porcentaje	13,0	31,0	19,0	7,0	7,0	6,0	3,0	14,0	<b>100,0</b>
2000									
Casos	14	26	14	9	4	4	1	20	<b>92</b>
Porcentaje	15,2	28,3	15,2	9,8	4,3	4,3	1,1	21,7	<b>100,0</b>
2001									
Casos	14	22	11	5	7	6	1	19	<b>85</b>
Porcentaje	16,5	25,9	12,9	5,9	8,2	7,1	1,2	22,4	<b>100,0</b>
2002									
Casos	15	16	16	1	6	2	1	25	<b>82</b>
Porcentaje	18,3	19,5	19,5	1,2	7,3	2,4	1,2	30,5	<b>100,0</b>
2003									
Casos	5	21	1	5	6	1	2	45	<b>86</b>
Porcentaje	5,8	24,4	1,2	5,8	7,0	1,2	2,3	52,3	<b>100,0</b>
<b>Total</b>									
<b>Casos</b>	<b>92</b>	<b>152</b>	<b>116</b>	<b>35</b>	<b>42</b>	<b>24</b>	<b>12</b>	<b>130</b>	<b>603</b>
<b>Porcentaje</b>	<b>15,3</b>	<b>25,2</b>	<b>19,2</b>	<b>5,8</b>	<b>6,0</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>	<b>21,6</b>	<b>100,0</b>

para aquellos con  $CD4 < 200$  céls./ $\mu$ l ( $p = 0,01$ ), 47,69 meses para los que comenzaron con  $CD4$  entre 200 céls./ $\mu$ l y 350 céls./ $\mu$ l y 39,40 meses para los que partían de niveles de  $CD4 > 350$  céls./ $\mu$ l. En el análisis univariante se asoció a una mayor durabilidad con significación estadística la adquisición de la enfermedad por vía sexual, la ausencia de infección por el virus de la hepatitis C (VHC), el inicio del TARGA con un recuento de  $CD4 > 350$  céls./ $\mu$ l, el TARGA formado por un ITINAN como acompañante de la pareja de ITIAN o con tres ITIAN y que el TARGA conste de menos de cinco comprimidos y sea en una sola toma (tabla 4). En la figura 2 se muestra la durabilidad del primer TARGA según el número de comprimidos. No se encontraron diferencias al analizar la edad, el sexo, la presencia de sida y la carga viral. Ante la posible colinealidad

(que uno de los factores pronósticos pueda ser combinación lineal de uno o más de los demás factores explicativos) se tomó una decisión sobre cuál de ellos debiera figurar en el modelo multivariante, para evitar estimaciones sesgadas de los estimadores de magnitud de la asociación (HR o razón de tasas). En el análisis multivariante no se introdujeron el número de comprimidos ni de tomas para evitar la colinealidad con el tipo de TARGA y se encontró que sólo entraban en el modelo la ausencia de coinfección por el VHC y el tratamiento con ITINAN y con tres ITIAN (tabla 4). Si se introducía en el modelo el número de comprimidos, éste también obtenía significación estadística, de forma que si el número de comprimidos prescritos era menor de cinco, la durabilidad del primer TARGA aumentaba ( $p < 0,001$ ; HR, 2,05).

TABLA 4. Factores asociados a la durabilidad de la primera pauta de TARGA mediante modelos de regresión proporcional de Cox, univariantes y multivariantes

Variable	Análisis univariante				Modelo multivariante*			
	HR	IC 95%		p	HR	IC 95%		p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
IP	1				1			
ITINAN	1,57	1,01	2,45	0,044	1,58	1,00	2,50	0,046
ITIAN	2,88	1,56	5,33	0,001	2,84	1,51	5,33	0,001
CD4 < 200 céls./ $\mu$ l	1							
CD4 200-350 céls./ $\mu$ l	1,20	0,80	1,80	0,376				
CD4 > 350 céls./ $\mu$ l	1,60	1,37	1,96	0,036				
ADVP	1							
Heterosexual	1,66	1,00	2,77	0,049				
Homosexual	1,89	1,11	3,24	0,010				
Sexo	0,67	0,43	1,03	0,680				
Edad	0,99	0,97	1,01	0,701				
VHC positivo	1				1			
VHC negativo	2,08	1,23	3,51	0,006	1,91	1,04	3,52	0,037
Sida	0,98	0,65	1,47	0,937				
CV < 30.000 copias/ml	1							
CV 30.000-100.000 copias/ml	0,96	0,57	1,61	0,887				
CV > 100.000 copias/ml	1,07	0,71	1,60	0,730				
Nº de comprimidos < 5	1							
Nº de comprimidos 5-8	0,62	0,42	0,92	0,017				
Nº de comprimidos > 8	0,48	0,29	0,79	0,004				
Nº de tomas 1	1							
Nº de tomas 2	0,23	0,14	0,39	0,001				
Nº de tomas 3	0,82	0,03	0,19	0,001				

\*En el modelo multivariante no se introdujeron el número de comprimidos ni el número de tomas para evitar la colinealidad con el tipo de TARGA. ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; CV: carga viral; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IP: inhibidor de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VHC: virus de la hepatitis C.

## Discusión

En este estudio, realizado en 603 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo en la "vida real" con porcentajes similares de tratamientos con inhibidores de la proteasa e ITINAN, encontramos que la mediana de duración del primer TARGA hasta su cambio o modificación por cualquier causa fue casi de 1,5 años y el 36% de pacientes interrumpió antes del año. Cuando se excluyen las causas "no desfavorables" (simplificación e interrupción estructurada), la mediana de duración aumenta hasta los 2 años. La causa principal de cambio es la toxicidad del TARGA, lo cual sucede en uno de cada cuatro pacientes, seguida de la simplificación, el fracaso virológico y la interrupción estructurada, aunque estas dos últimas estrategias son menos relevantes en los últimos años. Se constata una mayor durabilidad de las pautas con ITINAN que podría, al menos en parte, atribuirse al menor número de comprimidos de dichas pautas.

Este es un estudio de seguimiento retrospectivo que presenta una serie de limitaciones. Primero, el amplio período de seguimiento del estudio, lo cual conlleva que muchos de los tratamientos utilizados los primeros años no se consideren actuales hoy día. Esto es así fundamentalmente con los inhibidores de la proteasa y también con los ITIAN, pero no con los ITINAN. En segundo lugar, las pérdidas, que alcanzaron entre el 6 y el 9%, podrían haber introducido un sesgo de selección, aunque globalmente para el tipo de paciente y el tiempo de seguimiento es una cifra de pérdidas razonable. Por último, no se midió ni estimó el cumplimiento, que es un factor implicado en la du-

rabilidad dado el carácter retrospectivo del estudio y que en el tiempo del estudio no era una práctica habitual en varios de los centros participantes.

Son escasos los estudios de durabilidad de la primera pauta de TARGA realizados en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, con triple terapia y mediante curvas de supervivencia. Chen et al<sup>8</sup> describen una mediana de duración de 19 meses con una cohorte de similares características entre 1996 y 2001 y con un 65% de pacientes que recibieron inhibidores de la proteasa en el primer TARGA, y Gratacós et al<sup>9</sup> han comunicado recientemente los resultados de la cohorte del Hospital Clínic de Barcelona, que es de 14 meses, con un 70% de los pacientes que recibían inhibidores de la proteasa, si bien incluyen pacientes sólo entre los años 1998 y 2000 y excluyen a los que hicieron interrupciones estructuradas y aquellos que no tomaban pautas habituales. En nuestro estudio, con una mediana de duración de 18 meses, se confirma que la duración del primer TARGA hasta el cambio por cualquier causa con los tratamientos más habituales desde 1997 hasta 2003 es de alrededor de 1,5 años, si bien es posible que las nuevas combinaciones de reciente aparición que prácticamente no están presentes en nuestro estudio (combos de ITIAN, inhibidores de la proteasa con posologías de una vez al día y comprimidos únicos con dos ITIAN y efavirenz) aumenten esta durabilidad, aunque aún desconocemos los efectos secundarios de estas pautas a largo plazo. Las principales causas de interrupción del primer TARGA son la toxicidad, el fracaso virológico y la simplificación (fundamentalmente en pacientes con esquemas que incluyan un inhibidor de la proteasa), resultados que

en general son similares a los que se describen en otros trabajos<sup>6,10,11</sup>.

Otra forma de valorar la durabilidad es calcular cuántos pacientes interrumpen su primer TARGA al año. En la cohorte ICONA<sup>12</sup> lo hace el 36,2%, en la cohorte CASCADE<sup>13</sup> el 37,5%, en la del Royal Free Hospital<sup>14</sup> el 45% y en la cohorte suiza<sup>15</sup> el 44,1% a los 13,5 meses; estos dos últimos resultados son algo mayores porque ambos estudios incluyen pacientes con tratamiento previo. Nuestros resultados coinciden plenamente con las dos cohortes de pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (36% de interrupción al primer año) pero está claro que un número importante lo hace por causas “no desfavorables”, como son fundamentalmente la simplificación y la interrupción estructurada, que son fruto de una recomendación médica basada en guías o en los conocimientos vigentes en ese momento y no indican una evolución desfavorable. Cuando excluimos a estos pacientes encontramos que la mediana de duración del primer TARGA hasta el cambio es de 104 semanas (2 años). Se interrumpe menos el primer TARGA cuando el inicio es en años posteriores, y obtienen los mejores resultados aquellos que comienzan en 2003, lo cual es atribuible a menor fracaso y menor toxicidad, y probablemente esté en relación con la mejora de los TARGA, tanto en tolerancia como en complejidad (en 2003 la mayoría de los pacientes de nuestro estudio iniciaron la terapia con efavirenz o lopinavir/ritonavir, zidovudina o didanosina y lamivudina).

Es relevante el hecho de que la mediana de duración de los pacientes que inician con ITINAN o tres ITIAN es significativamente mayor respecto a la de los que comienzan con inhibidores de la proteasa, si bien se podría explicar, al menos en parte, por el menor número de comprimidos, que influye en el cumplimiento del TARGA. La capacidad explicativa del número de comprimidos es superior en el modelo multivariante para la variable resultado “durabilidad”. Sin embargo, dada su relación con el tipo de TARGA, se decidió introducir esta última para evitar la posibilidad de la existencia de colinealidad entre ellas. Efectivamente, en el análisis entre asociación de tipo de TARGA y número de comprimidos (estratificados en tres niveles) se encontró una clara asociación que era estadísticamente significativa. Sin embargo, al comparar ambas variables usando el número de comprimidos como variable continua, se observó un grado de solapamiento importante en los rangos para cada uno de los tres tipos de TARGA, lo cual deja cierto margen de duda sobre si la diferencia en durabilidad puede atribuirse sólo al tipo de tratamiento o si existe una influencia residual o indirecta del número de comprimidos. Por otro lado, la toxicidad de los diferentes tipos de TARGA resultó similar en el análisis, lo cual disminuye la posibilidad de que esta última fuera la explicación. No cabe atribuir la menor durabilidad de los inhibidores de la proteasa a la simplificación, pues ésta se excluyó del análisis. Recientes trabajos, basados tanto en ensayos clínicos directos como metaanálisis, han mostrado una igualdad entre ambos tipos de tratamientos en la consecución de objetivos clínicos y mejor comportamiento de los ITINAN en el logro del éxito virológico<sup>16,17</sup>, pero cuando se analizan estudios de cohortes que han evaluado la durabilidad de ambos tipos de tratamientos no se encuentran diferencias en los estudios realizados hasta el año 2002<sup>18-20</sup> y sí se describe una mayor durabilidad con los

ITINAN en aquellos publicados en los últimos años<sup>9,21,22</sup>. No obstante, ninguno hace un estudio multivariante y tiene en consideración como factor protagonista el número de comprimidos. El papel que desempeña el número de comprimidos en el comportamiento del primer TARGA es discutido en la literatura científica. La cohorte publicada por Yuan et al<sup>11</sup> y la revisión sistemática de 2001 de Barlett et al<sup>23</sup> abogan por un mejor resultado de durabilidad a menor número de comprimidos, si bien el segundo autor, en una revisión más reciente de ensayos clínicos, concluye que el número de comprimidos no puede ser considerado un predictor de la respuesta virológica<sup>24</sup> con la significativa diferencia de evaluar la indetectabilidad de la carga viral y no la durabilidad de la primera pauta de TARGA.

En cuanto a la pauta con tres ITIAN, que es con la que mejores resultados de durabilidad se obtienen, deben mencionarse dos limitaciones: una es el escaso número de pacientes con dicha pauta que hace difícil la interpretación de estos resultados, y otra es su retirada como pauta de elección en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo tras los resultados del estudio ACTG 5095<sup>25,26</sup>.

Como conclusiones de nuestro estudio, la mediana de duración del primer TARGA hasta su cambio o modificación por cualquier causa es algo menor de 1,5 años, con un 36% de interrupciones antes del año, pero cuando excluimos las causas “no desfavorables” (simplificación e interrupción estructurada) aumenta hasta los 2 años. La causa principal de cambio es la toxicidad del TARGA seguida del fracaso virológico. Se constata una mayor durabilidad de las pautas con ITINAN que, al menos en parte, podría explicarse por el menor número de comprimidos de dichas pautas que ocasionaría un aumento del cumplimiento y menor posibilidad de fracaso virológico. Esto podría tener implicaciones en la práctica clínica, favoreciendo a aquellos inhibidores de la proteasa que supongan un menor número de comprimidos, aunque esta posibilidad debiera ser sometida a una monitorización estricta en estudios prospectivos que controlaran el grado de cumplimiento antes de llegar a conclusiones definitivas.

## Bibliografía

1. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. The CASCADE Collaboration. Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet*. 2000;355:1158-9.
2. 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. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
3. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen P, 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;16:35-43.
4. 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.
5. Paris D, Ledergerber B, Weber R, Jost J, Flepp M, Opravil M, et al. Incidence and predictors of virologic failure of antiretroviral triple-drug therapy in a community-based cohort. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999;15:1631-8.
6. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:407-14.
7. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 2004;170:229-38.
8. Chen RY, Westfall AO, Mugavero MJ, Cloud GA, Raper JL, Chatham AG, et al. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. *Clin Infect Dis*. 2003;37:714-22.

9. Gratacos L, Tuset M, Codina C, Miró JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:241-5.
10. Klein MB, Willemot P, Murphy T, Lalonde RG. The impact of initial highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *AIDS*. 2004;18:1895-904.
11. Yuan Y, L'italien G, Mukherjee J, Iloeje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med*. 2006;7:156-62.
12. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, et al, for the I.C.O.N.A. Study Group. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS*. 2000;4:499-507.
13. Touloumi G, Pantazis N, Antoniou A, Stirnadel HA, Walker SA, Porter K; CASCADE Collaboration. Highly active antiretroviral therapy interruption: predictors and virological and immunologic consequences. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:554-61.
14. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Cozzi Lepri A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: Results from a single treatment centre. *AIDS*. 2001;15:186-94.
15. Hansel A, Bucher HC, Nuesch R, Bategay M. Reasons for discontinuation of first highly active antiretroviral therapy in a cohort of protease inhibitor-naive HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26:191-3.
16. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al, AIDS Clinical Trials Group 5142 Study Team. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infections – ACTG 5142 [Abstract THLB0204]. Toronto: XVI International AIDS Conference; 2006.
17. Chou R, Fu R, Huffman LH, Korthuis PT. Initial highly-active antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: discrepancies between direct and indirect meta-analyses. *Lancet*. 2006;368:1503-15.
18. Palella FJ Jr, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS*. 2002;16:1617-26.
19. Grupo de Estudio VIHVR+. Estudio epidemiológico retrospectivo sobre la duración del tratamiento de la infección por VIH o SIDA en España. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:721-4.
20. Dorrucchi M, Pezzotti P, Grisorio B, Minardi C, Muro M, Vullo V, et al, for the Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients Study Group. Time to discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy regimen: a comparison between protease inhibitor- and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens. *AIDS*. 2001;15:1733-6.
21. Bhaskaran K, on behalf of the CASCADE Collaboration. Differences in time to treatment change by class of initial regimen. Warsaw: 9th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection; October 2003.
22. Torralba M, Tamargo L, Rubio R, Moreno V, Costa JR, Del Palacio A. Eficacia y toxicidad del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH sin tratamiento previo [Abstract 430]. Valencia: XII Congreso Nacional SEIMC; 10-13 Mayo 2006.
23. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS*. 2001;15:1369-77.
24. 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;20:2051-64.
25. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer III WA, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004;350:1850-61.
26. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [actualizado enero de 2007]. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:32-53.