

**ESTUDIO PARA LA EVALUACIÓN DE LA
EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA
SIMPLIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON
INFECCIÓN POR VIH DURANTE EL PERÍODO
2017-2019 EN EL HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DE CIUDAD REAL.**

ALUMNA: Tamara Romero Pastilla

TUTORA: Mar Masiá Canuto



"Seguir cuando crees que no puedes más, es lo que te hace diferente a los demás".

Dedicado a los míos, sobretodo a Miguel Ángel por recordarme que si tienes por qué luchar, puedes enfrentarse a cualquier cómo.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
CVP	Carga viral plasmática
DRV/r	Darunavir potenciado con ritonavir
DRV/c	Darunavir potenciado con cobicistat
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
EMA	European Medicines Agency
EVG	Elvitegravir
FAR	Fármacos antirretrovirales
FTC	Emtricitabina
FV	Fracaso virológico
HGUCR	Hospital General Universitario de Ciudad Real
IF	Inhibidores de la integrase
IP	Inhibidores de la protease
IP/r/c	Inhibidor de la protease potenciado con ritonavir o cobicistat
ITIAN	Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido
ITINN	Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido
LPV	Lopinavir
MR	Mutaciones de Resistencia
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
TAF	Tenofovir alafenamida
TAR	Tratamiento antiretroviral
TDF	Tenofovir (disoproxil fumarato)

VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2
VH (A-B-C)	Virus de la hepatitis (A, B o C)
ZDV	Zidovudina



ESTUDIO PARA LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA SIMPLIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH DURANTE EL PERÍODO 2017-2019 EN EL GENERAL UNIVERSITARIO DE CIUDAD REAL

OBJETIVOS: Evaluar el impacto, la seguridad y la efectividad de los regímenes de tratamiento antirretroviral (TAR) con la simplificación a terapia dual, en los pacientes VIH pretratados en el Hospital General Universitario de Ciudad Real en un periodo de 18 meses tras la creación de un grupo de trabajo multidisciplinar para la optimización del tratamiento frente a la infección frente al VIH compuesto por especialistas en Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Farmacia Hospitalaria.

MÉTODOS: Se trata de un estudio observacional retrospectivo de tipo analítico, en el que se examinó las siguientes variables: demográficas, carga viral, nadir CD4/CD8, subpoblaciones linfocitarias incluyendo CD3+ y CD8+, TAR inicial y terapia dual seleccionada tras comité VIH del HGUCR, biomarcadores inflamatorios, todo ello en varios periodos de observación: al inicio del estudio y tras el cambio a terapia doble (a la semana, al mes y a los 3-6 meses). Se incluyó variable de adherencia y de ahorro económico anual estimado del cambio a biterapia.

RESULTADOS: Fueron 31 pacientes seleccionados, tras consenso del comité, candidatos a biterapia. De los 31 pacientes incluidos, 25 eran varones (80.6 %) y 6 mujeres (19,4 %). La media de edad fue de 47,5 años. En cuanto a la situación basal de los pacientes en su totalidad presentaban una carga viral suprimida antes, durante y al final de estudio. Los esquemas de biterapia más utilizados fueron DTG+3TC en el 45,2% de los pacientes y DRV/c+3TC en el 45,2%. En las variables estudiadas correspondientes a control viro e inmunológico biomarcadores inflamatorios, no se encontraron cambios estadísticamente significativos. Se observó una tendencia a una reducción en la cifra de VSG y de fibrinógeno tras el cambio. El resto de biomarcadores inflamatorios no presentaron cambio estadísticamente significativo.

En cuanto a los costes se evidenció un ahorro no despreciable pero tampoco fue estadísticamente significativo por en pequeño tamaño muestral.

CONCLUSIONES: El cambio a biterapia en pacientes VIH pretratados resulta segura y eficaz en este grupo de pacientes del HGUCR.

ESTUDIO PARA LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA SIMPLIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH DURANTE EL PERÍODO 2017-2019 EN EL GENERAL UNIVERSITARIO DE CIUDAD REAL.

INTRODUCCIÓN:

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha cambiado la historia natural de la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Actualmente es posible conseguir una supresión virológica prolongada, de forma que la morbimortalidad por eventos definitorios de SIDA se ha reducido drásticamente.

A pesar del desarrollo de tratamientos innovadores, el VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial. ONUSIDA estimó que en 2017 un 36,9 millones [31,1 millones–43,9 millones] de personas vivía con el VIH a nivel mundial. Tres de cada cuatro personas que vivían con el VIH (75%) conocían su estado. Entre las personas que conocían su estado, cuatro de cada cinco (79%) tenían acceso al tratamiento. Y, entre las personas que tenían acceso al tratamiento, cuatro de cada cinco (81%) habían logrado la supresión viral.

Las innovaciones del TAR han transformado la historia natural de la infección por VIH convirtiéndola en una enfermedad crónica con buen pronóstico a largo plazo. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral no es curativo y debe ser administrado de por vida. Factores como el número de comprimidos, tolerabilidad, toxicidad y coste presentan un peso fundamental. Por ello, buscar estrategias terapéuticas que sin comprometer la eficacia, hagan más eficiente y tolerable el TAR.

Hay muchos motivos para cambiar un TAR eficaz: intolerancia, toxicidad, nuevas comorbilidades, interacciones farmacológicas, disminución del número de comprimidos o dosis diarias, requerimientos dietéticos, embarazo y coste. El cambio puede ser de carácter proactivo, cuando se realiza preventivamente o reactivo cuando el tratamiento ha dejado de ser ideal para el paciente debido a algunos de los motivos reseñados. El

especialista no debe asumir que un TAR es óptimo para su paciente sólo porque la carga viral está suprimida.

Una de las estrategias de optimización del TAR usada desde el inicio de la terapéutica del VIH ha sido la simplificación del tratamiento en pacientes estables con buena respuesta. Dichas estrategias pueden dirigirse a la disminución del número de comprimidos, del número de tomas, de fármacos, o una combinación de ellas ¹. En cuanto a la monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados (IP) o inhibidores de la integrasa no ha demostrado eficacia presentando resultados subóptimos en ensayos clínicos, por lo que debe ser evitada.

Las guías clínicas recomiendan utilizar las TAR preferidas que incluyen regímenes de comprimidos únicos (*STR*) y regímenes de comprimidos múltiples (*MTR*), combinación a dosis fijas que requiere múltiples administraciones o comprimidos al día. *STR*, combinación en dosis fijas, en un único comprimido, administrado una vez al día.

Resaltar el estudio publicado en *Medicine*, realizado por Daniel R. Drozd et al.², donde analizan en individuos que inician tenofovir / emtricitabina / efavirenz como comprimidos únicos frente a múltiples regímenes, sin encontrar diferencias significativas en cuanto al riesgo de fracaso virológico³.

El estudio GeSIDA 9717³, presentó un meta-análisis de los datos individuales de los 1051 pacientes que participaron en cuatro ensayos clínicos aleatorios (*ATLAS-M*, *SALT*, *DUAL* y *OLE*), constató que los buenos resultados de la terapia dual frente a la triple terapia no se veían alterados por el sexo del paciente, ni por el estado activo de la coinfección por el VHC ni tampoco por el inhibidor de la proteasa utilizado. Según el análisis realizado, a la semana 48 del estudio la diferencia entre las personas que tenían una carga viral mayor o igual a 50 copias/mL (umbral a partir del que se considera la carga viral detectable) fue del 0,9% entre aquellos pacientes bajo el régimen de terapia dual frente a los que seguían con la triple terapia (3,04%). Esta diferencia no superó el 4% que actualmente considera la FDA como límite de no inferioridad para estudios de cambio de tratamiento. Por su parte, en el mismo periodo de estudio, el 84,7% de los pacientes con terapia dual presentaban una carga viral por debajo de 50 copias/mL, frente al 83,2% que tomaban una combinación de tres medicamentos antirretrovirales. Objetivando así, la eficacia de la simplificación con la biterapia con 3TC+IP potenciado frente a la triple terapia.

En cuanto a la estrategia de ahorro de clases en pacientes con carga viral suprimida, supone un cambio de esquema terapéutico simplificado manteniendo la supresión y obteniendo mejora de la calidad de vida, facilitar adherencia y minimizar efectos adversos.

Destacar el estudio ANDES⁴, DRV/r + 3TC vs DRV/r + 3TC/TDF, resultó que la terapia dual con DRV/r + 3TC fue virológicamente no inferior al tratamiento standard con DRV/r + 3TC/TDF en pacientes naïve. Se observó similar respuesta virológica de los dos regímenes en pacientes con CVP $\geq 100\ 000$ c/mL con solo 1 caso de fallo virológico (DRV/r + 3TC/TDF) sin emergencia de resistencia.

Las actuales guías dedicadas a pacientes VIH, incluyendo, tanto la OMS, como ONUSIDA, recomiendan iniciar TAR con una combinación consistente en: un *backbone* de 2 ITIAN junto con una “base” que puede ser un ITINAN, un IP potenciado o un inhibidor de la integrasa.

En el caso de pacientes pretratados, las guías GESIDA⁵ y la guía EACS⁶, justifica el cambio a biterapia cuando el paciente cumpla los siguientes criterios: ausencia de hepatitis crónica B, carga viral plasmática (CVP) (<50 copias/ml) durante al menos 6 meses y ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o fracasos virológicos previos con IP/r o 3TC.

Actualmente, es de suma importancia la correcta adherencia al TAR en el control de la replicación viral y evolución de la infección por el VIH, por lo que limitar la visión de ello al número de dosis olvidadas, es, insuficiente, al no incluir en la misma otros factores como el compromiso del propio paciente y los sanitarios en el control de esta enfermedad, esto implica: aceptación de la enfermedad, necesidad de realizar y acudir a controles clínicos y analíticos, conocer la medicación que se está tomando y reconocer los efectos adversos que pudieran acontecer, consciencia de que una baja adherencia facilita la aparición de resistencias y la progresión de la infección.⁶

Múltiples estudios demuestran que la adherencia es fundamental para mantener una adecuada supresión virológica, reducir el número de hospitalizaciones, eventos SIDA y la mortalidad. Resaltar el estudio CUVA⁷, publicado en la revista de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, basado en “CUVA=cualquiera una vez al día”, se diseñó un estudio longitudinal analizando la adherencia, satisfacción y efectividad del tratamiento antirretroviral administrado una vez al día frente a dos veces al día en una

cohorte española de infectados por el VIH, obteniendo resultados favorecedores para los regímenes simplificados, los cuales, presentaron una mayor adherencia y satisfacción.

Es necesario una constante evaluación de la adherencia terapéutica y el nivel de activación en relación a la farmacoterapia prescrita. Efectuar las dispensaciones del TAR de acuerdo a las características individuales de cada paciente y siempre que sea posible potenciando el acto único asistencial.

Destacar que un paciente perdido constituye un eslabón importante en cuanto al reservorio del VIH que contribuye aún más a que la infección siga oculta, permitiendo su perpetuidad. Es esencial que cada unidad asistencial desde sus características e infraestructuras, implante estrategias para disminuir las pérdidas de seguimiento. Para evitar dichas pérdidas es primordial aportar apoyo emocional así como adecuada información acerca de la infección por el VIH y del beneficio obtenido con una adecuada adherencia, seguimiento y cumplimiento. Para ello, es importante disponer de una consulta monográfica y personalizada que debe ir más allá del control de la carga viral, basándose en un abordaje multidisciplinar: atención primaria, trabajadores sociales, especialistas en enfermedades infecciosas, especialistas en farmacia, etc. Desde hace unos años, este grupo multidisciplinar se consiguió en el HGUCR y actualmente está en crecimiento y desarrollo.

La barrera de la adherencia aún existe. Las tasas de adherencia son subóptimas, oscilan entre 60% y 80%, según GESIDA⁸. Las consecuencias clínicas de una adherencia deficiente están bien documentadas: progresión de la enfermedad, mortalidad, aumento en las tasas de resistencias.

Entre los factores asociados con una adherencia imperfecta destacan: relación médico-paciente, consumo de drogas, enfermedad mental, deterioro neurocognitivo, bajo nivel educativo, barrera idiomática, falta de apoyo social, complejidad terapéutica (número de píldoras y el número de dosis diarias) y efectos secundarios del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento, conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia y corregirlas. Durante el seguimiento se ha de evaluar y reforzar activamente la adherencia con más de una herramienta: cuestionarios, entrevista, registro de dispensación farmacéutica. Los patrones de cumplimiento subóptimo como la interrupción tienen mayor repercusión en cuanto a desarrollo de resistencias y control virológico que el olvido ocasional de dosis.

La coformulación simplifica el TAR, previene la mala adherencia selectiva, mejora la adherencia global, asocia menos tasas de hospitalización y menos costes.

En resumen, el control de la adherencia debe realizarse por un equipo multidisciplinar, adaptado a la disponibilidad de cada centro, que incluya médicos, personal de enfermería, farmacia hospitalaria, profesionales de apoyo psicológico, organizaciones comunitarias. Por otra parte, la simplificación no puede realizarse a costa de perder eficacia virológica, por lo que es importante seleccionar a los pacientes, los mejores candidatos son aquellos con supresión virológica prolongada (> 6 meses) y con buena adherencia (> 90%) según las guías GeSIDA.

La esperanza de vida en pacientes VIH ha aumentado en los últimos años ^{9,10}. En estos estudios se aprecia un aumento de la esperanza de vida en pacientes VIH que mantienen TAR pero con una mayor incidencia y a una edad más temprana de diferentes comorbilidades: diabetes, hipertensión, eventos cardiovasculares, alteraciones en el metabolismo óseo, toxicidad renal y nefropatía crónica. Se halló más riesgo de comorbilidades no infecciosas relacionados con la edad, que fueron más comunes entre los pacientes infectados por el VIH que en la población general. En personas infectadas por el VIH se anticipó la prevalencia de comorbilidades observadas con respecto a la población general ¹¹. Al parecer el fenómeno de inflamación crónica y la inmunosenescencia están detrás del incremento de comorbilidades de las personas con VIH. Se define la inmunosenescencia ¹² como los cambios que se producen en el sistema inmunitario a causa del envejecimiento y que afectan la inmunidad innata y adaptativa. Estos cambios son más marcados en ancianos frágiles pero en la enfermedad por VIH, aun cuando esté controlada con terapia antirretroviral, se relaciona con inmunosenescencia acelerada, como lo evidencia el aumento del número de células T CD8 de memoria senescentes, exhaustas y anérgicas y el incremento del perfil inflamatorio.

La inmunosenescencia relacionada con el VIH ¹³ ha sido vinculada a la inflamación sistémica persistente. Perpetuada por la carga constante de antígeno impuesta por el VIH y otros copatógenos virales crónicos, como el citomegalovirus (CMV), la respuesta del VIH a nivel intestinal con la disrupción de la integridad epitelial con posterior translocación de la microflora intestinal en la circulación sistémica. Estudios futuros deben probar agentes que se dirijan directamente a los mecanismos de inflamación para determinar si la reducción de ellos puede revertir la inmunosenescencia.

Se sabe que incluso en pacientes con viremia indetectable, se aprecian cifras más elevadas de biomarcadores inflamatorios entre los pacientes suprimidos con una adherencia inferior al 100%, la infección por VIH se asocia a la elevación de varios marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y la IL 6. El propio VIH directamente puede estimular la proliferación de células musculares lisas y promover la aterosclerosis. También, origina alteraciones en la coagulación, facilitando un estado protrombotico, al incrementar concentraciones de Dímero D, fibrinógeno, factor VII, factor von Willebrand, factor tisular y anomalías en la reactividad plaquetaria. Es de dominio actual la hipótesis de la destrucción y alteración de tejido linfoide intestinal y traslocación microbiana provocando un estado de inflamación crónica atenuada pero que persistentemente perpetua una activación inmune, marcadores de coagulación elevados, traslocación microbiana y riesgo de coinfección que unido a factores de riesgo tradicionales, como dislipidemia, tabaco, lipodistrofia, HTA, obesidad y abuso de sustancias tóxicas confiere un incremento de incidencia de comorbilidades y enfermedad clínica ¹⁷.

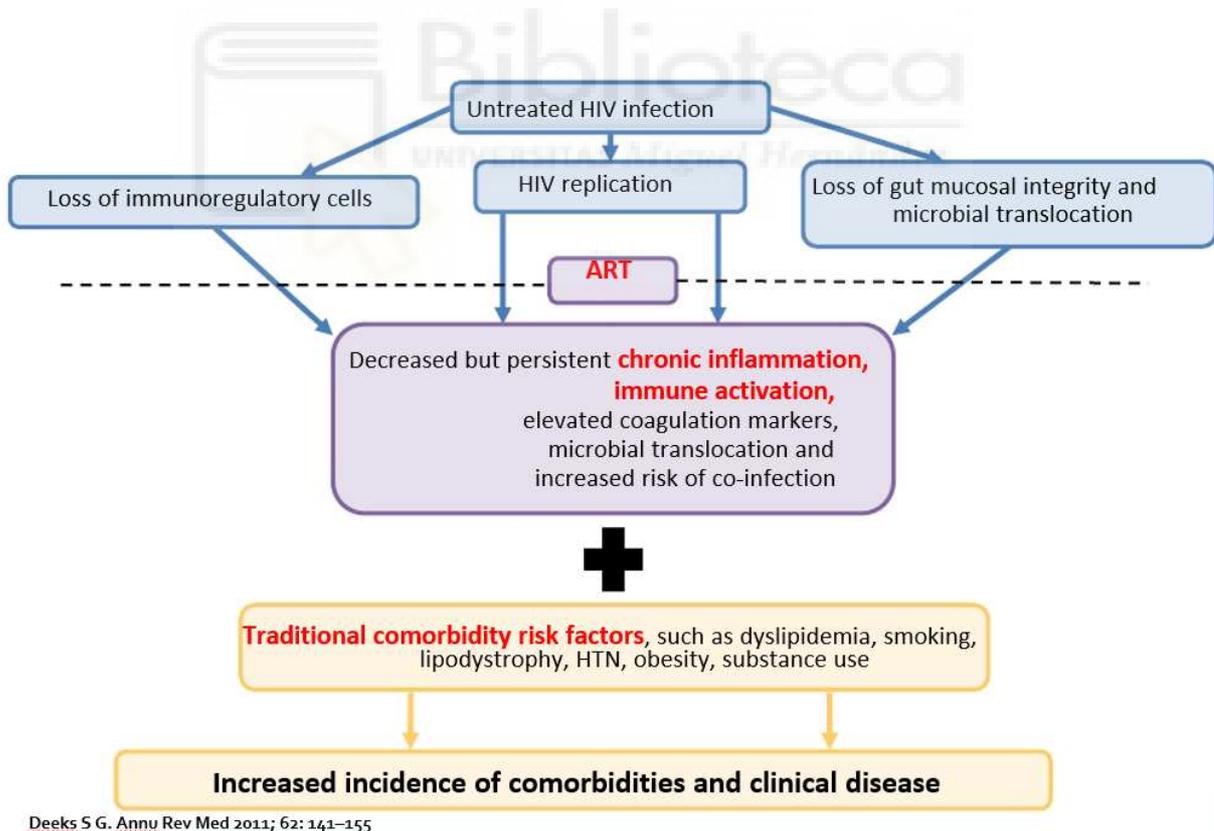


Figura 1: Comorbilidades como resultado de inflamación crónica persistente, factores clásicos y TAR.

Una pequeña proporción de personas con VIH mantiene niveles bajos o incluso indetectables de ARN del VIH sin tratamiento antirretroviral. Estos individuos se conocen como "controladores de VIH", y aquellos sin viremia detectable llamados controladores "no virémicos" o "de élite". En general, asintomáticos desde la perspectiva del VIH, los controladores del VIH generalmente tienen recuentos altos de células T CD4 + y no están en riesgo de contraer infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA. Aunque estos controladores de VIH tienen una viremia baja o incluso indetectable por los ensayos convencionales, albergan virus competentes para la replicación y tienen evidencia de evolución viral secundaria a la presión de selección inmune. La replicación viral en curso en los controladores del VIH puede estar asociada con consecuencias adversas, como la pérdida progresiva de las células CD4 +, el aumento de la activación de las células T y la inflamación. La activación inmunitaria crónica y la inflamación sistémica se han asociado con resultados clínicos pobres en los no controladores, pero también en los controladores del VIH, objetivando un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y hospitalizaciones.

Si bien es probable que el tratamiento antirretroviral sea eficaz en la supresión de la replicación del VIH en los controladores. En este estudio prospectivo abierto¹³ se evalúa el efecto de la terapia antirretroviral sobre la supresión del VIH, los niveles de activación y agotamiento inmunes celulares, la dinámica de las células CD4 +, la tolerabilidad de la terapia antirretroviral y la calidad de vida en los controladores de VIH que no recibieron tratamiento. También, se observó el efecto del TAR sobre los marcadores solubles de inflamación y el reservorio de VIH. Encontrándose que algunos controladores experimentarán una pérdida de control viral, e incluso entre los que mantienen una viremia de bajo nivel, las células CD4 + pueden disminuir con el tiempo. Los controladores del VIH también tienen niveles aumentados de activación inmunitaria e inflamación en comparación con individuos tratados con ART y no infectados con VIH. Existe evidencia de que la replicación viral persistente de bajo nivel y la inflamación en los controladores de VIH están asociadas con la progresión de la enfermedad y la disfunción inmunitaria¹⁵, así como con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y hospitalizaciones. Estudios previos en controladores de VIH han informado que el ART puede disminuir aún más el reservorio del VIH y reducir la viremia detectable de bajo nivel, así como inducir aumentos moderados de células CD4

+ o beneficios inmunitarios. Sin embargo, estos estudios estaban limitados por el tamaño pequeño de las muestras, la evaluación incompleta de la inflamación sistémica y carecían de una evaluación de la dinámica viral.

Desde el punto de vista inmunológico, en este estudio ¹⁶ se analiza la capacidad de las células T CD4+ y T CD8 + para responder al VIH en pacientes con control virológico frente a pacientes VIH con un pobre control virológico o llamados progresores. Se evidenció que en los casos de bajo control virológico se produjo una mayor activación y producción de interferón- γ (IFN- γ), escasa expansión clonal y por lo tanto menor proliferación. Sin embargo, las células T CD8 + de los pacientes controladores presentaron mayor capacidad de proliferación cuantificada en aumentos de la perforina, actividad citotóxica superior, elevada expansión clonal. Finalmente concluyen, tras encontrar resultados discordantes en cuanto a la expresión de la perforina, capacidad proliferativa CD8+, expresión de citoquinas que puede representar una diferencia cualitativa con respecto al control virológico en pacientes VIH con diferente control inmunológico. Asocian la proliferación de CD8+ y las perforinas a la no progresión de la enfermedad. Asumen que el VIH evade el control inmunológico mediante la desregulación del ciclo celular y restringiendo la proliferación y expresión en las células T CD8 + específicas del VIH.

En nuestro país, se ha realizado un estudio piloto de corte transversal por el laboratorio de Inmunovirología en conjunto a el Instituto Ramón y Cajal de investigación sanitaria (IRyCIS) basado en la evaluación de los niveles plasmáticos de activación, inflamación, respuesta Th1/Th2 y coagulación en pacientes VIH-1 suprimidos al menos un año con triple terapia o tras estar suprimidos 24 y 48 semanas en terapia dual. Los resultados obtenidos concluyen que pacientes con terapia dual muestran valores similares de diferentes marcadores de inflamación y activación con respecto a los observados en triple terapia. Además, los niveles observados de IL6 y sCD14 fueron inferiores en pacientes en terapia dual.

En conclusión final a estos argumentos anteriores, se quiere realizar este estudio con la orientación e intención de resaltar: la simplificación, en concreto la biterapia se plantea como una alternativa efectiva para prevenir efectos secundarios, comorbilidades asociadas al tratamiento prolongado y una forma de simplificación del TAR para

mejorar la adherencia en determinados pacientes conservando la eficacia y la eficiencia. No obstante, los resultados obtenidos en los diferentes estudios encontrados en la bibliografía deben de interpretarse con cautela en cuanto a eficacia, seguridad y control del estado proinflamatorio en este tipo de regímenes a largo plazo y en un número mayor de la población.

OBJETIVOS

El objetivo general global del estudio es evaluar el impacto de la simplificación de diversas pautas de terapia antirretroviral a pautas de biterapia, en los pacientes VIH pretratados en el Hospital General Universitario de Ciudad Real desde Noviembre de 2017 a Mayo 2019 (18 meses de duración) tras la formación de un grupo de trabajo multidisciplinar para la optimización del tratamiento frente al VIH compuesto por especialistas de Medicina Interna, microbiología y Farmacia Hospitalaria.

Como objetivos específicos analizar el efecto de la simplificación en la terapia antirretroviral objetivando las siguientes variables:

1. Proporción de pacientes que presentan fracaso virológico y blips.
2. Evolución del estado viro e inmunológico observando el recuento de CD4+, cociente CD4+/CD8+ y carga viral a la semana, al mes y a los 3-6 meses del cambio de tratamiento.
3. Documentar los eventos adversos acontecidos tras la simplificación.
4. Aproximación de los cambios en el estado proinflamatorio mediante la estimación de las siguientes variables a la semana, al mes y a los 3-6 meses del cambio efectuado: proteína C Reactiva ultrasensible (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), D-Dímero, fibrinógeno, número de plaquetas.
5. Estimar los cambios en el porcentaje de CD3+ y de CD8+ como parámetros de inmunosenescencia disponibles en el laboratorio, todo ello, en dos períodos al inicio del estudio y a los 3-6 meses de seguimiento después del cambio a biterapia.
5. Evaluar el coste de ambas posibilidades terapéuticas (TAR y biterapia) y estimar el ahorro como variables económicas de carácter anual.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de tipo analítico, llevado a cabo en el Hospital General Universitario de Ciudad Real. Se estudiaron todos los pacientes diagnosticados de VIH pretratados, adultos (>18 años), centrando el análisis en las propuestas de simplificación aprobadas por el comité VIH del HGUCR compuesto por el servicio de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Farmacia, de acuerdo a GESIDA(*Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida.

Recomendaciones de Gesida/Plan nacional sobre Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2018. <http://gesida-seimc.org/wpcontent/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2018-TAR.pdf>.) y las guías Rifter TAR (Informe técnico SESCOAM, Ruta de eficiencia terapéutica actualización Abril 2018).

Criterios de inclusión: Se consideró candidatos a simplificación del tratamiento al paciente VIH pretratado, que aceptara el cambio, que presentara buen estado viro e inmunológico en cuanto a carga viral suprimida (<50 copias/ml durante al menos 6 meses previos), CD4+no inferiores a 200 /mm³, ausencia de hepatitis crónica B, ausencia de resistencia en el gen de la proteasa, 3TC o fracasos virológicos previos a IP potenciados. También considerando aquellos pacientes que cumpliendo los anteriores criterios presentaron efectos secundarios y/o adversos relacionados con el TAR establecido previamente, pacientes con riesgo de descenso de la adherencia por pautas que incluían múltiples dosis.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que aceptaron el cambio a terapia dual, también a aquellos de los que no se disponía de información clínica y/o analítica suficientes para su posterior análisis y aquellos pacientes con biterapia en primera línea de tratamiento. Se excluyó del estudio las variables clínicas y/o analíticas de las que no se disponía de valores suficientes en el periodo estimado de análisis que permitieran realizar las estimaciones y las comparaciones estadísticas requeridas.

VARIABLES EMPLEADAS. Para la recogida de datos se elaboró una base de datos Excel y SPSS que incluía:

-Variables demográficas: edad, sexo.

-Variables clínicas que se recopilaron de los informes de seguimiento en consulta, historial clínico completo. A distinguir dos periodos, al inicio del estudio y tras el cambio terapéutico a biterapia: variables relacionadas con la respuesta viro e inmunológica respectivamente, antes del cambio a biterapia y motivado de cambio a biterapia (CD4+ y nadir, carga viral VIH, niveles de CD3+ y CD8+ a la semana, al mes y entre los 3-6 meses posteriores. Familias de antirretrovirales y sus combinaciones para biterapia. Variables como marcadores solubles de inflamación y activación recibiendo triple terapia y tras cambio a biterapia: D-Dímero, Velocidad de sedimentación globular (VSG), Proteína C Reactiva (PCR), número plaquetas, fibrinógeno. Observando si hubiera variaciones en cuanto a niveles de CD3+ y CD8+.

-Variable adherencia: resultados facilitados por el Servicio de farmacia del HGUCR. Se calculó de la adherencia con carácter indirecto facilitado por el servicio de Farmacia hospitalaria, calculado con la siguiente fórmula: % adherencia: número de unidades de medicación antirretroviral dispensada/número de unidades de medicación prevista. Se consideraron unidades previstas las necesarias para cumplir el tratamiento en los días incluidos desde la primera dispensación hasta la última en el periodo considerado para el cálculo. Se objetivó la adherencia en dos periodos 4-6 meses antes del cambio y posterior al cambio hasta la fecha de corte del estudio. En el caso puntual de que algún paciente tuviera un ingreso hospitalario, el Servicio de Farmacia facilitaba el TAR durante el periodo de hospitalización.

-Variable de ahorro económico: el ahorro fue calculado utilizando con el coste del precio de compra del Servicio de Farmacia del HGUCR incluyendo cada especialidad según RD-Ley 8/2010 (*España. Real decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el cual se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE 24 de mayo 2010, num.126, p. 45070-45128). La diferencia de precio entre la especialidad previa (o terapia previa) y el tratamiento con biterapia.

La dosis diaria recomendada para cada uno de los fármacos se ha extraído de las correspondientes fichas técnicas obtenidas de la página Web de la European Medicines Agency (EMA). (European Medicines Agency. EPAR-procedural steps taken and scientific information after authorisation (Consultada 2019). Disponible en www.ema.europa.eu/ema/).

El régimen dual, fue elegido en cada momento en el comité de VIH de nuestro hospital en base al perfil resistencias, historia individual de TAR previo, características particulares de adherencia y tolerancia de cada paciente, CVP basal, recuento de CD4 que presentaba cada paciente antes del cambio y otras circunstancias clínicas propias de cada paciente: interacciones con otros fármacos, comorbilidades, mejorar la adherencia fueron las principales.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 22.0). En primer lugar se realizó un estudio descriptivo. Las variables cuantitativas, con distribución no paramétrica, se expresan a partir del rango intercuartílico junto a la mediana. Por otro lado, las variables cualitativas con su valor crudo y en tanto por ciento.

Para la comparación, se utilizó el paquete estadístico SPSS y se aplicó el test de Wilcoxon (test no paramétrico para muestras relacionadas).

Se consideró que no existían problemas éticos en la realización del estudio, ya que, se trató de un trabajo observacional y analítico, en la que la información recopilada se consideró confidencial y se utilizó en el ámbito profesional, aun así se presentó al CEIm de la gerencia de atención integrada de Ciudad Real siendo apto.

RESULTADOS:

Se incluyeron 42 pacientes candidatos que fueron tratados con biterapia durante el periodo de estudio (18 meses). Por lo que de los 42 pacientes seleccionados del total candidatos a terapia dual, fueron 11 pacientes excluidos del estudio. Se incluyeron en el análisis final un total de 31 pacientes.

Los pacientes con biterapia representaron el 26,5 % del total de pacientes VIH activos tratados con TAR en el mismo periodo de tiempo en nuestro hospital (n=158). El resto de pacientes no estudiados (n=116) no fueron incluidos en el estudio por ser nuevos casos pendientes de ser evaluados bajo el comité de VIH del HGUCR, no aceptar el cambio a terapia dual, otros por cambio de hospital de referencia, pérdida de seguimiento clínico y ausencia de datos suficientes para su posterior análisis en cuanto a variables seleccionadas para su estudio.

De los 31 pacientes incluidos, 25 eran varones (80.6 %) y 6 mujeres (19,4 %). La media de edad fue de 47,5 años (Tabla 1). En cuanto a la situación basal de los pacientes el 100% presentaba una carga viral suprimida antes, durante y al final de estudio. La media de CD4 632,5 y nadir 0,69. Respecto al TAR previo a la biterapia, la mayoría cursada con triple terapia, exceptuando dos pacientes con régimen basado en la monoterapia con LPV/RTV (6,5%).

Los principales motivos de cambio a terapia dual fueron evitar efectos adversos del TAR anterior (38 %) y evitar interacciones y la simplificación para mejoría de la adherencia (62%). Los efectos más destacados por los cuales el 38% pasaron a un régimen con biterapia fueron por interacciones con otros tratamientos concomitantes (sobre todo mediación psiquiátrica e hipolipemiantes), lipodistrofia y alteraciones metabolismo fosfocalcico y una minoría alteraciones gastrointestinales. El régimen con monoterapia también fue motivo para el cambio.

Los esquemas de biterapia más utilizados fueron (tabla 1): IP potenciado + INI con DTG+3TC en el 45,2% de los pacientes (n= 14) y el esquema con IP potenciado+ 3TC, en concreto DRV/c+3TC en el 45,2% de los pacientes (n=14).

En este estudio se ha evaluado los niveles plasmáticos de activación, inflamación coagulación y cambios en las subpoblaciones linfocitarias CD4+, CD3+, CD8+ (tabla 3). En el análisis comparativo en el periodo inicial y tras seis meses del cambio, los valores no muestran diferencias estadísticamente significativas en este grupo de pacientes (tabla 6). También, se evaluaron diferentes marcadores inflamatorios y activación con respecto a los observados en pacientes con triple terapia, y se ha evidenciado una tendencia a la disminución en la cifra de VSG y de fibrinógeno tras el cambio. Para el resto de variables no se ha objetivado cambios en las variables estudiadas: PCR, número de plaquetas, tampoco hubo cambios estadísticamente significativos en cuanto a variabilidad de CD3+, CD4+ y CD8+.

Se observó una mejoría significativa y progresiva del cociente CD4+/CD8+ en todos los grupos de pacientes. Destacando que los niveles de CD4+ y el nadir CD4/CD8 fueron superiores o con tendencia al alza estimados al mes y a los 6 meses del cambio a biterapia. Sin embargo los niveles de CD3+ se mantuvieron estables y los CD8+ descendieron ligeramente. Por otro lado en cuanto a las cifras de VSG, fibrinógeno y plaquetas no siguieron tendencia ascendente. Se apreció, en la PCR a los 3-6 meses del cambio, un ligero ascenso pero manteniéndose dentro de los rangos de normalidad según laboratorio de referencia y sin significancia estadística reseñable.

En cuanto a la situación virológica no se evidenciaron blips o carga viral detectable medida con PCR a tiempo real. Del total de pacientes, se mantuvieron suprimidos en el momento basal y en los diferentes intervalos de tiempo analizados.

Tampoco se evidenciaron efectos adversos ni discontinuación, relacionados a la terapia dual durante el periodo estudiado.

La adherencia con respecto a la terapia dual fue estimada en una media de 96,2%. Registro de adherencia el periodo anual previo al estudio estimado en un 87,7%.

En cuanto al ahorro económico que supuso el cambio a terapia dual en nuestro estudio fue de 390€ de media, siendo concluyente, pero dicho resultado no es estadísticamente significativo (análisis realizado mediante la prueba estadística t. Wilcoxon) (tabla 5).

DISCUSIÓN:

Como limitaciones del estudio se encontró:

Ausencia de grupo control.

Pequeño tamaño muestral. Estudio retrospectivo y unicéntrico.

Ausencia y/o pérdida de valoración de más parámetros inflamatorios como D-Dímero entre otros. Más adelante se evaluará niveles de IL6, CD14, cociente Th1/Th2, D-Dímero, entre otros parámetros inflamatorios, para valorar resultados futuros permitiendo realizar comparativas más plausibles con la población sin terapia dual.

Realización de una evaluación prospectiva con mayor número de pacientes que son incluidos en el programa de terapia dual y obtener una visión más prolongada de seguimiento. Por otra parte, se diseñará otro estudio en base a este actual incluyendo un grupo control con terapia convencional (triple terapia) para realizar comparativas más plausibles y extrapolables. En este estudio actual no se ha conseguido realizar por problemas logísticos.

Mayor esfuerzo en trabajar la adherencia desde facultativos, enfermería y farmacia. Grupos de trabajo, creando una consulta educacional para control en la adherencia en TAR. Concluyendo por este equipo multidisciplinar que el manejo del paciente VIH implica por tanto considerar los siguientes aspectos:

El VIH es una enfermedad crónica. Estos pacientes, han alargado su esperanza de vida y presentan comorbilidades más debilitantes debido a una acumulación de riesgos a lo largo de su vida.

La supresión virológica por sí sola no significa estabilidad clínica. Se debe reevaluar el impacto a largo plazo del propio VIH y del TAR, aunque este la carga viral sea indetectable.

Habría de dirigirse hacia un nuevo estándar en el tratamiento con foco tanto en restaurar la situación inmunológica como en preservar de forma efectiva la salud integral de las pacientes VIH+. Un estándar de cuidados que usa un modelo multidisciplinar para atender a todos los aspectos de prevención y mejoría de la salud proporcionará beneficios a largo plazo en una población con infección por VIH cada vez más añosa.

Conclusiones

- El cambio a biterapia en pacientes VIH pretratados resulta segura y eficaz en este estudio, en el que los pacientes presentaron buen control viro e inmunológico.
- En nuestra muestra no se evidenciaron eventos adversos tras la simplificación ni tampoco discontinuaciones de tratamiento.
- Los pacientes VIH en terapia dual muestran valores similares de diferentes marcadores de inflamación y activación con respecto a los observados en la triple terapia
- No se objetivaron cambios en el porcentaje de CD3+ y de CD8+ ni al inicio del estudio y a los 3-6 meses de seguimiento después del cambio.
- Costes: la biterapia presentó un ahorro no estadísticamente significativo por el pequeño tamaño muestral, no obstante, para nosotros no fue despreciable.



Tabla1: Características basales de los pacientes VIH pretratados al inicio del estudio.

Variable	Valor
Edad	49,0 (18)
CD4, cels/ μ L, al inicio	632,5 (401,4)
Nadir CD4/CD8 al inicio	0,56 (0,34)
Linfocitos T CD3, %	77,20 (11,0)
Linfocitos T CD8, %	45,40 (9,2)
Proteína C Reactiva ultrasensible, mg/dl	0,23 (0,69)
Velocidad de sedimentación globular, mm/h	8,50 (13,0)
Plaquetas, miles/mcL	220 (46,0)
Fibrinógeno, mg/dL	396,0 (168,0)
Carga viral plasmática copias/ml (PCR-T Real), n=31.	Indetectable (<20 cop/mL) (0)
D-Dímero, μ g/l, obtenidos n=3/31.	Valor perdido.
Sexo varón, %	25 (80.6%)
Sexo mujer, %	6 (19,4%)
LPV/RTV/FTC/TDF	1 (3,2%)
LPV/RTV	2 (6,5%)
TAF/ELVc/FTC	7 (22.6%)
ABC/3TC/DRVr	2 (6.5%)
ABC/3TC/RAL	3 (9.7%)
TDF/FTC/RAL	3 (9.7%)
TDF/FTC/DTG	2 (6.5%)
ABC/3TC/EFV	3 (9.7%)
RAL/EFV/DRVr	1 (3.2%)
ABC/FTC/RAL	3 (9.7%)
TDF/FTC/EFV	2 (6.5%)
ABC/3TC/DTG	6 (19,4%)

Comentario tabla 1: se presenta las variables categóricas en formato numérico y tanto por ciento y las variables continuas se expresan con la mediana y el rango intercuartílico (RIC).

Tabla 2. Cambios realizados a biterapia.

TAR PROPUESTO (%)	Valor
DRVc/RAL	1 (3.2%)
DRVc/RPV	1 (3.2%)
DTG/DRVc	1 (3.2%)
3TC/DTG	14 (45.2%)
3TC/DRc	14 (45.2%)

Comentario tabla 2: se realizaron las siguientes terapias duales (n=31).

Tabla 3. Distribución de los pacientes en función del seguimiento realizado a la semana, al mes y a los 3-6 meses de seguimiento.

Control en 1 semana.		
Variable	MEDIANA	RIC
CD4 cels/ml	736,1	412,0
Nadir de CD4 cels/ml	0,66	0,24
Carga viral copias/ml (PCR-T Real)	Indetectable (<20 cop/mL)	0
Control en 1 mes.		
CD4 cels/ml	729,25	416,8
Nadir de CD4 cels/ml	0,64	0,41
Carga viral copias/ml (PCR-T Real)	Indetectable(<20 cop/mL)	0
Control entre 3-6 meses.		
CD4 (cels/ml)	737,8	376,3
Nadir de CD4/CD8 (cels/ml)	0,63	0,47
Linfocitos T CD3 (%) (45-90)	77,40	9,2
Linfocitos T CD8(%) (15-50)	44,40	11,45
Proteína C Reactiva ultrasensible (mg/dl)	0,15	0,33
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	5,0	9,0
Plaquetas (miles/mcL)	203,0	59,5
Fibrinógeno (mg/dl)	340,0	113,0
Carga viral copias/ml (PCR-T Real)	Indetectable(<20 cop/mL)	0

Tabla 4. Coste total estimado.

Variable	Media	Error estándar	IC (95%)
Coste anual TAR al inicio	5669,86 € (175.765,66 € en total)	351,07 €	4952,8€ - 6386,8 €
Coste anual biterapia	5279,8 € (163.673, 8€)	124,75 €	5025, 08 € - 5534,65 €
Ahorro estimado	390, 06 € (12.091,86€ en total)		p = 0,164

Comentario tabla 4: Coste por paciente al año. Se ha calculado por el coste de la terapia por cada paciente multiplicado por el número de pacientes que realizan dicha terapia acorde al precio de compra del Servicio de Farmacia del HGUCR incluyendo cada especialidad según RD-Ley 8/2010 y el total estimado. Se observa un ahorro de 390€ de media que no llega a ser significativo según la prueba estadística (Wilcoxon).

**Tabla 5. Comparativa de variables entre el periodo de inicio y a los 3-6 meses del cambio.**

Variable	AL INICIO (M ± SEM)	3-6 MESES (M ± SEM)	p-valor
CD4 (cels/ml)	623,53 ± 44,91	643,65 ± 51,17	0,482
Nadir de CD4/CD8 (cels/ml)	0,69 ± 0,73	0,74 ± 0,65	0,261
Proteína C Reactiva ultrasensible (mg/dl)	0,55 ± 0,130	8,56 ± 1,65	0,51
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	11,37/2,37	8,56 ± 1,56	0,097
Plaquetas (miles/mcL)	214,0 ± 7,54	201,34 ± 9,66	0,198
Fibrinógeno (mg/dl)	444,73 ± 29,85	382,46 ± 23,77	0,075
Linfocitos T CD3 (%)	76,65% ± 1,44	76,03 ± 1,52	0,674
Linfocitos T CD8 (%)	42,23 ± 2,09	42,47 ± 2,43	0,124

Comentario tabla 5: Se expresan las comparativas estimadas mediante la media (M) y el error estándar de la media (SEM) obteniendo (M ± SEM), ya que, las variables estimadas no siguen una tendencia normal. Los valores de significancia (p): no son estadísticamente significativos, por lo que se objetiva que el cambio a biterapia en estos pacientes pretratados no impronta cambios estadísticamente significativos en las variables estudiadas.

REFERENCES:

1. Guía RIFTER, Ruta de eficiencia terapéutica en terapia antirretroviral, actualización Abril 2018, pág. 54, 55, 62-63-64.
2. Comparative effectiveness of single versus multiple tablet antiretroviral therapy regimens in clinical HIV practice. Daniel R. Drozd et al., for the CFAR Network of Integrated Clinical Systems (CNICS).
3. www.gesida-seimc.org/boletin/gesida-presente-la-conferencia-europea-del-sida-cinco-comunicaciones-cientificas/.
4. Estudio ANDES, *Figueroa MI, CROI 2018, Abs. 489*.
5. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019). www.gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf.
6. Guías EACS Octubre 2018: Switching. www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf.
7. P. Viciano, R. Rubio, E. Ribera, H. Knobel, J.A. Iribarren, J.R. Arribas, *et al.* Estudio longitudinal de adherencia, satisfacción y efectividad del tratamiento antirretroviral administrado una vez al día, frente a dos veces al día, en una cohorte española de infectados por el VIH (estudio CUVA: cualquiera una vez al día). *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 26 (2008), pp. 127-134.

8. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019). Factores que condicionan el éxito del tratamiento antirretroviral.
9. Effect of ART on mortality over time. Palella FJ et al. JAIDS 2006; 43:27–34; 2. Adapted from World Health Organization. 2011 HIV/AIDS Surveillance Report).
10. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. Samji H et al. PLoS One 2013;8(12):e81355.
11. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. Guaraldi G et al. Clinicoecon Outcomes Res 2013;5:481–488; Clin Infect Dis 2011;53:1120–1126.
12. Mechanisms of immunosenescence: lessons from models of accelerated immune aging. Ann N Y Acad Sci 2012;1247:69-82. 16. Dock JN, Effros RB.
13. Roll of CD8 T cell replicative senescence in human aging and in HIV-mediated immunosenescence. Aging Dis 2011;2:382-397.
14. ART reduces T cell activation and immune exhaustion markers in HIV controllers . Jonathan Z. Lia, Florencia P. Segala, Ronald J. Boschb, Christina M. Lalamab, Carla Roberts-Tolerb, Heloise Delagreveriea,c, Rachel Getza, Pilar Garcia-Broncanod, Jennifer Kinslowe, Randall Tresslerf, Cornelius N. Van Damg, Michael Keeferh, Mary Carringtond,i, Mathias Lichterfelda, Daniel Kuritzkesa, Xu G. Yud, Alan Landaye, Paul E. Saxa, for the AIDS Clinical

Trials Group Study A5308 Team aBrigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

15. Kim CJ, Kovacs C, Chun TW, et al. Antiretroviral therapy in HIV-infected elite controllers: impact on gut immunology, microbial translocation, and biomarkers of serious non-AIDS conditions. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2014**; 67(5): 514-8.

16. HIV-specific CD8+ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. Stephen A. Migueles et al. Published online 7 October 2002; doi:10.1038/ni845.

17. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. Deeks SG. *Annu Rev Med* 2011;62:141–155.



