

TRABAJO FIN DE GRADO

**MOTIVOS DE CAMBIO DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN POBLACIÓN VIH
NAIVE QUE COMIENZA LA TERAPIA
ENTRE 2008-2015**

**TREATMENT MODIFICATION IN HIV NAIVE
INDIVIDUALS STARTING ANTIRETROVIRAL
THERAPY BETWEEN 2008-2015**

Autor:
Helena Camino Ferró

Director:
Isabel Sanjoaquín Conde

*Facultad de Medicina.
Universidad de Zaragoza
2016*

ÍNDICE

1- RESUMEN EN CASTELLANO.....	página 2
2- RESUMEN EN INGLÉS.....	página 3
3- INTRODUCCIÓN.....	página 4
4- JUSTIFICACIÓN/OBJETIVOS.....	página 8
5- MATERIAL Y MÉTODOS.....	página 9
6- RESULTADOS.....	página 11
7- DISCUSIÓN.....	página 24
8- CONCLUSIÓN.....	página 28
9- BIBLIOGRAFÍA.....	página 29
10- ANEXOS.....	página 32
11- ABREVIATURAS.....	página 36

1- RESUMEN EN CASTELLANO

Objetivo: Conocer la duración y los motivos de cambio del primer tratamiento antirretroviral prescrito a pacientes VIH naive.

Métodos: Estudio observacional y retrospectivo en el Área Sanitaria III de Zaragoza cuyo Hospital de Referencia es el Clínico Universitario Lozano Blesa. Se revisaron todos los pacientes diagnosticados de infección VIH desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2015, incluyendo en el estudio los que iniciaron tratamiento antirretroviral. Se realizó una estadística descriptiva (distribución de frecuencias para las variables recogidas), se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad acumulada de interrupción del tratamiento. Para comparar variables cualitativas, se utilizó el test Chi-cuadrado y pruebas no paramétricas. Para comparar variables cuantitativas se utilizó el test T de Student

Resultados: Se incluyeron un total de 138 pacientes con una edad media de 35,09 años. Entre ellos, 72 eran extranjeros y 66 españoles La media de duración del primer tratamiento fue de 658,44 días (mediana 431,50). Los regímenes basados en ITINN tuvieron una duración mayor que el resto (890,33 días), seguidos de las combinaciones STR (856 días). Los principales motivos de finalización fueron: la toxicidad con un porcentaje de 52%, seguida de la simplificación, con un porcentaje de 15%. El número de abandonos del TAR fue mayor en los inmigrantes (8/9) y las terapias STR también se usaron menos en esta población (38%).

Discusión: En nuestra Área la duración del primer tratamiento antirretroviral es corta, pero similar a lo recogido en estudios nacionales. El número de cambios por reacciones adversas y por pérdidas de seguimiento disminuye, mientras que la simplificación crece de forma constante para mejorar la adherencia y evitar toxicidades. Estos datos pueden justificar elegir las opciones más sencillas o el comprimido único en el TAR de inicio para evitar cambios futuros o abandonos.

Palabras clave: Terapia antirretroviral, VIH, cambio, durabilidad, naive.

2- RESUMEN EN INGLÉS

Aim: To analyze the duration and the reasons for discontinuation of the different pharmacologic combinations used as start of antiretroviral therapy in naive HIV-positive patients.

Methods: Retrospective observational study. All HIV infected patients who started antiretroviral therapy in Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, reference of Area III in Zaragoza, were included. The patients were studied during the period between January 1st 2008 and December 31st 2015. Descriptive statistics were obtained using frequency tables. To study the probability of interrupting the treatment, Kaplan-Meier method was used. The Chi-square test and nonparametric tests were used to compare qualitative variables. The Student's t test was used to compare quantitative variables.

Results: A total of 138 patients were included, the mean age is 35,09 years. 72 of them are foreigners, and 66 are Spanish. The meanduration of the first treatment was 658,44 days (median 431,50). The drug regimes based on NNRTI achieved longer duration than the others (890,33 days), followed by STR combinations (856 days). The main reasons of discontinuation of treatment were: adverse reactions and toxicity (52%) and simplification (15%). The number of losses to follow up was higher between immigrant patients (8/9) and STR therapies were less used in this same population (38%).

Discussion: The duration of the first antiretroviral treatment is still short in our Area, but similar to national data. The number of discontinuations due to adverse reactions and loss to follow up seems to be decreasing, and simplifications are constantly increasing to improve adherence and avoid toxicity. These facts can justify the choice of simpler therapies or STR since the start of therapy, which will avoid future discontinuations or monitoring losses.

Key words: Antiretroviral therapy, HIV, change, durability, naive.

3- INTRODUCCIÓN

Historia de la terapia antirretroviral

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un virus RNA que se integra en el DNA de los Linfocitos T CD4 perpetuando su existencia a la vez que destruye paulatinamente la inmunidad celular del individuo infectado.

Los primeros casos de infección VIH se diagnostican en 1981 en Estados Unidos, y pronto se convierte en una pandemia universal. La gravedad de sus manifestaciones y la mortalidad asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) han supuesto 34 millones de muertos hasta 2014 y justifican que, desde su descubrimiento, la búsqueda del tratamiento capaz de curar o controlar la infección fuera una prioridad. Este objetivo sigue vigente 35 años después y es motivo de investigación activa a nivel mundial. Según datos de la OMS a finales de 2014, solo 15,8 millones de personas reciben tratamiento antirretroviral, el 41% de los 36,9 millones de personas que viven con el VIH⁽¹⁾.

En 1984, con el aislamiento del virus VIH, y con la identificación de las enzimas implicadas en su ciclo de replicación, se dan los primeros pasos en el desarrollo de fármacos capaces de obstaculizar etapas vitales de la multiplicación viral. Los fármacos se van a clasificar por su mecanismo de acción y por la etapa del ciclo replicativo que bloquean.

La Zidovudina (AZT) fue el primer fármaco antirretroviral (FAR) aprobado por la FDA en 1987⁽²⁾; posteriormente fue la Didanosina (ddI). Ambos fueron los primeros antirretrovirales de la familia de los Inhibidores de Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN) que en monoterapia o asociados, conseguían una reducción de la carga viral plasmática (CVP) y una ralentización de la progresión de la enfermedad, aunque con beneficios muy limitados en el tiempo.

Entre 1995 y 1996, con Saquinavir (SQV), Indinavir (INV) y Ritonavir (RTV), aparecen los Inhibidores de la Proteasa (IP). Con ellos comienza la era de la terapia antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), y por primera vez se consiguen verdaderos cambios en la evolución de la infección VIH.

La incorporación entre 1997 y 1998 de Nevirapina (NVP) y Efavirenz (EFV), Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (ITINN), permitió asociar las tres familias de antirretrovirales (los ITIAN, los nuevos IP y los ITINN) logrando así las mejores respuestas terapéuticas obtenidas hasta el momento. Las guías de terapia antirretroviral comienzan a recomendar la terapia triple (hoy terapia clásica) constituida por la asociación de dos fármacos de la familia de los ITIAN y un tercer fármaco de la familia de los IP ó de los ITINN⁽³⁻⁵⁾.

La investigación de nuevas moléculas es una constante en busca de mejores perfiles de toxicidad y eficacia. En 2001 aparecen los Inhibidores de Fusión con Enfertivide (EF), de administración subcutánea. En 2006 se comercializa el primer Inhibidor de Integrasa con Raltegravir (RAL), y el primer Inhibidor de los Receptores CCR5 de entrada al linfocito TCD4 con Maraviroc (MVC).

Los objetivos del TAR han evolucionado al igual que los fármacos y las combinaciones recomendadas. Cuando lo más importante era conseguir controlar la replicación del virus, los efectos secundarios se asumían como el precio a pagar por prolongar la supervivencia. Cuando la supervivencia empezó a acercarse a la de la población general, se comenzaron a buscar nuevos fármacos que, a igual eficacia, ocasionaran el menor número de efectos secundarios. Conseguida la eficacia, seguridad, tolerancia y durabilidad además de mejorar en la supervivencia, el nuevo reto de la medicación antirretroviral fue disminuir el número de comprimidos, el número de tomas y mejorar la eficiencia. Aparecen los primeros combos de antirretrovirales que asocian dos ITIAN en un comprimido: 3TC/AZT, ABC/3TC y TDF/FTC y, desde 2009 los Single Tablet Regimen (STR), terapia antirretroviral completa en pastilla única y en toma única son otra meta alcanzada⁽⁶⁾.

Elegir un tratamiento de inicio es complejo, sobre todo con vistas a que se mantenga el mayor tiempo posible sin merma de su eficacia^(3,7). Los tratamientos actuales son muy eficaces, pero no erradican la infección; sin ellos, el virus vuelve a replicarse, y la inmunidad del paciente comienza a deteriorarse. El mantenimiento indefinido del tratamiento es indispensable para el control de la infección, siendo la adherencia uno de los factores más importantes para conseguir el éxito terapéutico⁽⁸⁻¹¹⁾. A igual eficacia se seleccionan las combinaciones más sencillas, mejor toleradas y con posología una vez al día (QD) con la intención de mejorar la adherencia.

Desde la introducción de los primeros FAR, las recomendaciones de inicio de tratamiento también se han ido modificando^(12,13). A partir de 2014, se reconoce la indicación universal de iniciar TAR en todos los pacientes diagnosticados⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, independientemente del recuento de linfocitos CD4⁽¹⁷⁾, basado en evidencias clínicas (estudio START: Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment⁽¹⁸⁾, estudios observacionales^(4,5,8,9)) y en subanálisis de ensayos clínicos^(11,19). Tratar precozmente reduce la morbilidad, recupera y preserva la función inmunológica, además de prevenir la transmisión del VIH.

TAR recomendado por la guía española GESIDA 2016⁽¹⁷⁾

En España, las 6 familias de Antirretrovirales disponibles son: los Inhibidores de Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleótido (**ITIAN**), los Inhibidores de Transcriptasa Inversa no Nucleósidos (**ITINN**), los Inhibidores de Proteasa (**IP**), los Inhibidores de Integrasa (**INI**), los Inhibidores de Fusión (**IF**) y los Inhibidores de receptor CCR5. Contamos con 25 fármacos distribuidos entre las 6 familias:

- Siete **ITIAN**: Ziduvodina (ZDV), Didanosina (ddI), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Emtricitabina (FTC), Abacavir (ABC) y Tenofovir (TDF).
- Cuatro **ITINN**: Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirina (ETR) y Rilpivirina (RPV).
- Seis **IP**: Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Lopinavir (LPV), Fosamprenavir (FPV), Saquinavir (SQV) y Tipranavir (TPV).
- Tres **INI**: Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG), y Dolutegravir (DTG);
- Un **IF**: Enfuvirtide.
- Un **INHIBIDOR CCR**: Maraviroc (MVC).

Los fármacos que aportan ventajas mejorando la tolerancia, minimizando toxicidades y efectos adversos así como interacciones, han relegando a los fármacos más antiguos y con peor perfil a puestos secundarios.

La guía de terapia antirretroviral GESIDA 2016 recomienda pautas de 3 FAR formadas por 2 ITIAN, asociados a un INI, un ITINN ó un IP potenciado^{(20), (ANEXO I)}. Son de elección en las combinaciones de inicio TDF/FTC y ABC/3TC de la familia de los **ITIAN**, que deberían administrarse siempre que sea posible en preparados coformulados. Entre los componentes de la familia de los **ITINN**, RPV se considera de elección en pacientes naive con menos de 100000 cp/mm³^(3,15,20). De los **IP** disponibles para TAR de inicio sólo se utilizan ATV y DRV potenciados con dosis bajas de Ritonavir (RTV) o Cobicistat (COBI), ya que son los mejor tolerados. LPV puede utilizarse, con igual eficacia, pero con mayores efectos adversos metabólicos (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemias), y gastrointestinales (diarrea)^(3,15,20). Respecto a los **INI** aprobados para utilización en TAR de inicio, se consideran de elección DTG combinado con TDF/FTC o con ABC/3TC, RAL con TDF/FTC o EVG con COBI y TDF/FTC^(3,15,20).

Las múltiples combinaciones posibles tienen una eficacia similar, que supera el 75%. Por tanto, a la hora de prescribir se deben valorar aspectos como el número de comprimidos, la frecuencia de administración, las reacciones adversas, las interacciones farmacológicas, las recomendaciones vigentes e incluso el coste.

Pese a la gran efectividad y baja toxicidad de los tratamientos actuales, muchos pacientes no mantienen la misma pauta de TAR indefinidamente.

Motivos de cambio de terapia antirretroviral

Los motivos de cambio antirretroviral se han modificado coincidiendo con el perfeccionamiento de los fármacos prescritos. Los estudios de durabilidad con los primeros TARGA realizados en los años 2000, destacaban el fracaso virológico y la toxicidad como los principales motivos de discontinuación^(21,22,23).

Los FAR pueden producir efectos secundarios presentes al inicio del tratamiento o a medio-largo plazo, algunos efectos son específicos de fármaco y otros de grupo. La toxicidad mitocondrial se atribuye a los ITIAN, especialmente a d4T, ddI y AZT, implicados fundamentalmente en la lipoatrofia. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad con NVP y ABC (ITIAN). La hepatotoxicidad se ha asociado tanto a la familia de los ITINN como a los IP. El fármaco que más se ha relacionado con trastornos neuropsiquiátricos es EFV (ITINN) y está contraindicado durante la gestación por su potencial teratogenicidad. Las dislipemias, la resistencia a la insulina y la diabetes se han asociado a los IP clásicos así como el lipoacúmulo de grasa y la intolerancia gastrointestinal. A más largo plazo, la toxicidad renal y ósea se relaciona con TDF (ITIAN). El incremento el riesgo cardiovascular también se asocia a ABC (ITIAN) y a los antiguos IP. Muchos de estos efectos han sido estigmatizantes, como la lipoatrofia o el lipoacúmulo de grasa, comprometiendo la adherencia tan indispensable para que cualquier combinación funcione⁽⁸⁻¹¹⁾.

En los últimos 5 años los cambios de tratamiento por toxicidad y fracaso virológico están dejando paso a los cambios por simplificación^(10,21,24-26). Hablamos de simplificación cuando un Tratamiento Antirretroviral eficaz se sustituye por otro con la intención de limitar su complejidad. Se simplifica al reducir el número de comprimidos, el número de tomas o el número de familias utilizadas. Las terapias una vez al día(QD) y STR mejoran la calidad de vida, aumentan la adherencia al tratamiento y disminuyen los ingresos hospitalarios^(7,18-21).

4- JUSTIFICACIÓN

El objetivo principal de este estudio es analizar cuáles son las pautas de TAR de inicio en los pacientes VIH naïve de nuestra Área sanitaria III y la duración de ese primer tratamiento.

También nos interesa conocer cuáles son los motivos de cambio de este tratamiento, y a qué pautas se cambia de forma preferente, para optimizar la prescripción en función de los resultados.

5- MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo de perfil sociodemográfico y clínico. Se recogen todos los nuevos diagnósticos de infección VIH en el Área Sanitaria III de Zaragoza, desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2015. Se incluyen para el estudio los casos que comenzaron tratamiento antirretroviral con dispensación en la Farmacia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

El Área III (ANEXO II) atiende a una población de 293.892 habitantes e incluye el centro Penitenciario de Daroca que alberga 500 presos. El Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa es el Referente para este Área Sanitaria.

Los nuevos VIH recogidos se contrastaron con los notificados por el Departamento de Vigilancia epidemiológica de Aragón que, desde 2008, participa en el Sistema de Información y registro de Nuevas Infecciones VIH a nivel nacional (SINIVIH)(27).

En España, desde el año 2008 al 2014 se han declarado 21.556 nuevos casos de VIH, con una tasa de incidencia que ha evolucionado de 12,38 casos/100.000 habitantes en 2008 a 7,25 casos/100.000 habitantes en 2014. En Aragón en ese mismo periodo de tiempo, el Departamento de Vigilancia Epidemiológica ha comunicado 747 nuevos diagnósticos de VIH, de los cuales 233 corresponden al Área sanitaria III de Zaragoza, lo que representa el 31% del total de la Comunidad Autónoma. La tasa de infección en Aragón es de 7,7 casos por cada 100.000 habitantes⁽²⁷⁾.

Revisamos los 233 nuevos diagnósticos de VIH notificados. Excluimos de esa población 44 individuos del Centro Penitenciario y añadimos 15 nuevos diagnósticos registrados en el año 2015. En total quedan para estudio 204 casos, de los cuales tienen seguimiento completo a lo largo de los 7 años 138 (hay 66 personas que tras el diagnóstico nunca acudieron a Consultas ni iniciaron terapia).

Se realizó la revisión de las historias clínicas y se recogieron las siguientes variables:

- Variables sociodemográficas: edad, sexo, fecha de nacimiento, país de origen, prevalencia de VIH en país de origen,(28) estado civil, situación laboral, nivel de estudios.
- Consumo de tóxicos: tabaco, alcohol, drogas no parenterales, drogas por vía parenteral.
- Variables relacionadas con la infección VIH: fecha de diagnóstico, motivo de dicha solicitud, contactos sanitarios previos al diagnóstico, mecanismo de transmisión.
- Variables clínicas: comorbilidades, neoplasias al diagnóstico, coinfección VHB, VHC, VHD, infección de transmisión sexual, enfermedades indicadoras o definitorias de SIDA, categoría VIH CDC (ANEXO III), y prueba de Mantoux.

- Estudio al diagnóstico: linfocitos CD4, porcentaje de CD4, linfocitos CD8, porcentaje de CD8, cociente CD4/CD8, carga viralplasmática VIH, tipo de VIH (1 o 2), HLA-B57, estudio de resistencias, y trombopenia, linfopenia o reactantes de fase aguda (VSG,PCR) previas al diagnóstico.
- Variables de tratamiento antirretroviral: demora en el inicio de tratamiento desde el diagnóstico, fecha de inicio de TAR, combinación de TAR utilizada, fecha de cambio del TAR, nueva combinación utilizada y motivo de cambio.

Se define como pérdidas: aquellos pacientes que, siendo diagnosticados, no acudieron nunca a Consultas ni recibieron medicación en la comunidad de Aragón.

Se define como abandono de seguimiento: aquellos pacientes que, tras el inicio de tratamiento, no acuden a las visitas en un periodo superior a 6 meses.

El cambio de primer tratamiento se definió como la modificación de al menos uno de los fármacos del régimen. El cambio de una combinación de fármacos administrados en comprimidos individuales a otra combinación de fármacos iguales pero en comprimido único, no se consideró cambio.

Se define simplificación como la modificación de un tratamiento antirretroviral eficaz por otro menos complejo, con menor número de comprimidos, menor número de tomas o menor número de familias utilizadas.

Las diferentes combinaciones de antirretrovirales se analizaron en función de los dos ITIAN elegidos (AZT/3TC, ABC/3TC, TDF/FTC) y en función del tercer fármaco elegido perteneciente a las familias de ITINN, de IP o INI.

Análisis estadístico: análisis descriptivo de las características de la población estudiada (tablas de frecuencia), el porcentaje de interrupciones y las causas recogidas.

Para comparar variables cualitativas, se utilizó el test Chi-cuadrado y pruebas no paramétricas. Para comparar variables cuantitativas se utilizó el test T de Student. Se utilizó un nivel de significación estadística de $p<0,05$ en todas las pruebas.

Para estimar la probabilidad acumulada de interrupción del tratamiento durante el seguimiento se utilizó el modelo de Kaplan-Meier.

Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SPSS: IBM SPSS Statistics versión 21.00.

6- RESULTADOS

Estudio de las características sociodemográficas de la población

En el total de la población analizada (N=138) se registran 78 hombres y 60 mujeres.

En cuanto a la edad en el momento del diagnóstico, la media es de 35,09 años (desviación estándar 9,852), siendo la edad máxima

62 años, y la mínima 16.

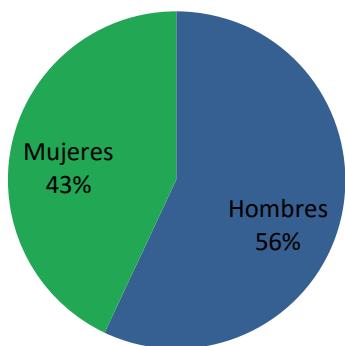


Figura 2. Distribución por grupos de edad

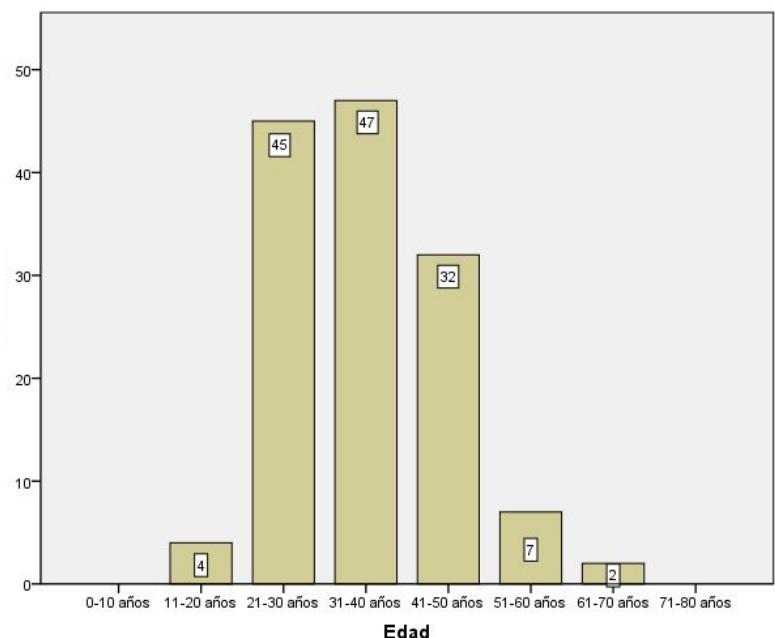
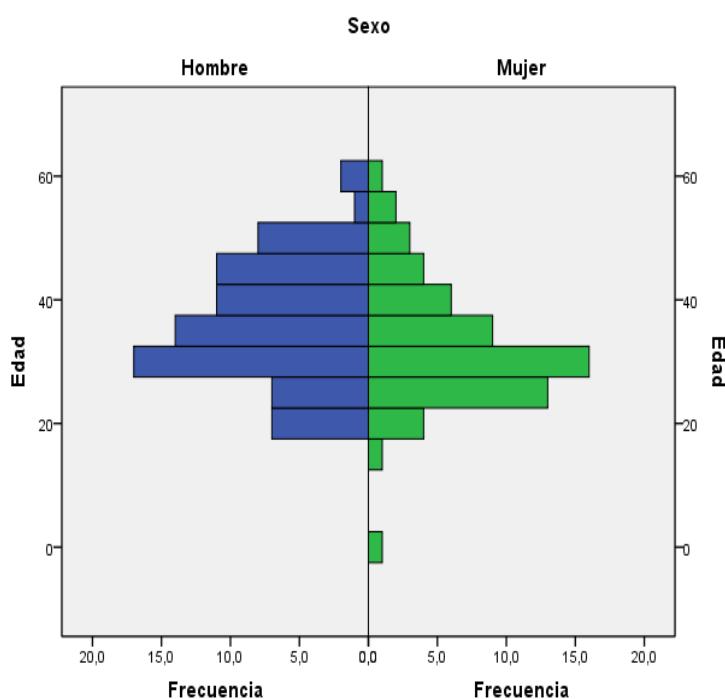


Figura 3. Relación entre edades y sexos



Ante la gran variedad de países de procedencia, clasificamos el total de pacientes en: nacidos en Europa (79), África (41), y América (18). Del total, sólo 66 (un 48%) son de nacionalidad española.

Figura 4. Distribución por país de procedencia



Figura 5. Distribución por continente de procedencia

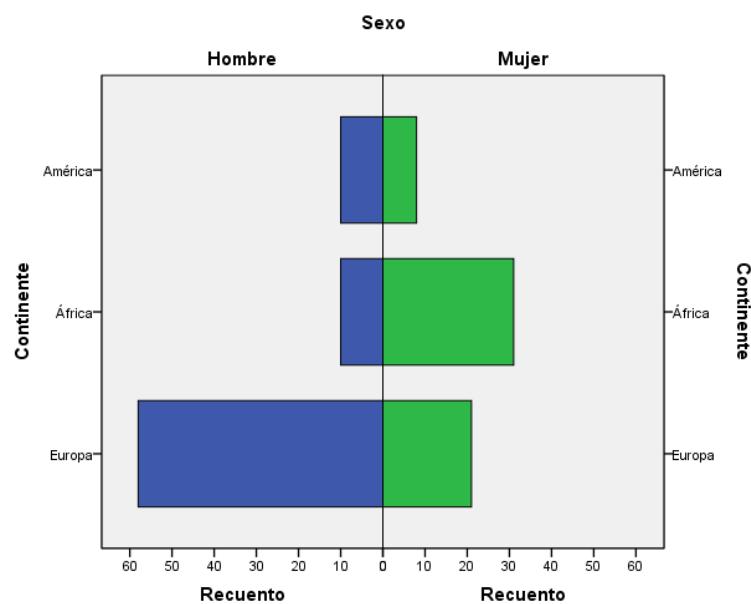
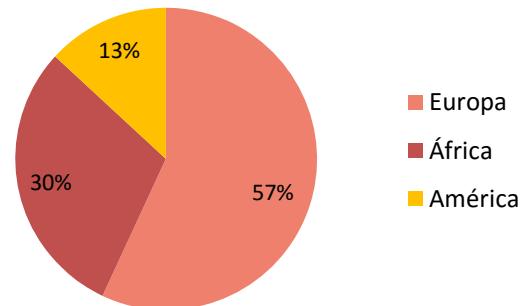


Figura 6. Relación entre continentes de procedencia y sexos

Hábitos tóxicos: Se registran 106 pacientes : 62 fumadores, 18 consumidores de alcohol, 20 de drogas no parenterales, y 6 usuarios activos de drogas por vía parenteral.

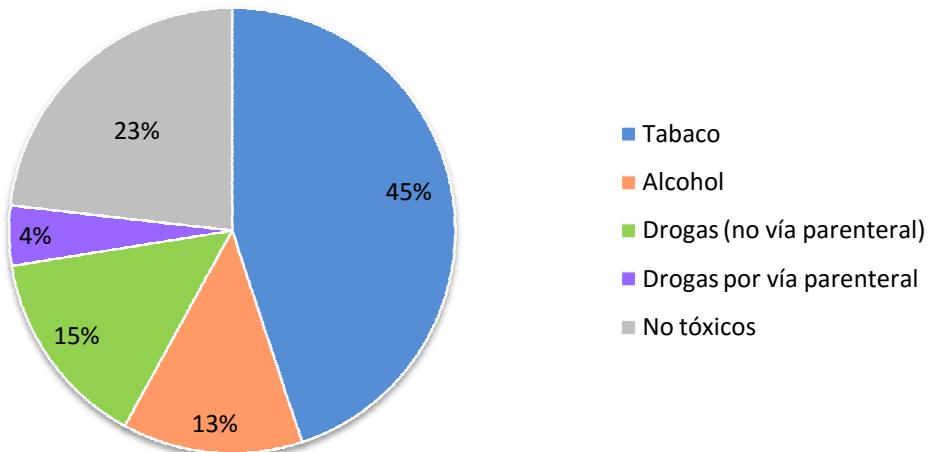
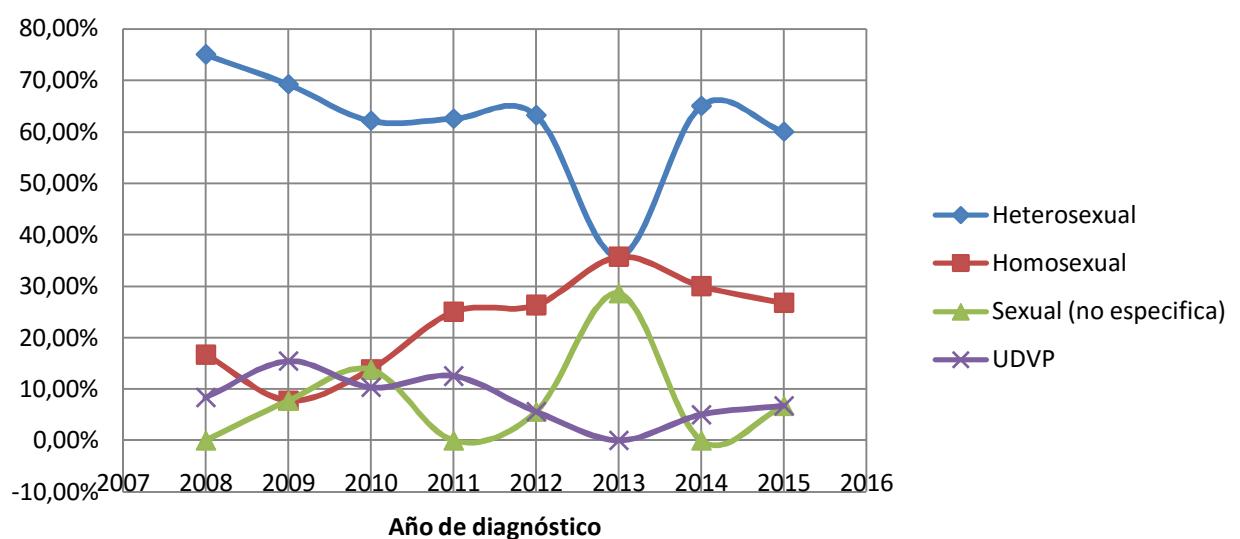


Figura 7. Frecuencia de los distintos hábitos tóxicos en la población estudiada

Mecanismo de transmisión del VIH: se contabilizan 11 UDVP, 85 por transmisión heterosexual, y 31 homosexual. En 11 la transmisión no queda especificada.

Figura 8. Evolución anual de las vías de transmisión del VIH



Estado del paciente al diagnóstico (ANEXO III)

La media de linfocitos CD4 es de 429,93 (desviación típica 329,628), y la mediana 379. La media del cociente CD4/CD8 es de 0,4378 (desviación típica 0,3497), y la mediana 0,35. La media de CVP al diagnóstico es de 119625,51 (desviación típica 191821,62) y la mediana 45900.

Figura9. Evolución anual de linfocitos CD4 al diagnóstico (media y mediana)

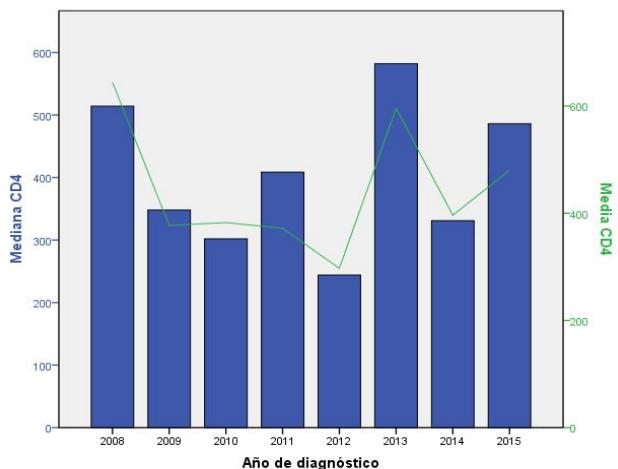


Figura 10. Evolución anual de cociente CD4/CD8 al diagnóstico (media y mediana)

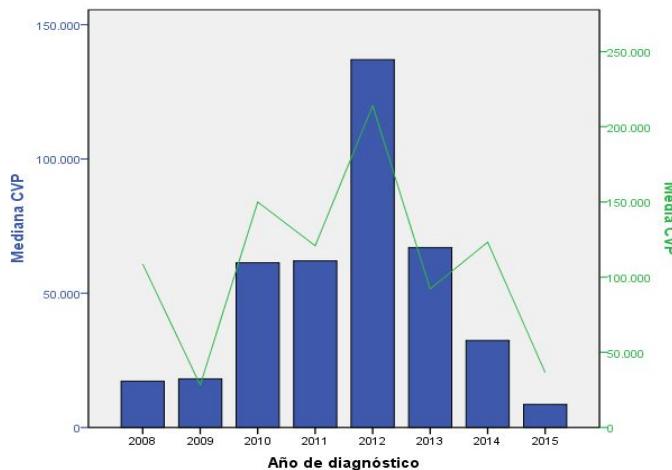
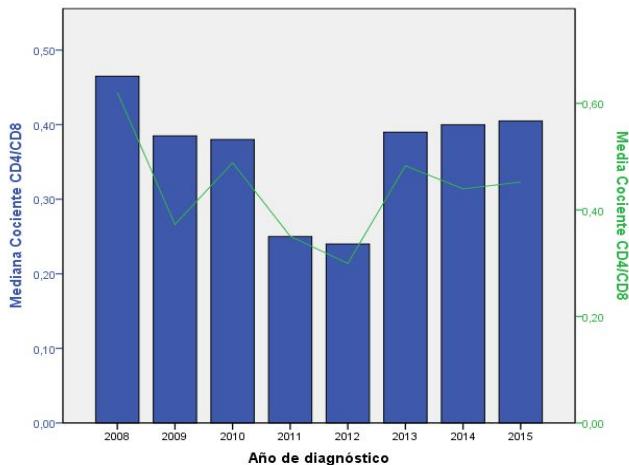
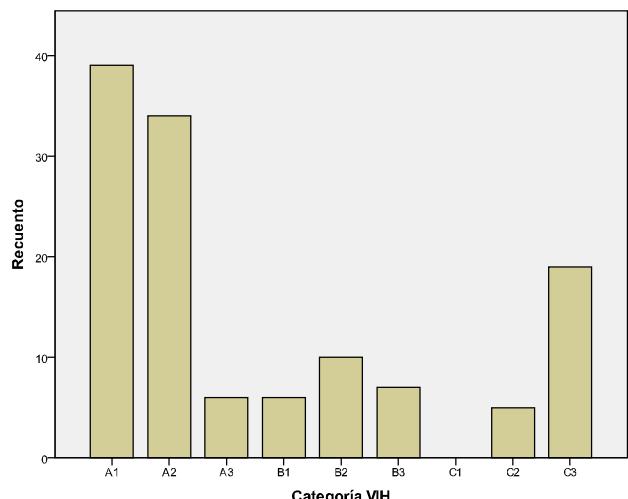


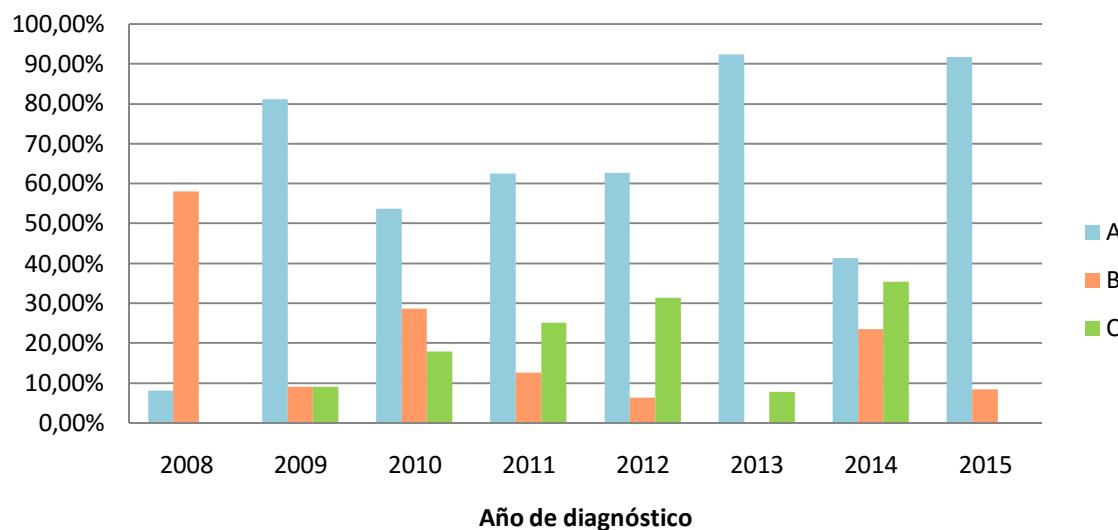
Figura11. Evolución anual de CVP al diagnóstico (media y mediana)

Figura12. Distribución de categorías clínicas al diagnóstico



El análisis de la categoría clínica al diagnóstico muestra un 30% de pacientes en la categoría A1, un 28% A2, 5% A3, 5% B1, 8% B2, 5% B3, ninguno C1, 4% C2, y 15% C3.

Figura 13. Evolución anual de frecuencia de categorías clínicas de VIH al diagnóstico. Agrupadas en tres conjuntos: A (A1, A2, A3), B (B1, B2, B3), y C (C1, C2, C3).



En 19 pacientes (13%) se observa una enfermedad indicadora en el momento del diagnóstico, siendo la más frecuente la presencia de adenopatías, seguida de síndrome constitucional.

En 26 pacientes (19%) se observa una enfermedad definitiva de SIDA al diagnóstico, siendo la más frecuente la tuberculosis.

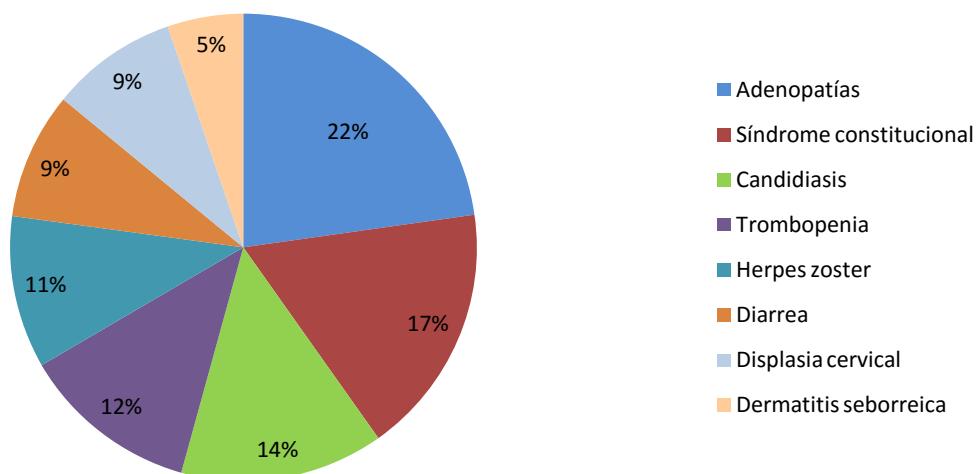


Figura 14. Frecuencia de aparición de cada enfermedad indicadora de VIH al diagnóstico

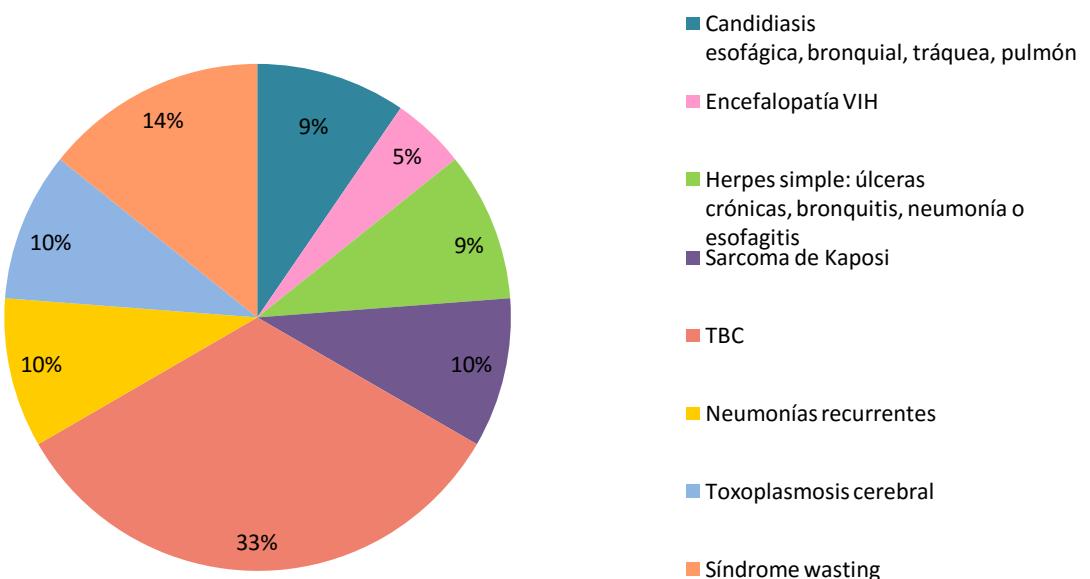


Figura 15. Frecuencia de aparición de cada enfermedad definitoria de SIDA al diagnóstico

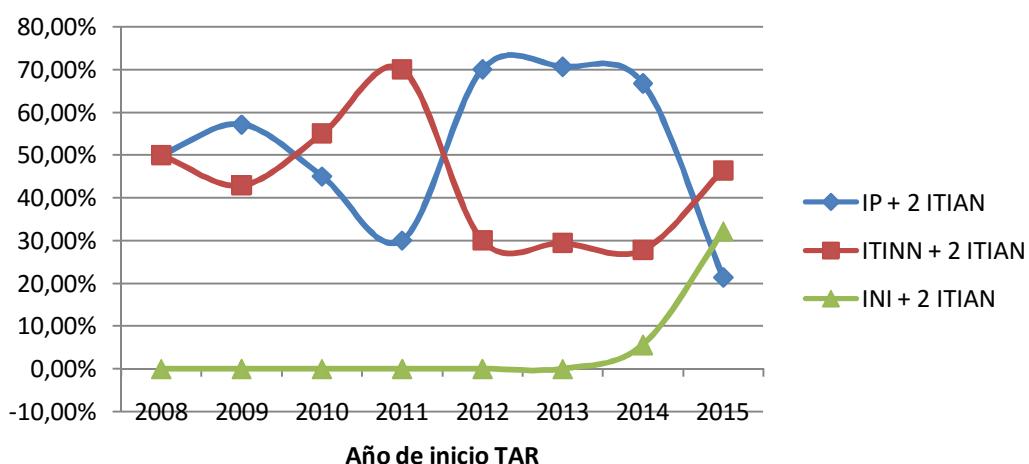
Variables relacionadas con el TAR de inicio:

Se clasifica el primer régimen de TAR pautado por familias: en total, se pautan 65 regímenes basados en IP, 61 basados en ITINN, y 10 basados en INI.

Tabla 1. Frecuencia de cada combinación de TAR de inicio (familias de FAR)

TAR	Frecuencia	Porcentaje
IP + 2 ITIAN	65	47%
ITINN + 2 ITIAN	63	45,6%
INI + 2 ITIAN	10	7,2%
Total	138	

Figura 16. Evolución anual de la frecuencia de cada combinación de TAR de inicio (familias de FAR)



Dentro de los **IP**: 20 pacientes tratados con LVP, 4 con FAVP, 3 con ATV y 38 con DRV.

Dentro de los **ITINN**: 29 pacientes con EFV, 12 con NVP, 21 con RPV y 1 con ETR.

Dentro de los **INI**: 2 pacientes con RAL, y 8 con DTG.

Figura 18. Evolución anual de uso de cada IP

Figura 17. Frecuencia total de uso de cada IP

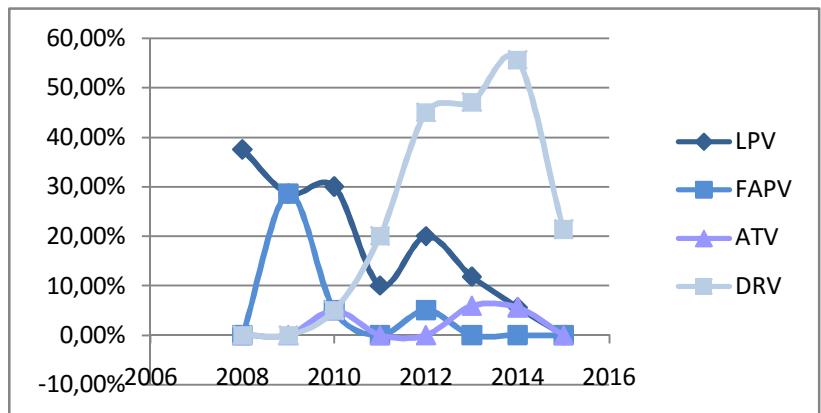
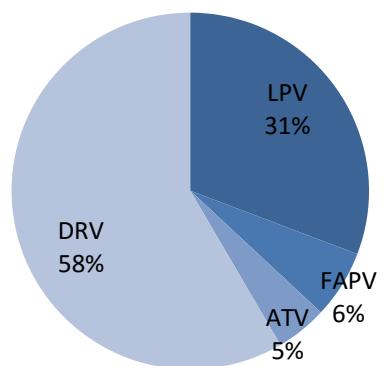


Figura 19. Frecuencia total de uso de cada ITINN

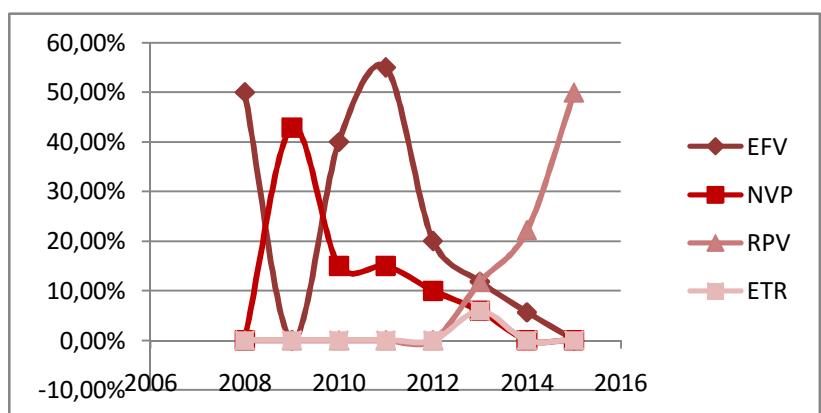
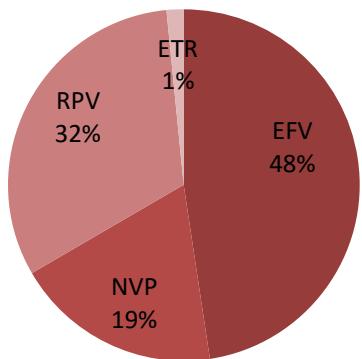


Figura 21. Frecuencia total de uso de cada INI

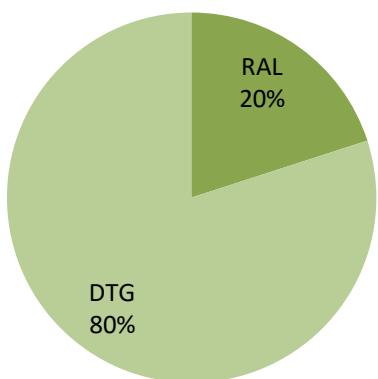
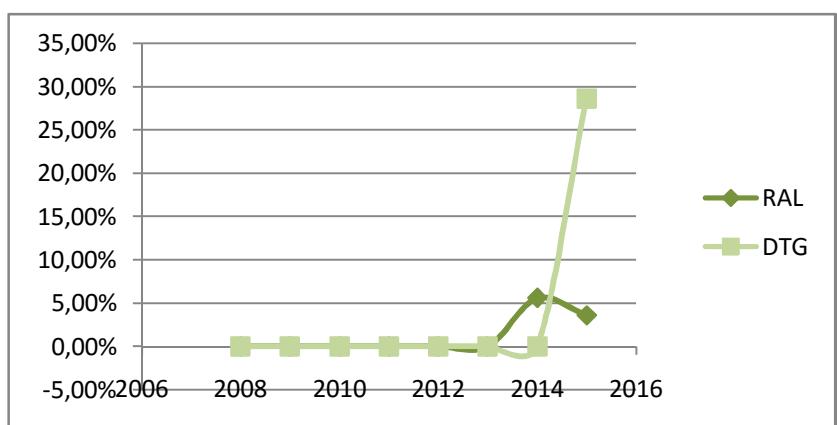


Figura 22. Evolución anual de uso de cada INI

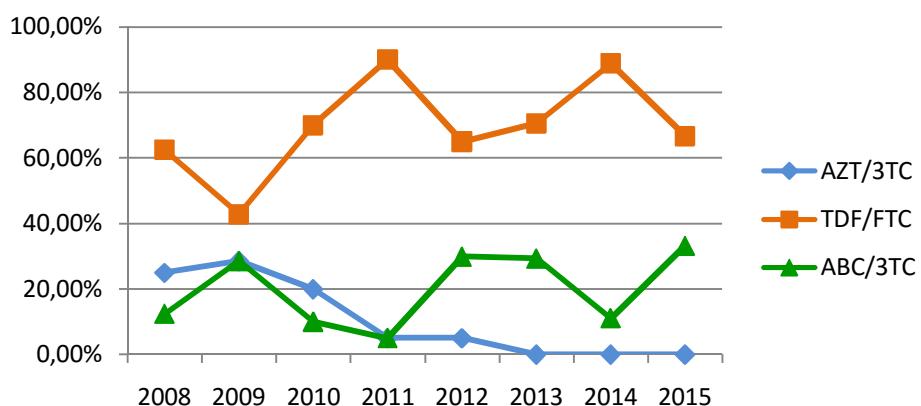


En cuanto al combinado de ITIAN utilizado, en 10 se pauta un compuesto con AZT, 28 con ABC y 99 con TDF.

Tabla 2. Frecuencia total de uso de cada combinado de ITIAN en TAR de inicio

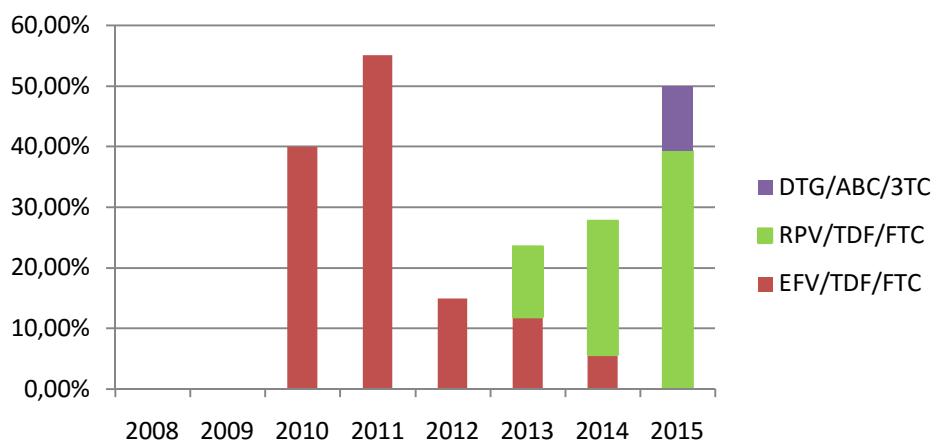
ITIAN	Frecuencia	Porcentaje
AZT/3TC	10	7,40%
TDF/FTC	99	72,30%
ABC/3TC	28	20,70%
Total	138	

Figura 23. Evolución anual de uso de cada combinado de ITIAN



De los 138 pacientes que inician TAR, 44 (un 31,9%) inician con un régimen de comprimido único diario (**STR**): ninguno en 2008 ni en 2009, 8 en 2010, 10 en 2011, 3 en 2012, 4 en 2013, 5 en 2014, y 14 en 2015.

Figura 24. Evolución anual de uso de los distintos regímenes STR en TAR de inicio



La demora de inicio de TAR (contabilizada en meses desde la fecha de diagnóstico hasta la de inicio de TAR) ha disminuido desde 2008 (media de 10 meses) hasta 2015 (media de 1 mes).

Del total de 138 pacientes finalmente incluidos en el estudio: 12 fueron diagnosticados en 2008, 13 en 2009, 29 en 2010, 16 en 2011, 19 en 2012, 14 en 2013, 20 en 2014 y 15 en 2015. Independientemente del momento del diagnóstico el número de pacientes que inician tratamiento cada año es: 8 en 2008, 7 en 2009, 20 en 2010, 20 en 2011, 20 en 2012, 17 en 2013, 18 en 2014 y 28 en 2015, en relación con la demora del inicio del mismo, y su evolución a lo largo de los 8 años de seguimiento. A partir del año 2009, el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento ha disminuido progresivamente.

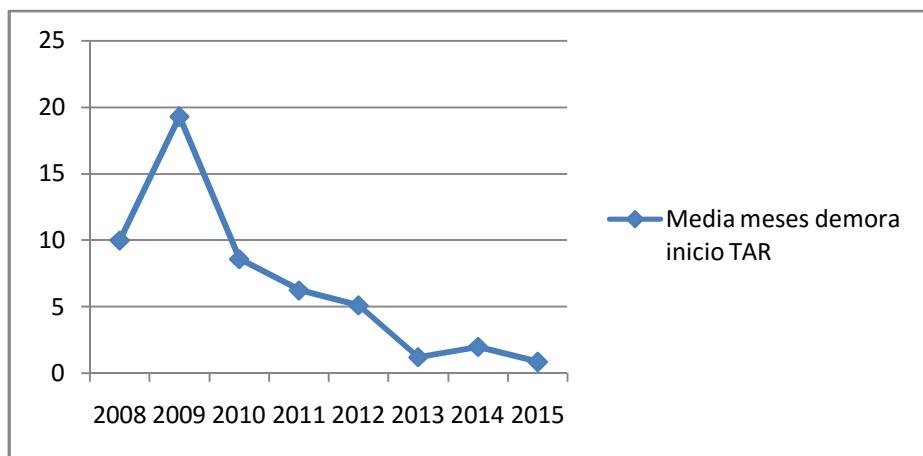


Figura 25. Evolución anual de la demora de inicio de TAR desde el diagnóstico

Variables relacionadas con el cambio de TAR:

La media de días de duración del TAR de inicio en pacientes que cambian el TAR de inicio es de 652,36 días (desviación típica 626,216), siendo el mínimo de 8 días, y el máximo de 2231. En meses, la media de duración es de 14,49 meses (desviación típica 20,564).

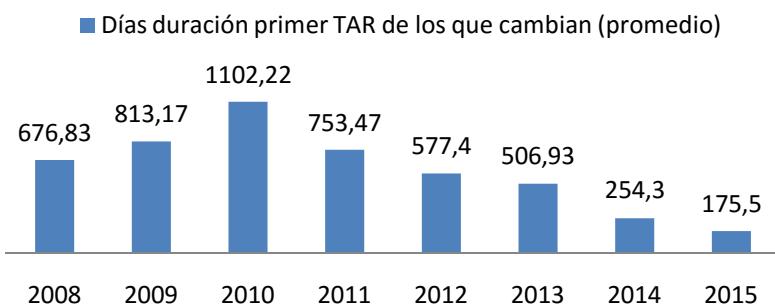


Figura 26. Evolución anual de media de días de duración del primer TAR

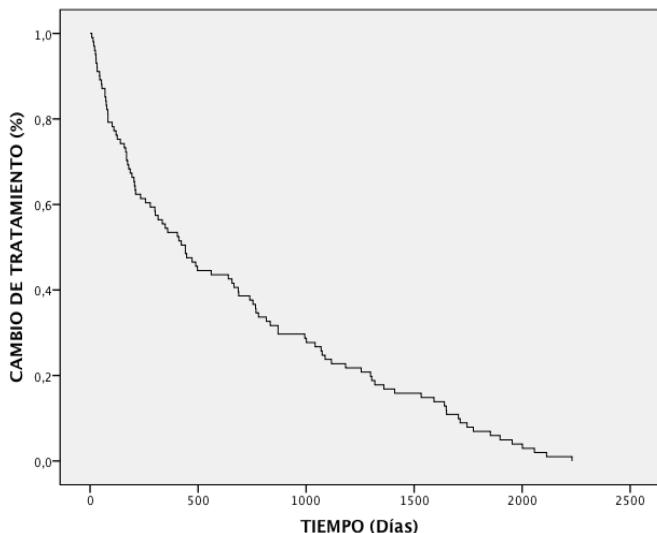


Figura 27. Curva de Kaplan-Meier estimando el riesgo de cambio de TAR de inicio con relación al tiempo transcurrido (días) desde el inicio

Separando la duración del primer TAR por familias, la duración media de las combinaciones basadas en IP es de 520,62 días (desviación típica 457,847), la de las combinaciones basadas en ITINN es de 890,33 días (desviación típica 755,892), y la de las combinaciones basadas en INI de 150,17 días (desviación típica 123,640).

La duración media del TAR de inicio en pacientes que comienzan con un régimen STR fue 857,36 días (desviación típica 688,547), mientras que la duración media de los que no inician con STR fue de 584,92 días (desviación típica 593,746).

Del total de pacientes que inician TAR, este se interrumpe en 81 pacientes (58,7%) a fecha de fin de seguimiento (31/12/2015): 8 de los que inician TAR en 2008, 6 en 2009, 14 en 2010, 15 en 2011, 15 en 2012, 10 en 2013, 9 en 2014 y 4 en 2015.

Separando por familias de TAR de inicio, interrumpen TAR 50 pacientes de los que comienzan con una combinación basada en IP, 28 de los que inician con una combinación basada en ITINN, y 3 de los que comienzan con una combinación basada en INI.

Figura 28. Evolución anual de porcentaje de pacientes que interrumpen TAR de inicio

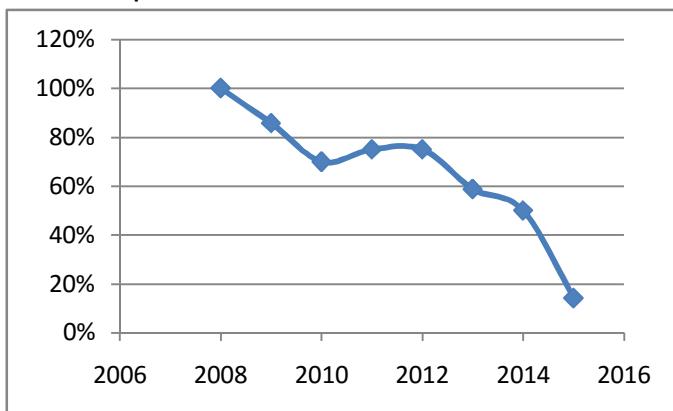
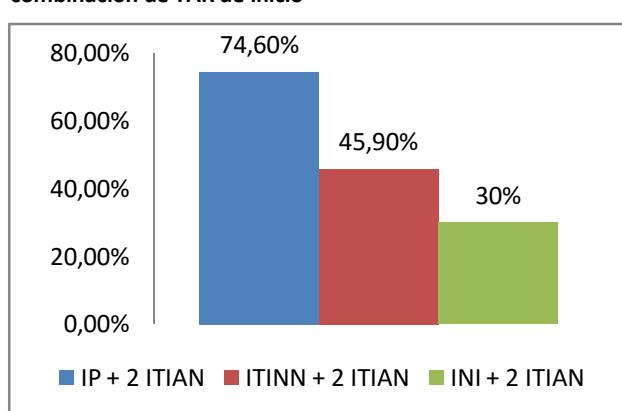


Figura 29. Porcentaje de pacientes que interrumpen TAR según combinación de TAR de inicio



Como causas de la interrupción del primer TAR, 42 pacientes cambian por toxicidad, 5 por fracaso virológico, 5 por interacciones medicamentosas, 12 por simplificación, y 8 por gestación.

Dentro de los pacientes que interrumpen el TAR, se registran 9 pacientes cuya causa de interrupción es el abandono de tratamiento una vez iniciado (6,5% del total que inician): 3 de los diagnosticados en 2008, 2 en 2009, ninguno en 2010, 3 en 2011, ninguno en 2012 ni 2013, 1 en 2014, y ninguno en 2015.

Dentro de los 42 cambios por toxicidad, la más frecuente es la toxicidad gastrointestinal y la renal (8 casos cada una), seguidas de la neurológica (7 casos).

Figura 30. Frecuencias totales de cada causa de interrupción de TAR de inicio

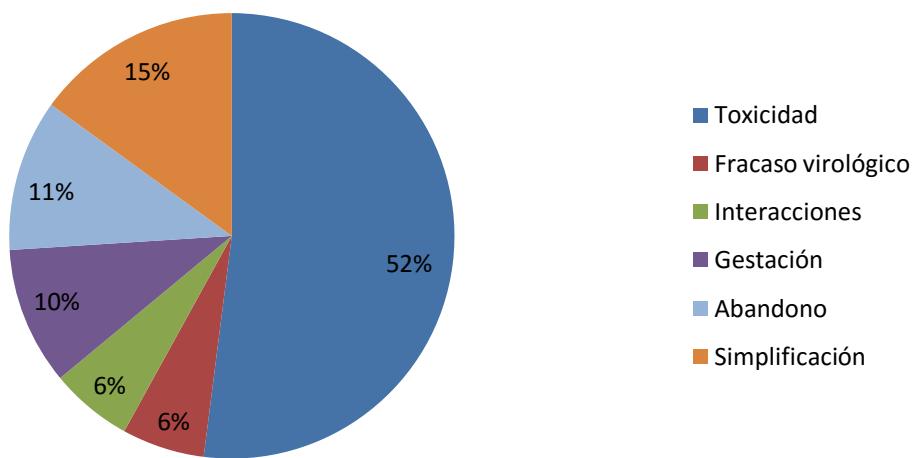
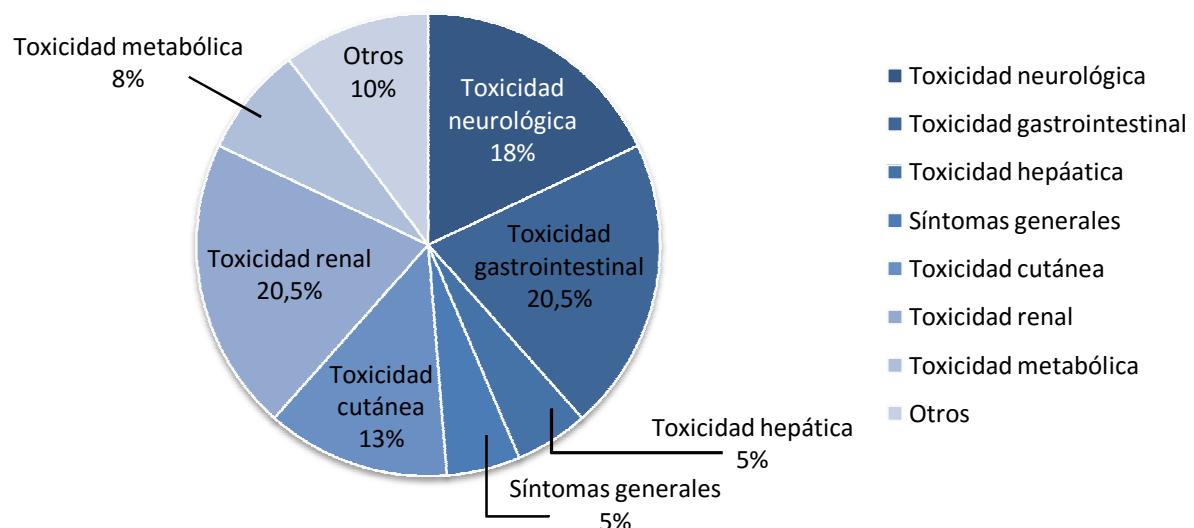
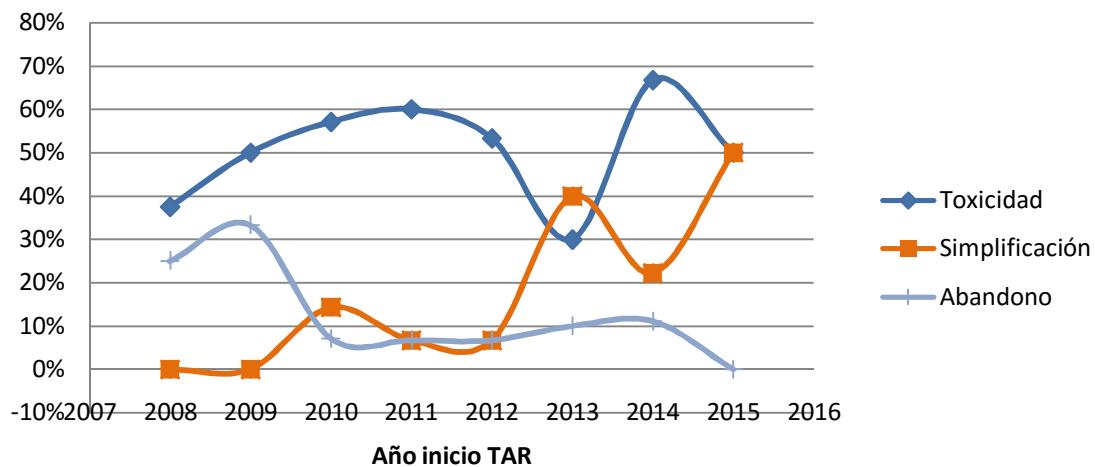


Figura 31. Frecuencias totales de cada tipo de toxicidad como causa de interrupción de TAR de inicio



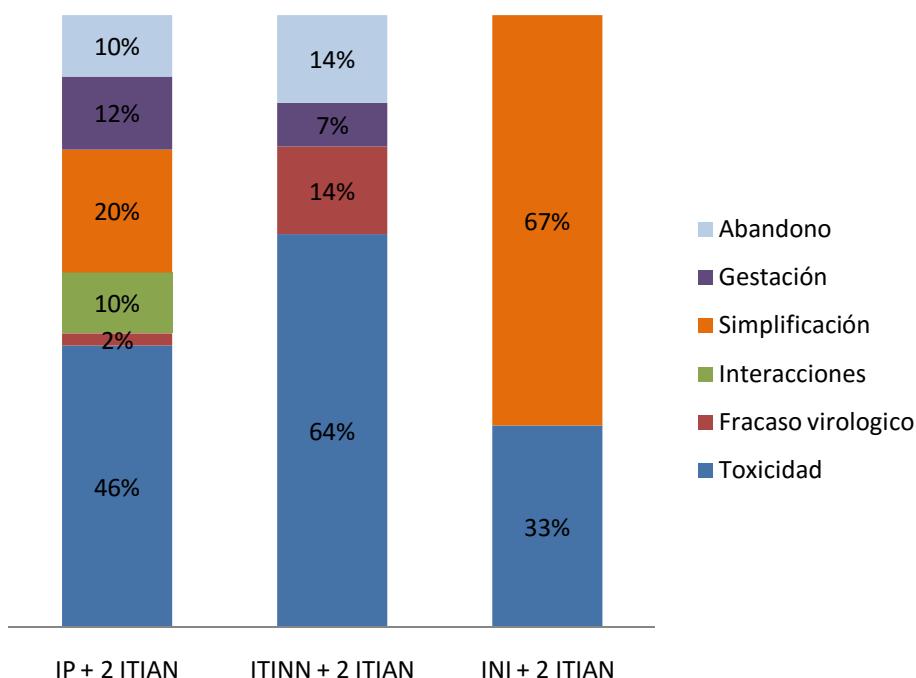
Si separamos las causas de cambio del primer TAR por años, la causa más frecuente es en casi todos los años la toxicidad, al igual que en el grupo del total de los pacientes que interrumpen el primer TAR (52% del total). La segunda causa de interrupción en frecuencia es la simplificación (15% del total).

Figura 32. Evolución anual de frecuencia de las principales causas de interrupción de TAR de inicio.



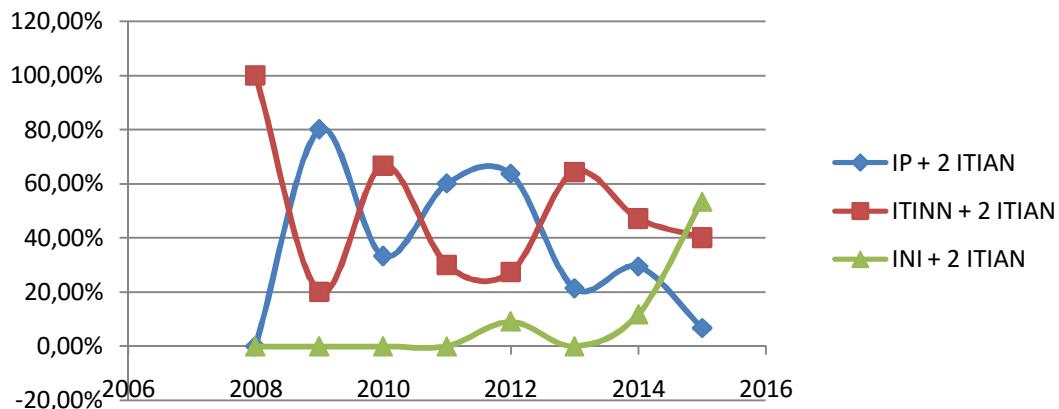
Si consideramos las causas de cambio más frecuentes según el TAR de inicio, tanto en las terapias basadas en IP como en las basadas en ITIAN, la principal causa es la toxicidad, mientras que en los INI, cambian en la misma proporción por toxicidad y por simplificación del tratamiento.

Figura 33. Causas de interrupción de TAR de inicio en cada tipo de TAR



En cuanto a las combinaciones de FAR utilizadas cuando se cambia el tratamiento, la más utilizada es la terapia basada en ITINN (44,2%), seguida de la basada en IP (41,6%), y la basada en INI (14,3%).

Figura 34. Evolución anual de la frecuencia de cada combinación de TAR de cambio (familias de FAR)



De los 81 casos en que se modifica o interrumpe el TAR de inicio, a 17 se les prescribe un STR: 3 EFV/TDF/FTC, 10 RPV/TDF/FTC, y 4 DTG/ABC/3TC.

Tras la comparación de variables mediante el Test de Chi-cuadrado utilizando como significación $p<0,05$ se objetiva la ausencia de diferencias significativas entre el grupo de pacientes que interrumpen el primer TAR y el grupo que no interrumpe.

Sí se encuentra diferencia significativa comparando el grupo de pacientes procedentes de España con el grupo de inmigrantes:

- Los pacientes que abandonan el TAR: el 88,9% son inmigrantes, y solo el 11,1% españoles ($p=0,035$).
- Los pacientes que inician TAR con un STR: el 61,4% son españoles y el 38,4% inmigrantes ($p=0,029$).

El resto de comparaciones realizadas no fueron significativas.

Tabla 3. Tabla de contingencia. Relación entre nacionalidad española y abandono de TAR

		Españoles		Total
		No	Sí	
Abandonan TAR	No	64	64	128
	% dentro de Abandona TAR	50,0%	50,0%	100,0%
Sí	Recuento	8	1	9
	% dentro de Abandona TAR	88,9%	11,1%	100,0%
Total	Recuento	72	65	137
	% dentro de Abandona TAR	52,6%	47,4%	100,0%

Tabla 5. Tabla de contingencia. Relación entre nacionalidad española y uso de STR en TAR de inicio

		Españoles		Total
		No	Sí	
STR	No	55	38	93
	% dentro de STR	59,1%	40,9%	100,0%
Sí	Recuento	17	27	44
	% dentro de STR	38,6%	61,4%	100,0%
Total	Recuento	72	65	137
	% dentro de STR	52,6%	47,4%	100,0%

Tabla 4. Pruebas de chi-cuadrado. Relación entre nacionalidad española y abandono de TAR

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,100 ^a	1	,024		
Corrección por continuidad ^b	3,660	1	,056		
Razón de verosimilitudes	5,840	1	,016		
Estadístico exacto de Fisher				,035	,024
Asociación lineal por lineal	5,063	1	,024		
N de casos válidos	137				

Tabla 6. Pruebas de chi-cuadrado. Relación entre nacionalidad española y uso de STR en TAR de inicio

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,036 ^a	1	,025		
Corrección por continuidad ^b	4,247	1	,039		
Razón de verosimilitudes	5,060	1	,024		
Estadístico exacto de Fisher				,029	,020
Asociación lineal por lineal	4,999	1	,025		
N de casos válidos	137				

7- DISCUSIÓN

Un dato alarmante en nuestro estudio es la alta tasa de pacientes que diagnosticados de infección VIH, se pierden sin haber iniciado tratamiento. En el período de tiempo correspondiente de 2008 a 2015, se declaran en el Área III 248 nuevos diagnósticos de VIH. Excluyendo los 44 individuos del Centro Penitenciario por su gran movilidad entre prisiones, quedan 204 de los que solo 138 inician un seguimiento ambulatorio. 66 individuos con diagnóstico VIH (26,6% del total) no reciben atención Sanitaria en Aragón y no consta que lo hagan en otras comunidades. Es muy probable que esta población desconozca su condición de infectados y sea la fuente de futuras infecciones.

Más de la mitad de los pacientes de nuestra serie (52%) son extranjeros. Muchos de ellos cambian de comunidad autónoma en busca de trabajo, no tienen domicilio fijo y su correcto seguimiento es complicado. La mayoría de los abandonos de tratamiento que hemos recogido se registra en esta población: 8/9 (88,9%), 1/9 es español.

Los hombres representan el 56% de la muestra total; las mujeres son minoritarias en todas las nacionalidades salvo en las que proceden África, que representan el grupo más numeroso de mujeres, y triplica al de hombres de la misma nacionalidad; algunas de ellas se diagnostican durante la gestación. El 24% de mujeres africanas que inician TAR, lo modifican a causa de gestación. En el resto de mujeres, la tasa de cambio de TAR por gestación es de 3,22% (7 de las 8 mujeres de la serie que interrumpen TAR por gestación proceden de África).

El consumo de tóxicos en esta población es elevado (77%) con claro predominio del tabaco 45%. Los usuarios de drogas intravenosas activos (2 extranjeros y 4 españoles) tienen cada vez menos representatividad coincidiendo con los datos recogidos en España en los últimos años^(29,30).

Los mecanismos de transmisión del VIH en nuestra serie han cambiado durante los años del seguimiento. La transmisión por UDVP ha disminuido hasta su práctica desaparición y constituye solo un 8%. Predomina la transmisión heterosexual (61,6%), seguida a distancia de la transmisión homosexual que, aunque ha aumentado de un 16% en 2008-2011, a un 30% en 2012-2015, el porcentaje global de nuestro estudio (22,5%), está muy por debajo de lo registrado a nivel nacional donde la transmisión por contacto homosexual es la más importante con el 54% de los nuevos diagnósticos^(27,31,32). Esta diferencia se explica por el predominio de extranjeros en nuestra población dónde el mecanismo de transmisión es fundamentalmente heterosexual.

En cuanto a los datos de laboratorio recogidos en los pacientes tras el diagnóstico, la diferencia de CD4 y cociente CD4/CD8 a lo largo de los años de seguimiento no parece ser muy notable. Las categorías de VIH al diagnóstico reflejan la situación inmune de los pacientes. En nuestro estudio los estadios más precoces y asintomáticos (A1, A2,) constituyen un 58% del total (80/138 pacientes). Asimismo en la evolución por años se objetiva que la categorías A se mantiene desde 2013 como las de mayor frecuencia.

Se registra la presencia de enfermedades indicadoras de infección VIH (categoría B) en el 13% (19/138 pacientes), entre ellas las adenopatías son la condición más habitual. Las enfermedades definitorias de SIDA, categoría C al diagnóstico, concurren en el 19% de los nuevos diagnósticos de VIH (26/138), en nuestra serie la tuberculosis es la más frecuente. El volumen de pacientes diagnosticados con menos de 200 CD4/mm³, (A3, B3 y C3) es de un 25% (34/138). Este elevado porcentaje es muy similar a lo notificado a nivel nacional⁽²⁷⁾ y justificaría promover intervenciones de detección de VIH, en la población que contacta con el sistema sanitario con factores de riesgo de exposición.

El tiempo desde el diagnóstico al inicio del TAR se ha reducido a menos de 5 meses en los últimos tres años, coincidiendo con las recomendaciones internacionales de inicio precoz que mejoran el pronóstico, y contribuyen a disminuir la transmisión de la infección⁽²⁰⁾.

En el conjunto de todos los pacientes que inician TAR, la combinación más utilizada de inicio es la de un IP con dos ITIAN (65 casos, un 47%) el IP más utilizado desde 2012 es DRV. Un 45% inicia TAR con un ITINN y dos ITIAN (63 pacientes), su prescripción está repuntando desde 2014 con la comercialización de RPV en comprimido STR desplazando a un segundo plano a las combinaciones con EFV. La familia menos utilizada a fecha 31 diciembre de 2015 es los INI que aunque disponibles desde 2006 (10 pacientes, 7,2%) su elevado coste justificó su uso en casos muy seleccionados. A partir de 2014, se suman a esta familia EVG y DTG en combinación STR, ampliando las opciones terapéuticas. La prescripción de esta familia pasa de un 5,6% como TAR de inicio en 2014 a un 32,1% en 2015. Todas las guías de terapia antirretroviral recomiendan la familia INI como primera línea de TAR por su buen perfil de tolerancia, interacciones y eficacia. Este hecho favorece que su prescripción siga en alza.

Respecto a la pareja de ITIAN el uso de AZT/3TC desaparece en 2013. La prescripción de los combos TDF/FTC y ABC/3TC se ha mantenido estable con claro predominio TDF/FTC (72%).

El comprimido único diario (STR) comienza en nuestro hospital en 2010 con EFV/TDF/FTC (disponible en la farmacia desde febrero de 2009) y ha sido el STR más utilizado hasta 2012. En 2013 RPV/TDF/FTC (disponible desde agosto de 2013), con

mejor perfil de tolerancia pasa a ser el STR más prescrito tanto en población naive como en pretratada (simplificación). Desde 2015 el STR DTG/ABC/3TC representa el 50% de los STR prescritos.

La introducción del TARGA supuso una mejora considerable en todos los aspectos del tratamiento de la infección por VIH, sin embargo los cambios terapéuticos han sido una constante en el contexto de intolerancia, toxicidades y posibles fracasos virológicos. La terapia antirretroviral no está exenta de efectos secundarios y, dada la supervivencia de los enfermos VIH, superponible a la de la población general, hace que las complicaciones relacionadas con el envejecimiento (diabetes, hipertensión, cardiopatías, hepatopatías, neoplasias, etc.)^(19,33) sean otro factor a tener en cuenta a la hora de seleccionar o modificar la medicación en un paciente bien controlado desde el punto de vista inmunológico.

Estudios publicados sobre motivos de interrupción del TAR analizan principalmente la toxicidad, el fracaso inmunológico o virológico (no recuperación de inmunidad o no supresión de la CVP), y la simplificación para mejorar la adherencia y evitar toxicidades^(6,7). En nuestra serie la causa más frecuente de interrupción de TAR es la toxicidad (52% del total de pacientes que interrumpen el primer TAR). Los casos por simplificación (15% del total) han ido aumentando progresivamente desde 2012 para en 2015 equipararse al porcentaje de cambios toxicidad (50% de cada tipo). Esta tendencia seguirá progresando favorecida por los STR que incluyen INI.

Los cambios por interacciones son menos frecuentes, y sólo están presentes desde el año 2012. Los abandonos se han reducido progresivamente a lo largo de los 8 años de seguimiento. Los cambios de TAR en mujeres embarazadas eran frecuentes tras finalizar la gestación (37% en 2008), en los tres últimos años no se ha producido ninguno.

La duración del primer TAR de nuestros pacientes aumentó hasta alcanzar su máximo en el año 2010 (media de 1130 días), posteriormente ha ido disminuyendo progresivamente hasta una media de 157 días en 2015. Este resultado refleja que los pacientes con cambio tan precoz de TAR en 2015 no lo hacen por intolerancia ni fallo virológico sino por simplificar a regímenes más sencillos, mejor tolerados y a combinaciones STR disponibles desde 2015.

El porcentaje de cambio según la familia utilizada es del 76% para los IP y 45% para los ITINN. Si analizamos las causas de interrupción, los regímenes basados en IP e ITINN se modifican principalmente por toxicidad. En cuanto a los tratamientos conINI, los datos que tenemos se reducen a dos años, hay pocos cambios por toxicidad y los cambios por simplificación sustituyen RAL por fármacos de su misma familia en comprimido STR.

El TAR elegido tras el primer cambio se basa en ITINN aunque la tendencia durante 2015 es elegir un INI. De las combinaciones de TAR de cambio, un 21% son STR que han pasado de un 10% en 2011 a un 47% en 2015.

8- CONCLUSIÓN

Pese a las mejoras en los nuevos TAR, muchos pacientes tienen que modificar su primer régimen pautado, ya sea por efectos adversos del tratamiento, por falta de efectividad virológica o inmunológica o para simplificar el tratamiento.

Las terapias de inicio con IP y con ITINN en nuestro grupo ocupan los primeros puestos , en el caso de los IP predominan las combinaciones con DRV y en el caso de ITINN predomina la prescripción STR con RPV.

La toxicidad sigue siendo un motivo importante de cambio (el más frecuente en nuestra serie) que penaliza fundamentalmente a la familia de los IP. La simplificación representa la segunda causa de cambio, su frecuencia aumenta progresivamente y ya en el año 2015 equipara a los motivos de cambio por toxicidad.

Observamos una tendencia a elegir terapias de inicio coformuladas en comprimido único (STR), que minimiza los cambios futuros por simplificación. Los inhibidores de integrasa están en alza tanto en las terapias de inicio como en pacientes pretratados que simplifican o modifican su terapia por toxicidad .

9- BIBLIOGRAFÍA

1. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida. Informe de ONUSIDA para el día mundial del Sida 2015. 2015.
2. Medicamentos del VIH autorizados por la FDA. Infosida Actualización 18/5/2016.
3. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy. Infect Dis Clin North Am. septiembre de 2014;28(3):371-402.
4. Blankson JN, Siliciano JD, Siliciano RF. Finding a Cure for Human Immunodeficiency Virus-1 Infection. Infect Dis Clin North Am. diciembre de 2014;28(4):633-50.
5. Torre D, Speranza F, Martegani R. Impact of highly active antiretroviral therapy on organ-specific manifestations of HIV-1 infection. HIV Med. 2005;6(2):66–78.
6. Holder SL Mounzer K, De Jesús E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1 Infected subjects afterswitching to a simplified, single tablet regimen of efavirenz, emtricitabine and Tenofovir DF. AIDS PatientCare STDS 2010; 24 (2): 87-96.
7. Clotet EP, Viciiana P, Tagarro JAA, Liaño JP, Deig E, Tasias M. Causas que justifican el cambio del tratamiento antirretroviral en personas con infección por el VIH en España (años 2010-2011): Estudio SWITCH AUDIT. RevEspQuimoter. 2014;27(2):93–97.
8. Beer L, Skarbinski J. Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in the United States. AIDS Educ Prev. diciembre de 2014;26(6):521-37.
9. Kumarasamy N, Pendse R. Long term impact of antiretroviral therapy-Can we end HIV epidemic, the goal beyond 2015. Indian J Med Res. 2014;140(6):701.
10. 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.
11. Alberdi et al. Resistencias al tratamiento antirretroviral. FarmHosp. 2004;28:55-71.
12. Mocroft A. Starting highly active antiretroviral therapy: why, when and response to HAART. J AntimicrobChemother. 16 de junio de 2004;54(1):10-3.
13. Cohen CJ, Boyle BA. Antiretroviral therapy: The «when to start» debates. Clin Infect Dis. 2004;39(11):1705–1708.
14. Adedinswo DA, Wei SC, Robertson M, Rose C, Johnson CH, Dombrowski J, et al. Timing of Antiretroviral Therapy Initiation in a Nationally Representative Sample of HIV-Infected Adults Receiving Medical Care in the United States. AIDS PatientCareSTDs. diciembre de 2014;28(12):613-21.

15. Ceballos ME. Consideraciones en la elección de terapia anti-retroviral de primera línea en adultos. Rev Chil Infectol. 2013;30(5):522–537.
16. Nolan S, Wood E. End of the debate about antiretroviral treatment initiation. Lancet Infect Dis. abril de 2014;14(4):258-9.
17. CASCADE collaboration. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. Lancet. 2003;362:1267-74.
18. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Insight Start Study Group, Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015;373:795-807.
19. Leisegang R, Stewart A, Sunpath H, Murphy R, Winternheimer P, Ally M, et al. Short term adherence tool predicts failure on second line protease inhibitor-based antiretroviral therapy: an observational cohort study. BMC Infect Dis. 2014;14(1):664.
20. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2016.
21. Martín MT, Rovira M, Massanes M, del Cacho E, Carcelero E, Tuset M, et al. Análisis de la duración y los motivos de cambio de la primera combinación de tratamiento antirretroviral. FarmHosp. septiembre de 2010;34(5):224-30.
22. Monforte A d'Arminio, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. Aids. 2000;14(5):499–507.
23. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre: AIDS. enero de 2001;15(2):185-94.
24. Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antirretroviral. EnfermInfeccMicrobiolClin. 2002;20(Supl 2):48–57.
25. Albrecht MA, Wilkin TJ, Coakley EP, Hammer SM. Advances in antiretroviral therapy. Top HIV Med. 2003;11:97–97.
26. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. Can Med Assoc J. 2004;170(2):229–238.
27. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2015.

28. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida. Informe de ONUSIDA para el día mundial del Sida 2011. 2011.
29. Torre-Lima JDL, Aguilar A, Santos J, Jiménez-Oñate F, Marcos M, Núñez V, et al. Durability of the First Antiretroviral Treatment Regimen and Reasons for Change in Patients With HIV Infection. *HIV Clin Trials*. 1 de febrero de 2014;15(1):27-35.
30. Osorio JLC, Pedrol PD, Rodero FG, Pérez HH, Bustelo EV, Palazuelos M. Estudio multicéntrico sobre las causas del cambio del primer régimen antirretroviral basado en no análogos de primera generación: estudio NEXT. *RevMultidiscip Sida*. marzo de 2014;1(2):8-19.
31. Jarrin I, Hernández-Novoa B, Alejos B, Riera M, Navarro G, Bernardino JI, et al. Persistence of novel first-line antiretroviral regimes in a cohort of HIV-positive subjects, CoRIS 2008-2010. *Antivir Ther*. 2013;18(2):161-70.
32. Havlir DV, Currier JS. Complications of HIV infection and antiretroviral therapy. *Top HIV Med*. 2003;11:86-96.
33. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczer D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J AIDS Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(1):49-57.
34. Grupo de estudio VIHVIR+. Estudio epidemiológico retrospectivo sobre la duración del tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *MedClinBar*. 2022;119:721-4.
35. Estadísticas globales. ONUSIDA 2015. [unaids.org](http://www.unaids.org)
36. Medicamentos del VIH autorizados por la FDA. Infosida Actualización 18/5/2016.

15- ANEXOS

ANEXO I: Recomendaciones de TAR de inicio (Guía GESIDA 2016)

Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas[†]

3er Fármaco	Pauta [†]	Comentarios [‡]
Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras o mostrando no-inferioridad presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.		
INI	ABC/3TC/DTG	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL
	TDF/FTC+DTG	<ul style="list-style-type: none"> - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no indicado en pacientes con FGe <50 mL/min - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL
	TDF/FTC+RAL	<ul style="list-style-type: none"> - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa
	TAF/FTC/EVG/COBI*	<ul style="list-style-type: none"> - No indicado en pacientes con FGe <30 mL/min. - Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μL - Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI
Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser sin embargo de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales		
ITINN	TDF/FTC/RPV	<ul style="list-style-type: none"> - No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Puede considerarse de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL (más eficaz que TDF/FTC/EFV) en especial si se desea priorizar la simplicidad - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se debe tomar siempre con una comida
	TDF/FTC/EFV	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ <200 células/μL por lo que puede ser de elección en pacientes muy inmunodeprimidos especialmente si se desea priorizar la simplicidad (si está disponible en preparado coformulado). - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN
INI	TDF/FTC/EVG/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μL - Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI - No indicado en pacientes con FGe <70 mL/min. Usar con precaución en pacientes con FGe <90 mL/min - Puede considerarse de elección en el tratamiento de mujeres (más eficaz que TDF/FTC+ATV/r) y en especial si se desea priorizar la simplicidad
	ABC/3TC+RAL	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables
IP potenciado	TDF/FTC+DRV/r o DRV/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ <200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - El uso combinado de IP potenciado y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	TDF/FTC+ATV/r o ATV/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ < 200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - El uso combinado de IP potenciado y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas

	ABC/3TC+ATV/r o ATV/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
Otras pautas posibles. Estas pautas también han demostrado eficacia pero, o bien la evidencia se considera insuficiente, o tienen desventajas respecto a las pautas consideradas preferentes o alternativas		
ITINN	ABC/3TC+EFV	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables
	TDF/FTC+NVP	<ul style="list-style-type: none"> - No iniciar en mujeres con CD4+ >250 células/μL ni en varones con CD4+ >400 células/μL - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGé <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa
IP potenciado	ABC/3TC+DRV/r o DRV/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Evaluar posibles interacciones
	TDF/FTC+LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGé <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - El uso combinado de IP potenciado y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	ABC/3TC+LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	3TC+LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado. - Puede ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	RAL+DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> - No utilizar en pacientes con recuento de CD4 <200 células/μL - Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Puede ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	RAL+LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado - No utilizar en pacientes con recuento de CD4 <200 células/μL - Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Puede ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC - Mayor potencial de interacciones que otras pautas

ANEXO II: Mapa sanitario Área de Salud III. 2014

SECTOR ZARAGOZA III

El Sector Sanitario de Zaragoza III forma, junto con el Sector de Calatayud, el Área de Salud III. Tiene una población de 293 892 habitantes²⁸ que representa un incremento del 9,86% respecto a la población del 2003: 148 248 varones y 145 644 mujeres. El 15,1% de la población es menor de 15 años; el 13,2%, mayor de 65 años; y el 5,5%, mayor de 80 años.

Este Sector incluye 22 zonas de salud, cada una de las cuales está dotada de su correspondiente centro de salud y de los consultorios locales necesarios para la prestación de una asistencia sanitaria primaria adecuada a las necesidades de salud de la población y a las características sociodemográficas de cada zona básica de salud. En todas ellas, la atención sanitaria es prestada por el Equipo de Atención Primaria y sus correspondientes unidades de apoyo.

ZONA DE SALUD	POBLACIÓN	VARONES	MUJERES
Alagón	14 953	7 687	7 266
Borja	10 862	5 622	5 240
Cariñena	8 839	4 727	4 112
Casetas	13 136	6 718	6 418
Ejea de los Caballeros	17 441	9 084	8 357
Épila	10 214	5 339	4 875
Gallur	8 602	4 465	4 137
Herrera de los Navarros	1 463	800	663
La Almunia de Doña Godina	14 454	7 626	6 828
María de Huerva	13 254	7 017	6 237
Sádaba	4 538	2 324	2 214
Sos del Rey Católico	1 090	589	501
Tarazona	14 596	7 303	7 293
Tauste	8 769	4 426	4 343
Utebo	17 809	9 082	8 727
Zaragoza Bombarda	16 010	7 824	8 186
Zaragoza Delicias Norte	25 005	12 066	12 939
Zaragoza Delicias Sur	24 286	11 654	12 632
ZGZ Miralbueno-Garrapinillos	12 656	6 310	6 346
Zaragoza Oliver	13 507	6 760	6 747
Zaragoza Univeristas	33 001	16 075	16 926
Zaragoza Valdefierro	9 407	4 750	4 657
POBLACIÓN TOTAL	293 892	148 248	145 644

Además, en el Sector de Zaragoza III están localizados los siguientes recursos de Atención Especializada públicos:

- Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
- Hospital Geriátrico San Jorge
- Centro de Especialidades Inocencio Jiménez
- Centro de Rehabilitación Psicosocial Ntra. Sra. del Pilar
- Centro Asistencial Psiquiátrico de Sádaba
- Equipo de Salud Mental Cinco Villas
- Equipo de Salud Mental Delicias
- Equipo de Salud Mental Hospital Clínico Universitario
- Equipo de Salud Mental Infanto-Juvenil

ANEXO III

Sistema de Clasificación revisada de 1993 de la CDC para infección por VIH y definición de SIDA entre adultos y adolescentes

Tabla 5. Sistema de clasificación para la infección por VIH en adolescentes y adultos (1993), según el CDC

Categorías de linfocitos CD4	Categorías clínicas		
	A	B	C
	Infección aguda, infección asintomática o LPG	Infección sintomática no A o C	Condiciones indicadoras de SIDA
(1) $\geq 500 \text{ cel}/\mu\text{L}$	A1	B1	C1
(2) 200 a 499/ μL	A2	B2	C2
(3) $< 200/\mu\text{L}$	A3	B3	C3

Convenciones: *CDC: Centers for Disease Control and Prevention; LPG: linfadenopatía progresiva.*

Categoría A: se define como una o más de las siguientes condiciones, en un adolescente o adulto con infección por VIH documentada, con la condición de que las entidades listadas en la categorías B y C no se hayan presentado:

- Infección por VIH asintomática
- Infección aguda (primaria) con enfermedad acompañante
- Linfadenopatía persistente generalizada

Categoría B: se define como la presencia de condiciones sintomáticas, en un adolescente o adulto, que no se encuentren incluidas en las condiciones listadas en la categoría C y que cumplan al menos uno de los siguientes criterios:

- Las condiciones son atribuibles a la infección por VIH o indican un defecto en la inmunidad mediada por células
- Las condiciones que se presentan son consideradas por los médicos como una complicación de la infección por VIH en cuanto a su curso clínico o su necesidad de tratamiento

Algunos ejemplos incluyen:

Angiomatosis bacilar
 Candidiasis orofaríngea
 Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde pobremente a la terapia
 Displasia cervical (moderada o severa)/carcinoma cervical *in situ*
 Síntomas constitucionales, como fiebre ($>38,5^\circ\text{C}$) o diarrea de >1 mes de duración
 Leucoplasia vellosa oral
 Herpes zoster, que se haya presentado al menos en 2 ocasiones o con compromiso de >1 dermatoma
 Púrpura trombocitopenica idiopática
 Listeriosis
 Enfermedad pélvica inflamatoria, particularmente si se complica con absceso tubo-ovárico
 Neuropatía periférica

Categoría C: incluye las condiciones que cumplen con los criterios para la definición de SIDA

Candidiasis de bronquio, traquea o pulmones
 Candidiasis esofágica
 Cáncer cervical invasivo
 Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
 Criptococcosis extrapulmonar
 Criptosporidiosis crónica intestinal (>1 mes de duración)
 Enfermedad por Citomegalovirus (diferente de la de hígado, bazo o ganglios linfáticos)
 Retinitis por Citomegalovirus (con pérdida de la visión)
 Encefalopatía asociada a VIH
 Herpes simplex: úlcera(s) crónica (>1 mes de duración), bronquitis, neumonía o esofagitis
 Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
 Isosporiasis crónica intestinal (>1 mes de duración)
 Sarcoma de Kaposi
 Linfoma de Burkitt
 Linfoma primario cerebral
 Infección por complejo *Mycobacterium avium* o *M. Kansasi* diseminada o extrapulmonar
 Infección por *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar o extrapulmonar
 Infección por otras especies de *Mycobacterium* diseminada o extrapulmonar
 Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes, *carinii*)
 Leuconecefalopatía multifocal progresiva
 Septicemia recurrente por *Salmonella*
 Toxoplasmosis cerebral
 Síndrome de desgaste asociado al VIH (pérdida de peso involuntaria $>10\%$ asociada con diarrea crónica o con debilidad crónica y fiebre documentada >1 mes de duración)

Abreviaturas utilizadas

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

ATV: Atazanavir

COBI: Cobicistat

CVP: Carga viral plasmática

d4T: Estavudina

ddI: Didanosina

DRV: Darunavir

DTG: Dolutegravir

EFV: Efavirenz

ENF: Enfuvirtida

ETR: Etravirina

EVG: Elvitegravir

FAR: Fármacos antirretrovirales

FTC: Emtricitabina

FV: Fracaso virológico

IDV: Indinavir

IF: Inhibidores de la fusión

INI, InInt: Inhibidores de la integrasa

IP: Inhibidores de la proteasa

IP/r: Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir

ITIAN: Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido

ITINN: Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido.

LPV: Lopinavir

MVC: Maraviroc

NVP: Nevirapina

QD: Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día

RAL: Raltegravir

RPV: Rilpivirina

RTV: Ritonavir

SINIVIH: Sistema de Información y registro de Nuevas Infecciones VIH

SQV: Saquinavir

SNC: Sistema nervioso central

STR: Single Tablet Regimen. Comprimido único.

TAR: Tratamiento antirretroviral; ídem. de alta eficacia

TDF: Tenofovir (disoproxilfumarato)

TPV: Tipranavir

VIH-1: Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

VIH-2: Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2

ZDV, AZT: Zidovudina