

# Original

## Tratamiento antirretroviral en el periodo 1996-2000

J.M. Eiros, M. Ortega, M. Moreno, M. Mantecón, J. Castrodeza y R. Ortiz de Lejarazu

*Servicio y Área de Microbiología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid*

### RESUMEN

*Estudio retrospectivo, de septiembre de 1996 a junio de 2000, de los tratamientos antirretrovirales que recibían los pacientes en que se determinaba la carga viral. La triple terapia fue la más prescrita a lo largo del estudio y el porcentaje anual fue aumentando hasta situarse alrededor del 60% en los últimos semestres analizados. Se observó una elevada variabilidad de combinaciones de diferentes antirretrovirales, así como una dependencia en la prescripción del centro o unidad clínica asistencial. Se documentó un incremento progresivo en el número de pacientes que comenzaron su monitorización virológica previamente a la instauración de un tratamiento antirretroviral.*

**Palabras clave:** Terapia antirretroviral - Variabilidad - Asistencia clínica - VIH - Carga viral

## *Antiretroviral therapy from 1996-2000*

### SUMMARY

*A retrospective study was carried out from September 1996 to June 2000 and examined the antiretroviral therapies prescribed to HIV patients in whom the viral load had been determined. Triple therapy was the most frequently prescribed during the study and the annual percentage increased to 60% in the last semesters analyzed. Large variability in antiretroviral combinations was observed and depended on the clinical center and unit. The number of individuals who began viral-load monitoring before being treated with antiretroviral drugs showed a progressive increase.*

**Key words:** Antiretroviral therapy - Variability - Clinical assistance - HIV - Viral load

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha experimentado continuas variaciones desde su inicio con el descubrimiento de la zidovudina (1). La comercialización de nuevos fármacos se ha venido sucediendo a lo largo de los años que siguieron

a este descubrimiento y continúa actualmente. El progresivo aumento del número de fármacos disponibles y de los estudios publicados ha diversificado el tratamiento de esta infección. Además, desde el punto de vista de la monitorización de la terapia, la implantación de la cuantificación de la viremia plasmática a finales de 1996 marcó una nueva

dimensión en el contexto asistencial (2, 3). La utilización de fármacos antirretrovirales y el control de su eficacia mediante la determinación de la carga viral y el número de linfocitos CD4 ha sido objeto de diversas guías clínicas (4) elaboradas por grupos de consenso internacionales (5-10) y nacionales (11-13). Desde estos protocolos terapéuticos las recomendaciones han ido variando a lo largo de los años, con un aumento progresivo en el número de fármacos que componen la opción de elección (hasta tres o cuatro en el momento actual) y en sus familias farmacológicas basándose en la experiencia, los ensayos clínicos y de cohortes, y otros datos de evidencia científica. En la práctica clínica asistencial el resultado es una importante variabilidad en la historia terapéutica de los individuos con infección por el VIH (14-16). Las tendencias actuales en el tratamiento de la infección por el VIH conducen a la instauración de terapias individualizadas para cada paciente, en función de su situación clínica, inmunitaria, virológica y psicosocial (17).

El tratamiento antirretroviral que reciben los pacientes con infección por el VIH no ha sido objeto de muchas publicaciones; esta información constituye sin duda una importante aportación que refleja no sólo la adaptabilidad de los hallazgos científicos a la práctica clínica sino también la variabilidad de este tipo de terapias. El objetivo del presente trabajo ha sido describir las modalidades terapéuticas que recibían los pacientes a quienes se determinó la viremia plasmática en el laboratorio de microbiología de un hospital de tercer nivel durante el periodo de tiempo comprendido entre septiembre de 1996 y junio de 2000.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de los tratamientos antirretrovirales que recibían los individuos a quienes se determinaba la carga viral de VIH-1 en el laboratorio de microbiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Las peticiones fueron realizadas desde distintos centros de cinco provincias de la Comunidad de Castilla y León; en total ocho hospitales, tres centros penitenciarios y varios centros de atención primaria demandaron determinaciones de carga viral. Se analizaron 8184 muestras recibidas desde septiembre de 1996 a junio de 2000, las cuales pertenecían a 1962 pacientes con infección por el VIH-1.

La información referente a los tratamientos antirretrovirales de los pacientes se obtuvo del volante de solicitud de la determinación de carga viral y mediante la revisión de 657 historias clínicas. Esta información fue registrada en una base de datos de Access 97 diseñada para este fin. A partir de los datos registrados se crearon nuevas variables que se utilizaron a lo largo del análisis: modalidad de terapia anti-

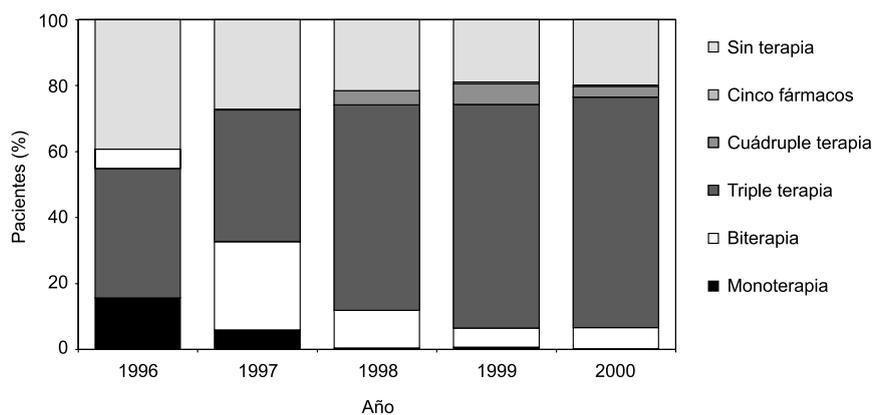
rretroviral (en función del número de fármacos que formaban la combinación de antirretrovirales), régimen terapéutico (en función de los fármacos que componían la combinación y las familias de antirretrovirales a que pertenecían) y terapias TARGA y pre-TARGA (se consideraron terapias TARGA aquellas asociaciones de antirretrovirales que incluían tres o más fármacos independientemente de la familia a que pertenecieran).

El análisis estadístico se efectuó con el programa informático SPSS, versión 9.0. La descripción de las variables categóricas se realizó mediante el cálculo de porcentajes y sus intervalos de confianza del 95%. La significación estadística de las diferencias observadas a lo largo del estudio se calculó mediante la prueba  $\chi^2$ .

El 77,2% de la cohorte de estudio eran varones (1031 sujetos) y el 67,4% (612 pacientes) eran mayores de 30 años (rango: meses-73 años). El factor de riesgo de adquisición de la infección por VIH se registró en el 42,3% (n=565) de los individuos y la modalidad más frecuente fue la adicción a drogas por vía parenteral (67,8% de los pacientes registrados, n=383), seguida de la transmisión por vía sexual (17,7%, n=100) y la transfusión de derivados sanguíneos (2,3%, n=13); quince pacientes eran hijos de madres portadoras de anticuerpos frente al VIH (2,7%) y el factor de riesgo de adquisición de la infección no figuraba en las historias revisadas en el 9,6% restante de los pacientes. A los pacientes de esta cohorte se les diagnosticó la infección por VIH mayoritariamente entre 1990 y 1995 (42,3%, n=229); 155 (28,6%) individuos fueron diagnosticados antes de 1990 y 158 (29,2%) posteriormente a 1995. No se dispuso de datos sobre la fecha de diagnóstico de la infección por VIH de 795 pacientes, lo que supuso un 59,5% del total. Los pacientes fueron atendidos en un 76,6% de los casos en el mismo centro asistencial durante todo el estudio y fueron monitorizados durante un tiempo variable entre 0 y 1326 días. A un 76,3% se les realizó entre dos y ocho determinaciones de carga viral a lo largo del seguimiento.

## RESULTADOS

El tratamiento antirretroviral que recibían los pacientes en el momento de la solicitud de la determinación de la carga viral se documentó aproximadamente en la mitad de las ocasiones (n=4135, 50,5%). La categorización según el número de fármacos antirretrovirales que los pacientes recibían en el momento de la determinación de la carga viral mostró que la triple terapia era la modalidad más prescrita (n=2377, 57,5%; IC95%: 55,9-58,9), y dicha terapia aumentó a lo largo del periodo de estudio. La monoterapia se documentó en 94 volantes (2,3%) y un análisis temporal mos-



**Figura 1.** Evolución anual de las diferentes modalidades de terapia con antirretrovirales a lo largo del periodo de estudio.

tró un porcentaje máximo a principios del año 1997, descendiendo su uso a partir de ese momento de forma muy rápida, hasta ser excepcional a partir de 1998 (13 ocasiones únicamente). La doble terapia se constató en mayor número ( $n=585$ , 14,1%; IC95%: 13,1-15,2) que la monoterapia, pero su evolución temporal fue muy similar, mostrando un incremento al principio del estudio hasta el año 1997 y un descenso menos marcado a partir de ese año. Por último, las terapias con cuatro fármacos supusieron un 3,5% de los datos obtenidos ( $n=143$ ; IC95%: 2,9-4,0) y se apreciaron a partir del año 1997. La terapia con cinco fármacos tuvo una escasa representación entre nuestros datos, registrándose en un 0,2% de los casos (IC95%: 0,0-0,3). En 928 (22,4%; IC95%: 21,2-23,7) volantes se constató el hecho de que el paciente se encontraba sin terapia en el momento de la solicitud. Un análisis temporal (con periodicidad anual) de las solicitudes realizadas cuando los pacientes no recibían tratamiento antirretroviral mostró una disminución de esta situación a lo largo del tiempo. La Fig. 1 muestra la evolución anual de las diferentes modalidades de terapia a lo largo del periodo de estudio.

En las solicitudes en que se constató la existencia de tratamiento antirretroviral, la información recogida mostró un total de 110 combinaciones terapéuticas diferentes. El análisis según los antirretrovirales presentes en las terapias combinadas y sus familias farmacológicas mostró que la utilización de dos inhibidores de la retrotranscriptasa, considerando indistintamente análogos y no análogos de nucleósidos, en combinación con un inhibidor de la proteasa fue la combinación más frecuente, hallándose en 2034 solicitudes de carga viral (49,3%; IC95%: 47,8-50,9). La segunda en frecuencia entre las asociaciones terapéuticas que se documentaron fue la de dos inhibidores de la retrotranscripta-

sa, en el 12,5% de las ocasiones (IC95%: 11,5-13,5). Se documentaron tres modalidades diferentes de terapias con cuatro antirretrovirales, que fueron, en orden de frecuencia, tres inhibidores de la retrotranscriptasa y un inhibidor de la proteasa ( $n=97$ , 2,3%), cuatro inhibidores de la retrotranscriptasa ( $n=32$ , 0,8%), y dos inhibidores de la retrotranscriptasa con dos inhibidores de la proteasa ( $n=6$ , 0,1%). La utilización de cinco fármacos en una misma combinación terapéutica apenas se documentó en nuestro estudio. Solamente seis pacientes recibieron en alguna ocasión terapia con tres inhibidores de la retrotranscriptasa y dos inhibidores de la proteasa, según los datos recogidos. La Tabla 1 muestra los porcentajes de los distintos regímenes terapéuticos prescritos.

Las triples terapias que con mayor frecuencia se prescribieron a los pacientes de nuestro estudio fueron la formada por estavudina (D4T), didanosina (ddI) e indinavir

**Tabla 1. Distribución de las asociaciones terapéuticas categorizadas según el grupo farmacológico de los antirretrovirales.**

Régimen terapéutico	n	Porcentaje
2 ITI + IP	2034	65,6
2 ITI	518	16,7
3 ITI	318	10,3
3 ITI + IP	97	3,1
ITI + IP	62	2,0
4 ITI	32	1,0
ITI + 2 IP	24	0,8
3 ITI + 2IP	8	0,3
2 ITI + 2 IP	6	0,2
Total	3099	100

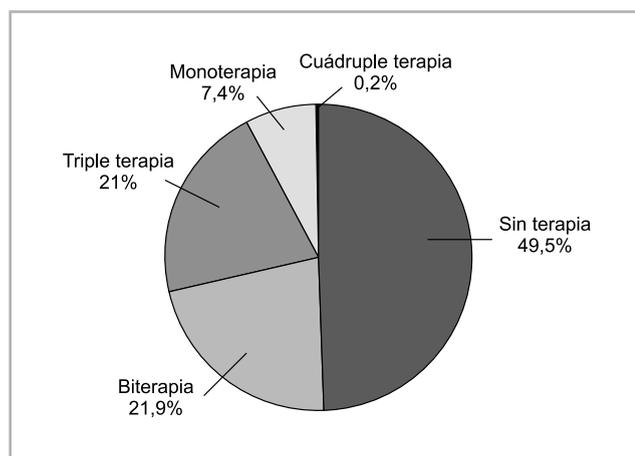
ITI: inhibidores de la retrotranscriptasa; IP: inhibidores de la proteasa.

(IDV), registrada en 318 ocasiones (13,4%; IC95%: 12-14,8), seguida de lamivudina (3TC), zidovudina (ZDV) e indinavir (IDV) en 306 (12,8%; IC95%: 11,5-14,3). Otras terapias que se documentaron con frecuencias elevadas fueron las formadas por lamivudina, estavudina e indinavir, lamivudina, zidovudina y saquinavir, y zidovudina, zalcitabina y saquinavir o indinavir. El conjunto de estas terapias, las más prescritas por los clínicos que atendieron a nuestros pacientes, no supuso un porcentaje global mayor del 30%.

Se analizó la variabilidad en la prescripción en función del centro demandante de la determinación de carga viral, considerando para ello las unidades de infecciosas de los hospitales (H1 y H2) y una institución penitenciaria (CP). En todos los centros señalados se documentó la terapia de alta eficacia (TARGA) como la más frecuente, aunque el porcentaje fue significativamente mayor para el H2 (74,6% frente al 56,6% y el 51% de los otros grupos;  $p=0.000$ ). El mayor porcentaje de pacientes sin terapia se documentó para la institución penitenciaria (34,5% frente al 26,4% y el 15,2% en los hospitales;  $p=0.000$ ), circunstancia que se relacionó en muchas ocasiones con la solicitud expresa de los pacientes de no desear recibir tratamiento antirretroviral. El H1 fue la institución en que con mayor frecuencia se registraron tratamientos con dos fármacos (16,1% frente al 9,2% y el 7,9%;  $p=0.000$ ). Se desglosaron las terapias prescritas en los diferentes años del estudio, observándose variaciones en los porcentajes respecto al análisis global, pero manteniéndose esta distribución y su significación estadística ( $p=0.000$ ).

Las tres instituciones citadas prescribieron con mayor frecuencia como terapia TARGA la asociación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa (considerando indistintamente análogos y no análogos de nucleósidos) y un inhibidor de la proteasa, siendo el H2 donde el porcentaje fue mayor (71,7% frente al 64,6 y el 60,3%;  $p=0.000$ ). La asociación de tres inhibidores de la transcriptasa inversa se documentó en el 25,5% de los datos registrados para la institución penitenciaria (frente al 10,2% y el 6,4% de los hospitales;  $p=0.000$ ). Los tratamientos registrados como terapia cuádruple fueron recibidos en su mayor parte (92,5%) por los pacientes que eran atendidos en el H2.

Casi la mitad de los pacientes (49,5%,  $n=431$ ) de los cuales se dispuso de datos no estaban recibiendo ningún tratamiento antirretroviral cuando se les solicitó la primera determinación de carga viral. El número de pacientes para los que se documentó terapia doble y terapia triple en el momento de la primera determinación fue muy similar, representando el 21,9% ( $n=194$ ) y el 21,0% ( $n=183$ ) de los pacientes, respectivamente. La opción terapéutica de un único fármaco representó un porcentaje menor de las soli-

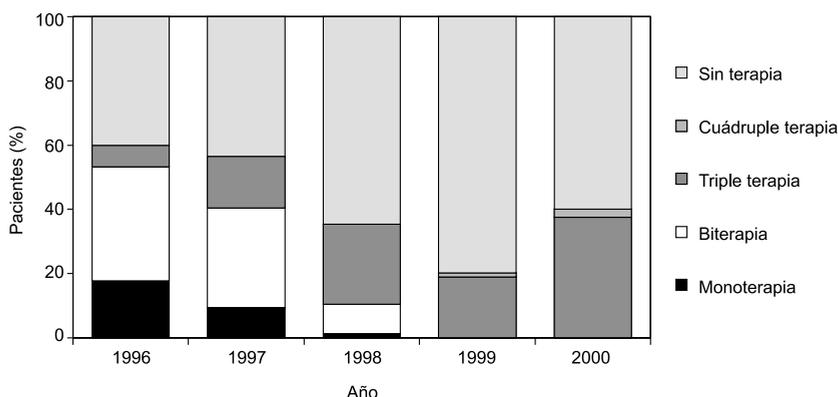


**Figura 2.** Distribución porcentual de las modalidades terapéuticas de los pacientes en el momento de su primera solicitud de determinación de carga viral.

citudes (7,4%,  $n=64$ ); dos individuos ingresaron en nuestro estudio cuando ya recibían cuatro antirretrovirales diferentes (0,2%). La Fig. 2 muestra las terapias registradas para los pacientes en la primera solicitud de carga viral, al inicio del seguimiento.

En el momento de ingreso en nuestro estudio, al analizar la evolución temporal de las terapias de los pacientes se halló un aumento de la utilización de la triple terapia desde 1997 (82 pacientes), frente a un descenso de registros de biterapia y monoterapia (ambas presentaron un pico máximo en 1997, año en que se registraron en 159 y 48 pacientes, respectivamente). La evolución anual de las terapias que los pacientes recibían en el momento de su primera determinación de carga viral en nuestro laboratorio se muestra en la Fig. 3.

Se pudieron obtener datos sobre el tratamiento antirretroviral recibido con anterioridad a la primera determinación de carga viral en nuestro laboratorio en un 27,6% ( $n=541$ ) de los pacientes. De ellos, 207 (38,3%; IC95%: 34,5-42,5) no habían recibido ningún tratamiento antirretroviral antes de que se les realizara la primera determinación de carga viral en nuestro centro. El 61,7% de los restantes pacientes había recibido fármacos antirretrovirales en monoterapia, biterapia y triple terapia o combinaciones de éstas. Entre los adultos que recibieron terapia antirretroviral de manera previa a la incorporación a nuestro estudio, aquellos *naive* en el momento de su ingreso resultaron ser significativamente más jóvenes ( $p=0.000$ ). Por otro lado, un porcentaje significativamente mayor de individuos había recibido terapia antirretroviral previamente a su incorporación entre los reclutados al principio del estudio; así, en el primer año de estudio el 72,9% de los pacientes



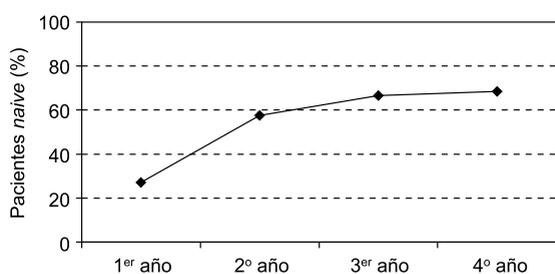
**Figura 3.** Evolución anual de las modalidades terapéuticas con antirretrovirales documentadas en los individuos en su primera solicitud de determinación de carga viral.

habían recibido tratamiento previo, mientras que los porcentajes para los siguientes años fueron 42,4%, 33,3% y 31,6% ( $p > 0.05$ ). Los porcentajes que supusieron los pacientes *naive* incorporados en cada año se muestran en la Fig. 4.

La terapia que más frecuentemente había sido prescrita antes de la realización de alguna determinación de carga viral fue zidovudina en monoterapia. Cabe señalar que fue prescrita a 119 pacientes (22% de los casos). La siguiente terapia en frecuencia fue la asociación de zidovudina y zalcitabina, que recibieron el 8,5% ( $n=46$ ) de los individuos. Si además tenemos en cuenta que el resto de las posibilidades terapéuticas no suponen ninguna de ellas un porcentaje mayor del 1% sobre el total, la variabilidad en el tratamiento que han recibido los pacientes queda perfectamente documentada. La Tabla 2 muestra un resumen de las terapias previas a la incorporación que habían recibido los individuos del estudio.

El análisis de las terapias antirretrovirales que recibían los sujetos permitió constatar que un elevado porcentaje de ellos recibió más de una combinación terapéutica a lo largo del estudio (44,9%). El número máximo de tratamientos diferentes prescritos para un mismo individuo en nuestro estudio fue siete, hecho que se registró en dos pacientes. La circunstancia de recibir dos terapias distintas de antirretrovirales a lo largo del estudio se documentó en el 24,5% ( $n=292$ ) de los casos.

Los pacientes cuyo seguimiento clínico se realizó en más de un centro asistencial presentaron también un mayor número de tratamientos antirretrovirales a lo largo de su seguimiento; para el 58,4% de los pacientes que no cambiaron de centro asistencial se documentó un único tratamiento, frente al 41,6% entre aquellos con cambios de centro asistencial ( $p=0.000$ ).



**Figura 4.** Evolución del porcentaje de pacientes *naive* que se incorporaron a nuestro estudio cada año.

**Tabla 2. Descripción de los antecedentes de regímenes antirretrovirales previos a la primera determinación de la carga viral.**

Tratamiento previo	n	Porcentaje
Monoterapia (AZT)	119	22
Monoterapia (AZT) seguida de monoterapia (ddI)	9	1,7
Monoterapia (AZT) y biterapia (AZT, ddC)	18	3,3
Monoterapia (AZT) y biterapia (AZT, ddI)	17	3,1
Biterapia (AZT, ddC)	46	8,5
Biterapia (AZT, ddI)	15	2,8
Pacientes <i>naive</i>	207	38,3
Otros	110	20,3

## DISCUSIÓN

El interés suscitado por la consideración del tratamiento antirretroviral como variable asociada a la demanda de determinación de carga viral nos ha permitido documentar información en un porcentaje no muy elevado de casos. En este sentido, la notable proporción de datos no disponibles acerca de este parámetro condiciona el análisis global de las terapias en nuestro medio. El tratamiento antirretroviral que los pacientes recibían en el momento de la determinación de la carga viral muestra una importante variabilidad en la prescripción en la práctica clínica asistencial. En nuestro trabajo, a pesar de que esta información sólo pudo ser documentada en el 50% de los casos, se ha constatado la existencia de 110 combinaciones terapéuticas formadas por fármacos diferentes a lo largo del tiempo de estudio. Esta variabilidad es mucho menor si se consideran las familias de antirretrovirales de los fármacos que componen la combinación; se documentan nueve posibilidades en cuanto al número y familia antirretroviral a lo largo del estudio. Las recomendaciones terapéuticas de los paneles de expertos han ido variando durante los años que ha durado el estudio y han condicionado en parte el número de fármacos incluidos en las combinaciones. Por otro lado, determinadas familias de antirretrovirales han sido “especialmente” recomendadas (11, 18), pero no ha existido uniformidad entre los diversos autores y grupos de expertos a la hora de optar por una “única” modalidad de terapia uniformemente consensuada (11, 19). Por ello, el elevado número de ensayos (20-23), la diversidad de recomendaciones existentes (5, 7, 11, 12, 18), así como la aparición de reacciones adversas (18, 24, 25) o la existencia de interacciones medicamentosas (26), y la idiosincrasia de cada paciente, potencian la variabilidad en la prescripción, tal y como nosotros hemos podido documentar. Además, esta diversidad en la prescripción se ve incrementada en nuestro estudio por la plural procedencia de los datos. Hemos podido comprobar que la prescripción se encuentra influenciada por el centro asistencial. Parece lógico pensar que sea la adopción de pautas propias y compartidas en el seno de las diferentes unidades que atienden pacientes el condicionante que determina el estilo de prescripción en cuanto a la preferencia y combinación de los fármacos incluidos en ella.

La evolución en el tiempo de las distintas modalidades terapéuticas se correlaciona con las recomendaciones realizadas por los paneles de expertos a lo largo de los años (6, 7, 11, 12, 18). La terapia triple ha sido la modalidad más prescrita a los pacientes de nuestro estudio, y el porcentaje anual de determinaciones realizadas a pacientes incluidos en dicha modalidad ha experimentado un incremento constante, hasta situarse alrededor del 60% en los últimos trimes-

tres del estudio, lo que concuerda con las referidas recomendaciones. Por otro lado, es importante destacar el porcentaje de solicitudes en que se documentan terapias dobles (13,9%). La utilización de terapias dobles se ajustó a las recomendaciones vigentes en los años iniciales del estudio (6), pero su mantenimiento en el 6,2% de las solicitudes en el semestre analizado del año 2000 pudiera no estar justificado en función de las aludidas recomendaciones, ni considerando los resultados de los ensayos comparativos frente a la triple terapia (27-32). Una de las limitaciones de nuestra serie, y por tanto un posible futuro campo de trabajo, sería establecer un sistema de información veraz e interactivo con los facultativos prescriptores de antirretrovirales. En la información procesada no hemos pretendido documentar la existencia de otros factores tales como las reacciones adversas derivadas del tratamiento o el cumplimiento terapéutico, que sin duda pueden condicionar la prescripción de las terapias y su mantenimiento. Por ello, aun conscientes de la validez de nuestros hallazgos, éstos deben ser valorados con la cautela exigible a un estudio cuyas aportaciones se establecen desde el ámbito de la información suministrada a un laboratorio de diagnóstico microbiológico. A partir de la implantación de las técnicas de cuantificación de la viremia plasmática, la mayoría de los pacientes analizados se encontraban en modalidad de triple terapia, aunque un porcentaje cercano al 10%, con tendencia descendente, continúa con doble terapia antirretroviral.

Aun considerando lo anteriormente expuesto, en el análisis pormenorizado de los datos se ha podido constatar que la utilización de dos inhibidores de la retrotranscriptasa (indistintamente análogos y no análogos de nucleósidos) combinados con un inhibidor de la proteasa fue la opción terapéutica más frecuente, documentada en la mitad de las combinaciones registradas en todo el periodo de estudio. Parece lógico que este hallazgo concuerde con lo referido por la inmensa mayoría de los autores, tanto en España (11, 19, 32-34) como en otros países occidentales (35-37). A pesar de que se constata una gran pluralidad en cuanto a las opciones terapéuticas, algunas de ellas fueron documentadas más frecuentemente.

Los hallazgos relativos a la terapia antirretroviral de los pacientes que acompaña a la solicitud inicial de determinación de carga viral fueron concordantes con lo comentado en la serie general. En nuestro trabajo no encontramos una proporción importante de pacientes monitorizados previamente a la instauración de la terapia, lo cual está en relación con la circunstancia de disponer de la cuantificación de carga viral sólo en épocas recientes. Una circunstancia adicional, que posee especial relevancia de cara a optimizar los hallazgos procedentes del análisis de series asisten-

ciales como la presente, sería poder delimitar con precisión si la terapia que figura acompañando a las solicitudes de determinación de carga viral es la que el paciente está recibiendo o la que va a recibir a partir de ese momento. El porcentaje de pacientes que iniciaron su seguimiento y tratamiento con triple terapia aumentó siguiendo las recomendaciones comentadas; en el mismo sentido aumentaron los pacientes con monitorización virológica previamente al inicio de la terapia.

Una reflexión importante, merecedora de ser discutida, es la relativa a la información sobre la existencia o no de tratamiento antirretroviral previo a la incorporación a nuestro estudio. Hemos podido comprobar, a pesar de las limitaciones derivadas de la recogida de esta variable, que el 38% de los individuos eran *naive* y resultaron significativamente más jóvenes que aquellos con historia de prescripción de antirretrovirales. A pesar de la dificultad que comporta la búsqueda de series asistenciales amplias, sería deseable poder cuantificar la proporción de pacientes *naive* en la experiencia de otros grupos de los que sólo poseemos información dirigida a su estudio específico al hilo de la descripción de resistencias primarias en esta categoría de pacientes (38, 39). Como consecuencia de la implantación regular de la determinación de la carga viral se observó, en este estudio, que el porcentaje de individuos que habían recibido terapia antirretroviral previa fue disminuyendo de manera significativa a partir de los primeros años del estudio. Como ejemplo ilustrativo de este hecho basta considerar que, en el primer año del estudio, el 73% de los pacientes que se incorporaron habían recibido tratamiento, y este porcentaje decreció hasta el 31% en el último año. El análisis detallado de los cuatro años permite inferir que, tras un primer periodo en el cual los fármacos antirretrovirales se manejaban sin disponer de un parámetro virológico eficiente (2), la aparición de la monitorización de la carga viral modificó sustancialmente su utilización en el ámbito clínico.

El último punto a comentar hace referencia a las importantes diferencias observadas por nosotros en cuanto a la variabilidad en las terapias previamente instauradas a la realización de la primera determinación de carga viral en nuestro centro. Resulta en cierto modo comprensible, por el peso que representan los pacientes tratados hasta 1997, que la monoterapia con zidovudina fuese la modalidad recibida por la quinta parte de los pacientes y en menor proporción se situasen otras opciones terapéuticas cuya implantación fue progresiva. Estos hechos también han sido constatados en la revisión de los trabajos efectuados durante ese periodo en otros centros (40), y han estado condicionados por los estudios publicados (41, 42). En este punto cabe comentar que diversos trabajos (11, 43) establecen una relación con-

cluyente entre el primer tratamiento antirretroviral que recibe un paciente y la duración y eficacia de los siguientes, pero sobre todo sugieren una respuesta dependiente de la experiencia previa con distintas familias de antirretrovirales (44, 45). Una limitación de nuestro estudio es que no nos ha permitido evaluar la existencia de cambios en la terapia ni la eficacia de los segundos y siguientes tratamientos. Sin embargo, la información parcial de que disponemos apunta hacia la existencia de un elevado porcentaje de pacientes que recibió más de una combinación terapéutica a lo largo de su seguimiento. En nuestra experiencia dicho porcentaje se situó en el 45% y se relacionó con el cambio de centro o unidad clínica de asistencia; se ha logrado documentar un amplio número de tratamientos diferentes por paciente, que oscilaron entre dos y siete. Merece señalar el interés que suscita la posibilidad de disponer de esta información, hecho reconocido en el proceso de diseño de un volante uniforme para implantar las técnicas de detección de resistencias a los antirretrovirales en el ámbito del Insalud (46), fruto sin duda de las reiteradas recomendaciones elaboradas en los dos últimos años por los grupos de expertos (11, 19, 47-49).

---

**Correspondencia:** J.M. Eiros Bouza, Microbiología, 6ª planta, Facultad de Medicina, Avda. Ramón y Cajal nº 7, 47005 Valladolid. e-mail: eiros@med.uva.es

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mitsuya, H., Weinhold, K., Furman, P. y cols. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BWA509U): An antiviral agent that inhibits the infection and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 7096-7100.
2. Mellors, J.W., Rinaldo, C.R., Gupta, P., White, R.M., Todd, J.A., Kingsley, L.A. Prognosis in HIV-1 infection predicted by quantity of virus in plasma. Science 1996; 272: 1167-1170.
3. O'Brien, T., Blattner, W.W., Waters, D. y cols. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Haemophilia Cohort Study. JAMA 1996; 276: 105-110.
4. Tebas, P. On antiretroviral guidelines and evidence based medicine. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20: 241-243.
5. BHIVA Guidelines co-orienting committee. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. Lancet 1997; 349: 1086-1092.
6. Carpenter, C.C.J., Fischl, M.A., Hammer, S.M. y cols. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. JAMA 1996; 276: 146-154.
7. Carpenter, C.C.J., Cooper, D.A., Fischl, M.A., Gatell, J.M., Gazzard, B.G., Hammer, S.M. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA panel. JAMA 2000; 283: 381-391.

8. BHIVA Writing Committee on behalf of the BHIVA Executive Committee. *British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy*. HIV Med 2001; 2: 276-313.
9. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. February 4, 2002 (the living document): HIV/AIDS Treatment information service, 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org>
10. Yeni, P.G., Hammer, S.M., Carpenter, C.C. y cols. *Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel*. JAMA 2002; 288: 222-235.
11. Miró, J.M., Antela, A., Arrizabalaga, J. y cols. *Recomendaciones de GESIDA/ Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretrovírico en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000 (I)*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18: 329-351.
12. Moreno, S., Arrizabalaga, J., Gatell, J.M. y cols. *Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral*. Med Clin (Barc) 1998; 110: 109-106.
13. GESIDA. *Tratamiento antirretroviral*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996; 14: 1-52.
14. Grabar, S., Pradier, C., Le Corfer, E. y cols. *Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor*. AIDS 2000; 14: 141-149.
15. Welch, K., Morse, A., Clark, R., Ogbuokiri, T. *Factors associated with incomplete virological response to highly antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis 2000; 30: 407-408.
16. Chaisson, R.E., Keruly, J.C., Moore, R.D. *Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy*. JAMA 2000; 284: 3128-3129.
17. Rubio, R., Berenguer, J., Miró, J.M. y cols. *Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20: 244-303.
18. Fauci, A.S., Bartlett, J.G., Goosby, E.P., Kates, J. Directrices para el empleo de fármacos antirretrovirales en adultos y adolescentes VIH+. Elaboradas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la Fundación Henry J. Kaiser Family, edición española. Traducido por cortesía de DuPont Pharma, Febrero 2001.
19. Miró, J.M., Arrizabalaga, J., Gatell, J.M., por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Encuesta GESIDA sobre el tratamiento antirretroviral en 1998*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1998; 16: 69-70.
20. Gulick, R., Mellors, J., Havlir, D. y cols. *Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy*. N Engl J Med 1997; 337: 734-739.
21. Gulick, R.M., Mellors, J.W., Havlir, D. y cols. *Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up*. JAMA 1998; 280: 35-41.
22. Staszewski, S., Morales-Ramírez, J., Tashima, K.T. y cols. *Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults*. Study 006 Team. N Engl J Med 1999; 341: 1865-1873.
23. Squires, K.E., Gulick, R., Tebas, P. y cols. *A comparison of stavudine plus lamivudine versus in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: Selection of thymidine analogue regimen therapy (START I)*. AIDS 2000; 14: 1591-1600.
24. Mocroft, A., Youle, M., Moore, A. y cols. *Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: Results from a single treatment centre*. AIDS 2001; 15: 185-194.
25. Soriano, V., Rodríguez Rosado, R., González Lahoz, J. *Terapia antirretrovírica de rescate*. Rev Clin Esp 2000; 200: 88-94.
26. Piscitelli, S.C. *HIV drug interactions: Still much to learn*. 40<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 2000.
27. Hammer, S., Squires, K., Hughes, M. y cols. *A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cells counts of 200 per cubic millimetre or less*. N Engl J Med 1997; 337: 725-733.
28. Montaner, J.S., Reiss, P., Cooper, D. y cols. *A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV infected patients*. JAMA 1998; 279: 930-937.
29. Plana, M., García, F., Gallart, T. y cols. *Immunological benefits of antiretroviral therapy in very early stages of asymptomatic chronic HIV-1 infection*. AIDS 2000; 14: 1921-1933.
30. García, F., Romeu, J., Grau, I. y cols. *A randomized study comparing triple versus double antiretroviral therapy or no treatment HIV-1 infected patients in very early stage disease: The Spanish EARTH-1 study*. AIDS 1999; 13: 2377-2388.
31. Ioannidis, J.P.A., Havlir, D.V., Tebas, P., Hirsch, M.S., Collier, A.C., Richman, D.D. *Dynamics of HIV-1 viral load rebound among patients with previous suppression of viral replication*. AIDS 2000; 14: 1481-1488.
32. García, F., Alonso, M.M., Romeu, J. y cols. *Comparison of immunologic restoration and virologic response in plasma, tonsillar tissue, and cerebrospinal fluid in HIV-1-infected patients treated with double versus triple antiretroviral therapy in very early stages: The Spanish EARTH-2 Study*. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 25: 26-35.
33. Gatell, J. *Infecciones oportunistas y tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART)*. Med Clin (Barc) 2000; 116: 56-57.
34. Alonso Socas, M.M., Gómez Sirvent, J.L., Santolaria Fernández, F. y cols. *Eficacia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Med Clin (Barc) 2000; 115: 481-486.
35. Sabin, C.A., Thynn, Y., Devereux, H. y cols. *Two decades of HIV infection in a cohort of haemophilic individuals: Clinical outcomes and response to highly active antiretroviral therapy*. AIDS 2000; 14: 1001: 1007.
36. Ledergerber, B., Mocroft, A., Reiss, P. y cols. *Discontinuation of secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy*. N Engl J Med 2001; 344: 168-174.
37. Clumeck, N. *Choosing the best initial therapy for HIV-1 infection*. N Engl J Med 1999; 341: 1925-1926.
38. Puig, T., Pérez Olmeda, M., Rubio, A. y cols. *Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues and protease inhibitors in Spain. The ERASE-2 Study Group*. AIDS 2000; 14: 727-732.
39. Kindelán, J.M., Giménez-Doménech, R., Vidal-Verdú, E., Madueño, J. y Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI). *Prevalencia de mutaciones primarias en el virus de la inmunodeficiencia humana que confieren resistencias a análogos de nucleósidos en pacientes de Andalucía no tratados previamente*. Med Clin (Barc) 2000; 115: 423-425.
40. Kinloch-de Loës, S., Hirschel, B.J., Hoen, B. y cols. *A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection*. N Engl J Med 1995; 333: 408-413.

41. Volberding, P.A., Lagakos, S.W., Koch, M.A. y cols. *Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimetre*. N Engl J Med 1990; 322: 941-949.
42. Cooper, D.A., Gatell, J.M., Koon, S. y cols. *Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell counts greater than 400 per cubic millimetre*. N Engl J Med 1993; 329: 297-303.
43. Tebas, P., Henry, K., Nease, R., Murphy, R., Phair, J., Powderly, W. *Timing of antiretroviral therapy. Use of Markov modelling and decision analysis to evaluate the long-term implications of therapy*. AIDS 2001; 15: 591-599.
44. Volberding, P., Lange, J. *International perspectives on antiretroviral resistance. Introduction*. J Acquir Immune Syndr 2001; 26: S1-S2.
45. Rakik, A., Ait-Irhaled, M., Griffin, P. y cols. *A novel genotype encoding amino acid insertion and five other substitutions between residues 64 and 74 of the HIV-1 reverse transcriptase confers high-level cross-resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors*. Abacavir CNA 2007 International Study Group. J Acquir Immune Defic Syndr 1999; 22: 139-145.
46. Guerra Romero, L., Parras Vázquez, F. *Las resistencias a los antirretrovirales: Un debate clínico, de salud pública y de política sanitaria*. Med Clin (Barc) 2000; 115: 428-430.
47. Antela, A., Iribarren, J.A., Clotet, B., Guerra, L. *Documentos de consenso y guías clínicas sobre resistencias a antirretrovirales*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19 (Monográfico): 47-52.
48. Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el sida y GESIDA. *Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral del adulto*. Mayo 2000. En: <http://www.msc.es/sida> y <http://www.gesidaseimc.com>
49. Guerra, L., Stanley, K., Parras, F. *La historia natural de los antirretrovirales. El "continuum" de su evaluación*. Med Clin (Barc) 1999; 112 (Supl. 1): 59-66.