

Evaluación de la respuesta y seguridad a diferentes esquemas de tratamiento antirretroviral en Colombia

Jorge Enrique Machado Alba*, Xavier Vidal Guitart**

Resumen

Introducción: establecer variables asociadas a falla terapéutica, adherencia al tratamiento, cambio de esquema y efectos indeseables asociados al tratamiento de VIH/SIDA.

Métodos: estudio de corte transversal realizado en población de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral de 19 ciudades colombianas afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud. Se evaluaron variables socio-demográficas, esquemas terapéuticos, tiempo desde inicio de la terapia y cambio de esquema, reporte de falta de adherencia, falla terapéutica y efectos indeseables. Se hicieron análisis bivariados y multivariados.

Resultados: se hallaron 510 pacientes; el tratamiento antirretroviral sufrió modificaciones al primer esquema en 56,4% de casos. Se reportó: falta de adherencia en 38,8%, falla terapéutica en 26,5% de pacientes; las reacciones adversas más frecuentes fueron: dislipidemia (14,9%), intolerancia gástrica (9,2%) y anemia (7,1%). El régimen de tratamiento Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz se asoció con menor riesgo de cambio de esquema ($p < 0,001$), de falla terapéutica ($p < 0,001$) y de intolerancia ($p < 0,001$). El fracaso terapéutico se asoció con antecedentes de neumocistosis, tomar 7 píldoras al día, repartidas en 3 a 4 dosis diarias, en tratamiento para diferentes comorbilidades, con falta de adherencia y efectos indeseables asociados a los antirretrovirales.

Conclusiones: la identificación de los esquemas de tratamiento asociados con peor tolerabilidad por su riesgo de afectar la adherencia al manejo del VIH, con más tabletas diarias y consumidos varias veces al día, permite orientar la selección de medicamentos que garanticen mayor adherencia y tolerabilidad.

Palabras clave

Infecciones por VIH; Fármacos Anti-VIH; Farmacovigilancia; Toxicidad de Medicamentos; Lamivudina; Zidovudina; Efavirenz (fuente: DeCS)

* Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A. (Colombia) Correo: machado@utp.edu.co

** Programa de doctorado en Farmacología. Universitat Autònoma de Barcelona

Response assessment and safety of different schemes of Anti-HIV Agents in Colombia

Abstract

Introduction: estimate variables associated with treatment failure, treatment adherence, schema change and adverse reactions associated with the treatment of HIV/AIDS.

Methods: cross-sectional study conducted in a population of patients with HIV/AIDS antiretroviral treatment in 19 cities of Colombia affiliates at Social Security System in Health. We assessed socio-demographic variables, treatment regimens, and time from start of therapy and schema change, report non-adherence, treatment failure and adverse reactions. Were used bivariate and multivariate analysis.

Results: we found 510 patients, antiretroviral therapy was modified to the first scheme in 56.4% of cases, nonadherence in 38.8%, treatment failure in 26.5% of patients, and the most common adverse reactions were: dyslipidemia (14.9%), gastric intolerance (9.2%) and anaemia (7.1%). The treatment regimen Lamivudine / Zidovudine + Efavirenz was associated with lower risk of schema change ($p < 0.001$), treatment failure ($p < 0.001$) and intolerance ($p < 0.001$). Treatment failure was associated with a history of pneumocystosis, taking 7 pills a day, divided into 3-4 daily doses, in treatment for different comorbidities, lack of adherence and adverse effects associated with antiretrovirals.

Conclusions: the identification of treatment regimens associated with poorer tolerability for their risk of affecting adherence to HIV management, with more tablets daily and consumed several times a day can guide the selection of drugs to ensure greater adherence and tolerability.

Key words

HIV Infections; Anti-HIV Agents; Pharmacovigilance; Drug Toxicity; Lamivudine; Zidovudine; Efavirenz (source: MeSH).

Avaliação da resposta e segurança a diferentes esquemas de tratamento antirretroviral em Colombia

Resumo

Introdução: estabelecer variáveis associadas à falha terapêutica, aderência ao tratamento, mudança de esquema e efeitos indesejáveis associados ao tratamento de VIH/SIDA.

Métodos: estudo de corte transversal realizado em grupos de pacientes com diagnóstico de VIH/SIDA em tratamento antirretroviral de 19 cidades colombianas filiadas ao Sistema Geral de Segurança Social em Saúde. Avaliaram-se variáveis socio-demográficas, esquemas terapêuticos, tempo desde o início da terapia e mudança de esquema, anotação sobre falta de aderência, falha terapêutica e efeitos indesejáveis. Foram feitas análises bivariados y multivariados.

Resultados: acharam-se 510 pacientes, e o tratamento antirretroviral sofreu modificações ao primeiro esquema em 56,4% dos casos, se reportou: falta de aderência em 38,8%, falha terapêutica em 26,5% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes foram: dislipidemia (14,9%), intolerância gástrica (9,2%) e anemia (7,1%). O regime de tratamento Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz se associou com menor risco de mudança de esquema ($p < 0,001$), de falha terapêutica ($p < 0,001$) e de intolerância ($p < 0,001$). O fracasso terapêutico se associou com antecedentes de neumocistosis, tomar 7 comprimidos por dia, distribuído em 3 a 4 doses diárias, em tratamento para diferentes comorbilidades, com falta de aderência e efeitos indesejados associados aos antirretroviraies.

Conclusões: a identificação dos esquemas de tratamento associados com pior tolerância pelo risco de afetar a aderência ao tratamento do VIH, com mais comprimidos diários e consumidos várias vezes ao dia, permite orientar a seleção de medicamentos que garantam maior aderência e tolerabilidade.

Palavras Chave

Infecções por VIH; Farmacos Anti-VIH; Farmacovigilância; Toxicidade de Medicamentos; Lamivudina; Zidovudina; Efavirenz (fonte: DeCS).

Fecha de recibo: Diciembre/2012

Fecha aprobación: Junio/2013

Introducción

En el año 2010 se estimó que unos 34 millones de personas convivían con la infección por VIH/SIDA, con muertes por esta causa de unos 1,8 millones (1). En Colombia se reportó para el año 2011 aproximadamente 75.620 casos de VIH/SIDA (2).

Cada vez más personas acceden a la terapia antirretroviral y se calcula que 6.650.000 actualmente la reciben, lo cual se asocia con una disminución en el número de fallecidos a consecuencia de la enfermedad y con mayor supervivencia, lo que contribuye a una reducción en el número de personas que cada año contraen la infección por el virus (1, 2).

El manejo del VIH/SIDA se basa en el empleo de medicamentos antirretrovirales (HAART por terapia antirretroviral altamente activa según sigla en inglés), con la cual se logra una importante efectividad para mantener bajas o nulas cargas virales. Sin embargo, algunos factores como defectos en la inmunidad del individuo, la capacidad viral de generar resistencia, la intolerancia a los fármacos y la falta de adherencia al tratamiento, llevan a reducir los resultados satisfactorios esperados (3-5). La efectividad se determina con la evaluación de la respuesta mediante la medición de la carga viral, que debe ser indetectable o menor de 50 copias/mL para considerarse óptima (5, 6).

En Colombia se emplea una gran diversidad de esquemas antirretrovirales, incluso en combinaciones que superan en número a las recomendadas por las guías nacionales de tratamiento de VIH/SIDA y del Programa Conjunto de las Naciones

Unidas (1), pero también se encuentra que los antirretrovirales utilizan las dosis diarias definidas (DDD) que recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los intervalos de tiempo apropiados, pero con escaso acceso a las pruebas de resistencia del virus (5-8).

Esta investigación se realiza con una muestra aleatoria de la misma población de un estudio previo sobre todos los pacientes afiliados a una Empresa Promotora de Salud (EPS) de Colombia, que estuviesen en tratamiento antirretroviral hasta abril de 2011. Se evaluaron las variables asociadas con la respuesta, el fracaso terapéutico y la seguridad de los esquemas empleados (5). Para ello se propuso establecer el porcentaje de pacientes que tuviesen reporte de falla terapéutica, el grado de adherencia al tratamiento, la necesidad de cambio de esquema y la incidencia de efectos indeseables asociados a la medicación, con el fin de mejorar la calidad de la atención del programa de VIH/SIDA.

Materiales y métodos

Estudio de corte transversal realizado en una población de 510 pacientes, que corresponde a la totalidad de personas con diagnóstico de infección por VIH que se encontraban en tratamiento antirretroviral de 19 ciudades (Armenia, Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cartagena, Cúcuta, Girardot, Ibagué, Manizales, Medellín, Montería, Neiva, Pereira, San José de Guaviare, Santa Marta, Sincelejo, Valledupar y Villavicencio) y afiliados al Régimen Contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia de una Empresa Promotora de Salud (EPS) entre enero de 1996 y abril de 2011.

Previo consentimiento informado, un médico entrenado se encargó de la recolección de la información desde la historia clínica y los registros de laboratorio de cada paciente; se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

- a- Demográficas: edad, sexo, estado civil, tiempo de evolución de la enfermedad (en meses), diagnóstico durante el embarazo.
- b- Esquemas de tratamiento empleados con sus dosis expresadas en medida usual y en DDD, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la terapia, tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia y la necesidad de cambio de la misma (antes de un año, entre uno y dos años o después de dos años).
- c- Reporte de falta de adherencia.
- d- Reporte de falla terapéutica.
- e- Reporte de efectos indeseables asociados al uso de los antirretrovirales.
- f- Reporte de complicaciones por causa de la infección por VIH (infección por oportunistas, hospitalizaciones, cáncer).
- g- El costo directo del tratamiento mensual.

El trabajo contó con el aval de la EPS y del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, y se enmarca en la categoría de investigación sin riesgo según la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS® 19.0 (IBM,

USA) para Windows. Los estadísticos descriptivos utilizados fueron: media, desviación estándar y valores máximo y mínimo para las variables continuas, y porcentajes para las variables categóricas. Se manejó la prueba de chi al cuadrado para la comparación de variables categóricas. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria aplicando como variables dependientes en cada caso el esquema de tratamiento antirretroviral, el tiempo transcurrido para el cambio de esquema y el reporte de falla terapéutica. Para determinar el tiempo transcurrido desde el inicio hasta el cambio de esquema, se empleó el método de Kaplan-Meier. Se predeterminó el nivel de significancia estadística en $p < 0,05$.

Resultados

Se encontró un predominio de personas de sexo masculino (383 [75,1%] hombres y 127 [24,9%] mujeres con una relación 3:1), con edad promedio de $41,0 \pm 11,4$ años, estado civil acompañado ($n=295$, 57,8%) y solo ($n=215$, 42,2%); tiempo de evolución de la enfermedad en promedio de $72,8 \pm 44,2$ meses, tiempo promedio entre el diagnóstico e inicio del HAART de $9,2 \pm 17,8$ meses, tiempo promedio de duración del tratamiento de $63,4 \pm 38,4$ meses. En 21 casos (16,5% de las mujeres) se hizo el diagnóstico de la infección por VIH durante los controles de embarazo.

Según los grupos de fármacos se observó que predominan los Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (INTR) ($n=1071$, 62,1%), Inhibidores de Proteasa ($n=362$, 21,0%), Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (INNTR) ($n=279$, 16,2%), Inhibidores de la Integrasa (Raltegravir, $n=10$, 0,6%), Inhibidores de la fusión (Enfuvirtide, $n=4$, 0,2%).

Cuadro 1. Esquemas de antirretrovirales más frecuentemente utilizados en 510 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 19 ciudades colombianas 1996-2011.

Esquema	Frecuencia	%
Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz	155	30.3%
Lamivudina/Zidovudina + Lopinavir/Ritonavir	75	14.7%
Efavirenz + Abacavir + Lamivudina	32	6.3%
Lamivudina + Abacavir + Lopinavir/Ritonavir	28	5.5%
Lamivudina/Zidovudina + Abacavir	27	5.3%
Lamivudina/Zidovudina + Nevirapina	24	4.7%
Abacavir + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir	18	3.5%
Lamivudina + Atazanavir + Didanosina	13	2.5%
Lamivudina + Estavudina + Efavirenz	9	1.8%
Lamivudina + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir	8	1.6%
Lamivudina/Zidovudina + Abacavir + Efavirenz	6	1.2%
Lamivudina + Didanosina + Efavirenz	6	1.2%
Lamivudina + Abacavir + Ritonavir + Fosamprenavir	6	1.2%
Lamivudina + Abacavir + Atazanavir + Ritonavir	6	1.2%
Lamivudina + Abacavir + Nevirapina	6	1.2%
Lamivudina + Zidovudina + Atazanavir + Ritonavir	6	1.2%
Lamivudina + Zidovudina + Atazanavir	5	1.0%
Abacavir + Didanosina + Efavirenz	5	1.0%
Otros esquemas	46	14.6%

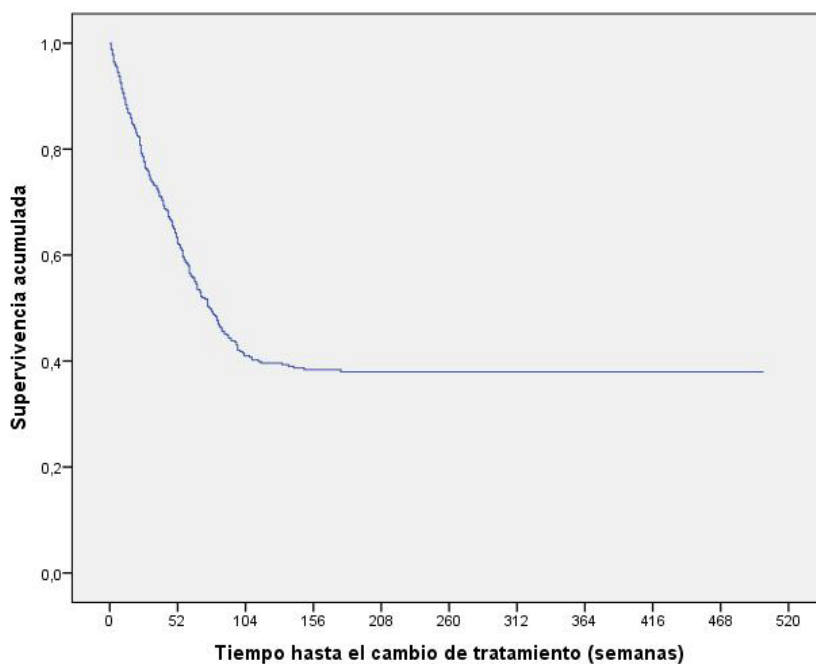


Figura 1. Tiempo hasta cambio de tratamiento requerido en 510 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia, 2011 (método de Kaplan-Meier).

En el cuadro 1 se observan los esquemas de HAART más frecuentemente empleados. Para 510 pacientes se hallaron 64 esquemas diferentes. (Cuadro 1)

Se observó que el tratamiento antirretroviral sufrió modificaciones al primer esquema que recibió el paciente en 288 casos (56,4%), distribuidos en: cambio durante el primer año (n=187, 36,7% del total de pacientes), entre uno y dos años (n=92, 18,0%) y en más dos años (n=9, 1,8) y los restantes 222 pacientes (43,6%) continuaban con la terapia original (ver figura 1).

La falta de adherencia se reportó en 198 pacientes (38,8% de los casos); se incluyeron como posibles causas: el desconocimiento de la importancia de no suspenderla, la pérdida del estado de afiliado al SGSSS y la intolerancia. Se registró falla terapéutica en 135 casos (26,5%), lo cual obligó a replantear el esquema HAART empleado. El porcentaje de efectividad de la terapia antirretroviral con carga viral indetectable o menor de

50 copias/mL, se estimó en 65,3% de pacientes.

Los eventos indeseables reportados con mayor frecuencia pueden observarse en el cuadro 2.

También se encontró que 216 pacientes (42,3%) tenían antecedente de hospitalización alguna vez a consecuencia del VIH o complicaciones asociadas, y de estos 161 casos (74,5% de los egresos) tuvo una sola internación; 37 (17,1%) fueron internados en dos ocasiones; 15 (6,9%) en tres ocasiones, pero hubo casos de 4 a 6 hospitalizaciones.

Cinco pacientes tenían como antecedente desarrollo de algún tipo de neoplasia, tales como carcinoma gástrico, de cuello uterino o linfoma Hodgkin, y cuatro más un Sarcoma de Kaposi; otras 17 (3,2%) personas tenían co-infección diagnosticada con el virus de la hepatitis B. Las infecciones por oportunistas más comunes fueron candidiasis (n=162, 31,8%) y neumocistosis (n=91, 17,8%).

Cuadro 2. Reacciones adversas asociadas al uso de antirretrovirales en 510 pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 19 ciudades colombianas 1996-2011.

Manifestación de intolerancia	Número	%
Dislipidemia	76	14.9%
Intolerancia gástrica	47	9.2%
Síndrome anémico	36	7.1%
Otras (trombocitopenia, pancreatitis, leucopenia, nefritis)	26	5.1%
Lipodistrofia	21	4.1%
Pesadillas	19	3.7%
Reacción alérgica cutánea	14	2.7%
Nauseas y mareo	14	2.7%
Elevación enzimas hepáticas	11	2.2%
Depresión	10	2.0%
Somnolencia	10	2.0%
Neuropatía periférica	7	1.4%
Insomnio	7	1.4%
Urolitiasis	6	1.2%

Comparación por esquemas de tratamiento

El esquema de tratamiento Lamivudina/Zidovudina+Efavirenz se asoció de manera estadísticamente significativa con menor riesgo de que el manejo sea modificado (19,9% Vs. 72,1% otros esquemas; $p < 0,001$); menor riesgo de falla terapéutica (6,6% Vs. 36,0% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:0,1; IC95%:0,066-0,241); menor riesgo de intolerancia (11,4% Vs. 41,9% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:0,2; IC95%:0,106-0,303), entre ellos de intolerancia gástrica (1,8% Vs. 8,1% otros esquemas; $p:0,005$, RR: 0,2; IC95%:0,062-0,693), síndrome anémico (0,0% Vs. 9,3% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:0,9; IC95%:0,877-0,928) y pesadillas (0,0% Vs. 3,5% otros esquemas; $p:0,015$, RR:0,96; IC95%: 0,946-0,985) y finalmente con menor riesgo de sufrir hospitalizaciones a consecuencia de complicaciones del VIH/SIDA (33,1% Vs. 45,9% otros esquemas; $p:0,006$, RR:0,6; IC95%:0,396-0,859).

Mientras que el esquema Lamivudina/Zidovudina+Lopinavir/Ritonavir se asoció con mayor riesgo de desarrollar dislipidemia (13,3% Vs. 4,8% otros esquemas; $p:0,004$, RR:3,0; IC95%: 1,367-6,731) y urolitiasis asociada al uso de antirretrovirales (4,0% Vs. 0,7% otros esquemas; $p:0,014$, RR:6,0; IC95%:1,188-30,307), pero menor riesgo de síndrome anémico (0,0% Vs. 7,4% otros esquemas; $p:0,015$, RR:0,92; IC95%:0,902-0,951). El esquema Lamivudina+Abacavir+Efavirenz se asoció con menor riesgo de reporte de falta de adherencia (15,6% Vs. 40,4% otros esquemas; $p:0,005$, RR:0,3; IC95%:0,104-0,723), pero mayor riesgo de desarrollar síndrome anémico (18,8%

Vs. 5,4% otros esquemas; $p:0,003$, RR:4,0; IC95%:1,518-10,601).

El modelo Lamivudina+Abacavir+ Lopinavir/Ritonavir se asoció a mayor riesgo de reporte de falla terapéutica (44,4% Vs. 25,5% otros esquemas; $p:0,03$, RR:2,3; IC95%:1,067-5,140) y el esquema Lamivudina/Zidovudina+Abacavir se asoció con un menor riesgo de sufrir hospitalizaciones a consecuencia de complicaciones por VIH/SIDA (22,2% Vs. 42,9% otros esquemas; $p:0,034$, RR:0,4; IC95%:0,151-0,961).

El esquema Lamivudina/Zidovudina+ Nevirapina también se asoció con menor riesgo de reporte de falla terapéutica (4,2% Vs. 27,6% otros esquemas; $p:0,011$, RR:0,1; IC95%:0,015-0,854) y menor riesgo de ser hospitalizado (20,8% Vs. 42,8% otros esquemas; $p:0,033$, RR:0,3; IC95%:0,129-0,957). Mientras que al esquema Abacavir+ Didanosina+Lopinavir/Ritonavir se asoció a mayor frecuencia de reportes de falta de adherencia (72,2% Vs. 37,6% otros esquemas; $p:0,003$, RR:4,3; IC95%:1,514-12,298).

Comparación según tiempo transcurrido entre inicio del tratamiento antirretroviral y el cambio de esquema terapéutico.

Los cambios de esquema en un periodo menor de un año se asociaron con reporte de intolerancia gástrica (9,9% Vs. 3,8% otros tiempos de cambio de esquema; $p:0,005$, RR:2,8; IC95%:1,328-5,907), síndrome anémico (13,5% Vs. 1,9%; $p < 0,001$, RR:8,1; IC95%:3,287-20,182), pesadillas (4,2% Vs. 1,3%; $p:0,036$, RR:3,4; IC95%:1,014-11,491), falta de adherencia (47,4% Vs. 33,6%; $p:0,002$, RR:1,8; IC95%:1,213-2,563) y reporte

de falla terapéutica (35,4% Vs. 21,1%; $p < 0,001$, RR:2,0; IC95%:1,377-3,065).

Cuando el cambio de esquema se dio entre el primero y segundo año de iniciado el tratamiento, se encontró una asociación estadísticamente significativa con intolerancia gástrica (12,9% Vs. 4,6% otros tiempos de cambio de esquema; $p:0,002$, RR:3,1; IC95%:1,450-6,644), lipodistrofia (6,5% Vs. 1,7%; $p:0,008$, RR:4,0; IC95%:1,325-12,315), elevación de enzimas hepáticas (5,4% Vs. 0,7%; $p:0,001$, RR:7,8; IC95%:1,840-33,418), urolitiasis (5,4% Vs. 0,2%; $p < 0,001$, RR:23,6; IC95%:2,728-204,814), falta de adherencia (54,8% Vs. 35,3%; $p < 0,001$, RR:2,2; IC95%:1,415-3,516) y falla terapéutica (59,1% Vs. 19,2%; $p < 0,001$, RR:6,0; IC95%:3,773-9,853).

El cambio de esquema después de dos años de iniciado el tratamiento se asoció con reacciones de hipersensibilidad (10,0% Vs. 1,6% otros tiempos de cambio de esquema; $p:0,046$, RR:6,8; IC95%:0,772-60,504), urolitiasis (10,0% Vs. 1,0%; $p:0,009$, RR:11,0; IC95%:1,164-103,944) y falla terapéutica (70,0% Vs. 25,6%; $p:0,002$, RR:6,7; IC95%:1,728-26,616).

El esquema de tratamiento Lamivudina/Zidovudina+Efavirenz se asoció con menor riesgo de cambio antes del primer año (16,1% Vs. 42,5% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:0,27; IC95%:0,167-0,407), mientras que los esquemas Lamivudina/Zidovudina+Abacavir (8,9% Vs. 3,1% otros esquemas; $p:0,005$, RR:2,9; IC95%:1,341-6,678) y Lamivudina/Zidovudina+Abacavir+Efavirenz (2,6% Vs. 0,3% otros esquemas; $p:0,020$, RR:8,4; IC95%:0,983-73,102) con un mayor riesgo.

El mismo esquema Lamivudina/Zidovudina+Efavirenz se asoció

con menor riesgo de cambio entre uno y dos años (14,0% Vs. 36,7% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:0,3; IC95%:0,151-0,521), mientras que Abacavir+Didanosina+Lopinavir/Ritonavir (8,6% Vs. 2,4% otros esquemas; $p:0,003$, RR:3,8; IC95%:1,469-9,991) y Lamivudina+Didanosina+Efavirenz (3,2% Vs. 0,7% otros esquemas; $p:0,043$, RR:4,6; IC95%:0,914-23,163) con un riesgo incrementado.

Comparación según reporte de falla terapéutica

Las variables que se asociaron con mayor riesgo de falla terapéutica se pueden observar en el cuadro 3.

Los esquemas que se asociaron con menor riesgo de falla terapéutica fueron Lamivudina/Zidovudina+Efavirenz (6,6% Vs. 36,0% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:0,1; IC95%:0,066-0,241) y Lamivudina/Zidovudina+Nevirapina (4,2% Vs. 27,6% otros esquemas; $p:0,011$, RR:0,1; IC95%:0,015-0,854), pero los esquemas Lamivudina+Abacavir+Lopinavir/Ritonavir (44,4% Vs. 25,5% otros esquemas; $p:0,030$, RR:2,3; IC95%:1,067-5,140) y Lamivudina+Didanosina+Lopinavir/Ritonavir (87,5% Vs. 25,5% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:20,4; IC95%:2,492-167,841) mostraron un mayor riesgo a que se reportase el fracaso en el tratamiento.

Recibir un tratamiento cuyo costo es mayor de US\$ 275 mensuales (tasa representativa del mercado a 30 de abril de 2011: US\$ 1 = 1813 pesos colombianos) (61,5% Vs. 23,6% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:5,2; IC95%:2,631-10,236) se asoció con mayor riesgo de reporte previo de fracaso, y el riesgo fue menor

Cuadro 3. Análisis bivariado de la comparación entre pacientes con reporte de fracaso terapéutico al tratamiento antirretroviral de 510 pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de 19 ciudades de Colombia entre 1992 y 2011

	Reporte falla terapéutica (n=135)		Sin falla terapéutica (n=375)		Valor p	OR	IC 95%	
		%		%			Inferior	Superior
Diagnóstico previo Neumocistosis	39	42,9	52	57,1	< 0,001	2,5	1.572	4.052
Sin neumocistosis	96	22,9	323	77,1				
Número de tabletas al día					< 0,001			
Toma 7 tabletas al día	31	83,8	6	16,2				
Toma 6 tabletas al día	23	21,9	82	78,1				
Toma 5 tabletas al día	24	36,4	42	63,6				
Toma 4 tabletas al día	12	24,0	38	76,0				
Toma 3 tabletas al día	15	7,9	174	92,1				
Toma 2 tabletas al día	2	15,4	11	84,6				
Número de dosis al día					< 0,001			
Toma 4 dosis diarias	10	62,5	6	37,5				
Toma 3 dosis diarias	44	57,9	32	42,1				
Toma 2 dosis diarias	80	19,3	334	80,7				
Toma 1 dosis diarias	1	33,3	2	66,7				
Tratamiento para comorbilidades								
Recibir tratamiento para comorbilidades	100	29,7	237	70,3	0,022	1,6	1.073	2.579
No recibir tratamiento para comorbilidades	35	20,2	138	70,8				
Reporte de falta de adherencia	77	38,9	121	61,1	< 0,001	2,7	1.861	4.173
Sin reporte de falta de adherencia	58	18,6	254	81,4				
Reporte de intolerancia a HAART	59	36,2	104	63,8	0,001	2,0	1.345	3.043
Sin Reporte de intolerancia a HAART	76	21,9	271	78,1				
Reporte intolerancia gástrica	15	48,4	16	51,6	0,004	2,8	1.346	5.844
Sin Reporte intolerancia gástrica	120	25,1	359	74,9				
Elevación enzimas hepáticas	5	62,5	3	37,5	0,02	4,7	1.124	20.235
Sin elevación enzimas hepáticas	130	25,9	372	74,1				

con los esquemas inferiores de US\$ 275 (14,9% Vs. 70,8% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:0,07; IC95%:0,044-0,119). La falla terapéutica se asoció de manera significativa especialmente con el cambio de esquema después de dos años de tratamiento (70,0% Vs. 25,6% otros esquemas; $p:0,002$, RR:6,7; IC95%:1,728-26,616).

Discusión

El tratamiento HAART cambió definitivamente el pronóstico de los

pacientes con VIH/SIDA y logró convertirlo de incurable a una enfermedad crónica controlable, lo que lleva a que tenga los mismos problemas de falta de adherencia descritos para la diabetes, la hipertensión arterial, la tuberculosis y otras (1, 4). El registro de pobre adherencia en el 38,8% de los pacientes se encuentra en el rango reportado por otros estudios que lo sitúan entre 23,0% y 55,0% (9-12). Las razones descritas por los pacientes para no adherirse al tratamiento como el desconocimiento de la importancia de su continuidad y la intolerancia, son

similares a lo reportado por Dube NM *et al* (10) y Crabtree-Ramírez B *et al* (13), pero la condición de pérdida del estado de aseguramiento al SGSSS solo es una situación similar a la expuesta por Pádua CA. *et al* en Brasil, donde se asoció la falta de continuidad del tratamiento con la pérdida del empleo (14).

También debe considerarse que el abuso de alcohol, el número de píldoras que corresponde tomar al día y la necesidad de cambio del esquema, pueden influir en la adhesión a la terapia (12). Cabe resaltar que el esquema Lamivudina+Abacavir+Efavirenz, se asoció con menor riesgo de reporte de falta de adherencia y es uno de los sugeridos como elección para comenzar el tratamiento por la OMS (1).

Los grupos de medicamentos son los mismos que se reportaron en trabajos previos hechos en el país, que muestran incluso similar variedad de asociaciones y el empleo inicial de los esquemas recomendados por la OMS, y equivalente al que se encontró en Venezuela (1, 5, 8, 15). Es llamativa la gran cantidad de regímenes utilizados, lo cual ya se registró en Italia, donde los médicos tratantes incluso prescriben esquemas no sugeridos por las guías (16).

El fallo terapéutico es temido por los clínicos del mundo entero pues eleva la morbilidad, las hospitalizaciones, la mortalidad y obliga a replantear el manejo farmacológico, muchas veces por esquemas más costosos (17-19). En este caso se reportó que alrededor del 26,5% de los pacientes tuvieron un fracaso en la terapia emprendida, lo que obligó a seleccionar nuevos esquemas que permitieran lograr el control de la infección. Los esquemas Lamivudina/

Zidovudina+Efavirenz y Lamivudina/Zidovudina+Nevirapina que se asociaron con menor riesgo de falla terapéutica, coinciden con ser parte de los sugeridos como primera línea por la OMS (1, 19). Otros estudios muestran alguna asociación entre fracaso y edad menor de 30 años y con el sexo femenino, lo que no se presentó en esta cohorte; también se relaciona con el uso de un INNTR y con falta de adherencia como sí ocurrió en este caso (13, 20).

Debe considerarse que la aparición de toxicidad es la razón principal de cambios de régimen, incluso de los de primera línea (10). Las reacciones adversas reportadas en este estudio son menos frecuentes que las mostradas por otros autores como fueron dislipidemia (14,9% Vs. 25,0%), síndrome anémico (7.1% Vs. 16,2-30,5%), lipodistrofia (4,1% Vs. 23,9%), neuropatía periférica (1.4% Vs. 10,6%), rash (2,7% Vs. 8,3%-18,3), alteraciones renales (1,2% Vs. 16,6%), pesadillas (3,7% Vs. 22,2), intolerancia gástrica (9,2% Vs. 32,1%), náuseas (2,7% Vs. 51,2%) e insomnio (1,4% Vs. 32,1%), lo cual puede mostrar diferencias entre las poblaciones o un subregistro de las manifestaciones de intolerancia en nuestro país (10, 13-15, 20, 21). El esquema Lamivudina/Zidovudina+Efavirenz, hizo parte del grupo de pautas que mostraron menor riesgo de desarrollar efectos indeseables, situación contraria a la que expuso Pádua *et al*, que asocia a efavirenz con frecuente aparición de reacciones adversas (20).

Los esquemas de tratamiento preferidos tras el fracaso fueron Lamivudina+Abacavir+Lopinavir/Ritonavir y Lamivudina+Didanosina+Lopinavir/Ritonavir, lo cual difiere de algunas de las recomendaciones que

incorporan esquemas de segunda línea que proponen a Zidovudina y Tenofovir asociados a Lopinavir/Ritonavir. Dichos esquemas además de ser más costosos se han asociado con mayor frecuencia que otros a reacciones adversas (10).

La elevada frecuencia del antecedente de ser hospitalizado a consecuencia de la infección o las complicaciones asociadas difiere de los mostrados por Padua *et al* (42,3% Vs. 10,3% a 24,4%) en poblaciones de Brasil, situación que debe estar ligada a la calidad de la atención ambulatoria, al nivel de control de la infección, al estado inmunológico alcanzado con la terapia y a la oportunidad en la prestación de los servicios de cuidado de la salud por parte de las instituciones responsables (14, 20).

Existen datos que relacionan el uso del esquema Lamivudina/Zidovudina+Efavirenz con ser menos rentable, más costoso y menos eficaz que un régimen que contenga Tenofovir+Lamivudina+Nevirapina, lo cual no pudo ser evaluado en este trabajo por el escaso uso de tenofovir al momento de la recolección de la información (22).

En principio debe considerarse que la HAART reduce los costos del cuidado médico de los pacientes con VIH/SIDA, como resultado de la disminución en la incidencia de infecciones oportunistas y la correspondiente disminución en la atención intrahospitalaria de estos. Sin embargo, no debe olvidarse que para conducir una adecuada terapia es necesario realizar algunas pruebas de laboratorio rutinarias que resultan costosas, tales como la medición de carga viral, test de resistencia a los fármacos e incluso monitoreo de niveles sanguíneos de estos, útiles para optimizar

el tratamiento. Adicionalmente el uso de HAART conlleva efectos adversos que pueden requerir tratamientos también costosos (18).

Ensayos clínicos y estudios observacionales han demostrado que cerca del 50% de los pacientes que reciben terapia antirretroviral, no alcanzan a largo plazo una supresión completa en la carga viral, por razones que incluyen la dificultad para adherirse a la terapia, el desarrollo de resistencia y la aparición de efectos indeseables a los medicamentos. Estos pacientes se ven obligados a cambiar por una combinación de antirretrovirales diferente, siendo varias veces manejados con regímenes más agresivos, que frecuentemente incluyen un número mayor de medicamentos, que elevan los costos y la toxicidad (18). También, se ha encontrado que el tratamiento mejora la calidad de vida y reduce el ausentismo laboral, lo cual disminuye también los costos para un sistema sanitario que como el colombiano está basado en el aseguramiento. En consecuencia, debería considerarse la necesidad de realizar evaluaciones económicas en general y análisis de costo efectividad en particular, como metas para la toma de decisiones de los mejores medicamentos (16, 18, 23).

Entre las limitaciones de este trabajo se encuentra que se trata de una población cautiva afiliada al régimen contributivo del SGSSS y por lo tanto las conclusiones solo son aplicables a personas con similares características; no se hizo un análisis de costos derivados por la atención sanitaria y solo se incluyeron los costos directos de los medicamentos, además la información fue obtenida de las historias clínicas lo cual puede subestimar la aparición de reacciones adversas medicamentosas por falta de su registro.

De acuerdo a los resultados de este estudio, se pueden definir los rasgos prevalentes de los pacientes con fracaso terapéutico al HAART, como individuos con antecedentes de haber sufrido neumocistosis, tomar 7 píldoras de diferentes fármacos al día repartidas en 3 a 4 dosis diarias, en tratamiento para diferentes comorbilidades con reporte de falta de adherencia, aparición de efectos indeseables asociados a alguno de los antirretrovirales, en particular intolerancia gástrica y elevación de enzimas hepáticas, que estaban recibiendo los esquemas Lamivudina+Abacavir+Lopinavir/Ritonavir y Lamivudina+Didanosina+Lopinavir/Ritonavir. Mientras que los pacientes que estaban recibiendo los esquemas Lamivudina/Zidovudina+Efavirenz y Lamivudina/Zidovudina+Nevirapina, tuvieron menor riesgo de presentar un fracaso terapéutico, los cuales son ampliamente recomendados por la OMS (1).

La identificación de los esquemas de tratamiento asociados con peor tolerabilidad por su riesgo de afectar la adherencia al manejo del VIH, además de aquellos que requieren de más tabletas diarias y que deben ser consumidos varias veces al día, permite orientar la selección de pautas de manejo más adecuadas con medicamentos que brinden mayor seguridad y garanticen que el paciente se adhiera satisfactoriamente, lo cual incluso puede a largo plazo reducir los costos de la atención sanitaria. Además es importante buscar e identificar oportunamente los pacientes con fracaso terapéutico para reducir el riesgo de esquemas aún más costosos, al igual que la notificación temprana de las reacciones adversas medicamentosas que puedan obligar al paciente a abandonar la terapia, lo cual elevaría la probabilidad de fracaso (16, 18, 23). Se requieren más estudios que tomen poblaciones mayores y de los diferentes regímenes de salud que existen en el país.

Referencias

1. WHO U, Unicef. Global HIV/AIDS response. Epidemic Update and Health Sector Progress Level Progress Towards Universal Access Progress Report 20112011.
2. Ministerio de Protección Social Colombia. Seguimiento de la Declaración de compromiso sobre el VIH/SIDA, Informe UNGASS-2010. 2010. p. 6-182.
3. Clavel F, Hance A. HIV drug resistance. *New England Journal of Medicine* 2004; 350 (10):1023-35.
4. Murphy E, Collier A, Kalish L, Assmann S, Para M, Flanigan T, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Annals of internal medicine* 2001; 135 (1):17-26.
5. Machado-Alba J, Vidal X. Effectiveness of antiretroviral treatment in Colombia. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2012;32 (5):360-7.
6. Díaz C. Guía para el manejo del VIH/SIDA basado en la evidencia Colombia. Ministerio de protección social; 2006.
7. Machado-Alba J, Alzate J. Patrones de prescripción de antirretrovirales en 997 pacientes colombianos. *Biomédica* 2008; 28 (1):78-86.
8. Machado-Alba J, González D, Vidal X. Effectiveness of antiretroviral treatment in patients from Pereira and Manizales. *Revista de Salud Pública* 2011;13 (3):492-503.
9. Scanlon M, Vreeman R. Current strategies for improving access and adherence to antiretroviral therapies in resource-limited settings. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*2013;5:1.

10. Dube M, Summers R, Tint K-S, Mayayise G. A pharmacovigilance study of adults on highly active antiretroviral therapy, South Africa: 2007-2011. *Pan African Medical Journal* 2012; 11 (1).
11. Musiime S, Muhairwe F, Rutagengwa A, Mutimura E, Anastos K, Hoover D, et al. Adherence to highly active antiretroviral treatment in HIV-infected Rwandan women. *PLoS one* 2011;6 (11):e27832.
12. Bonolo P, César C, Acúrcio F, Ceccato M, Menezes C, Álvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS* 2005;19: S5-S13.
13. Crabtree-Ramírez B, Villasís-Keever A, Galindo-Fraga A, del Río C, Sierra-Madero J. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART) among HIV-infected patients in Mexico. *AIDS research and human retroviruses* 2010; 26 (4):373-8.
14. Pádua C, César C, Bonolo P, Acurcio F, Guimarães M. Self-reported adverse reactions among patients initiating antiretroviral therapy in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007; 11 (1):20-6.
15. Lugo L, Miquilareno M, Figueredo A, Silva M, Rodríguez Morales A. Respuesta a la terapia antirretroviral altamente activa en pacientes de 50 años de edad o más viviendo con infección VIH/SIDA; Highly active antiretroviral therapy response in patients over 50 years old living with HIV/AIDS infection. *Gac. med Caracas* 2012; 120 (4):292-301.
16. Ammassari A, Angeletti C, Murachelli S, Girardi E, Antinori A. Prescription patterns and costs of antiretroviral therapy in HIV-infected native patients: theoretical impact of a regional therapeutic protocol. *Journal of the International AIDS Society* 2012; 15 (6):18392.
17. Fernández L, Fernández L, Romero S. Rate of genotypic mutations and resistance to antiretroviral drugs in a general hospital. *Farmacia Hospitalaria (English Edition)* 2011;35 (4):191-6.
18. Yazdanpanah Y. Costs associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 53 (4):558-61.
19. El-Sadr W, Lundgren J, Neaton J, Gordin F, Abrams D, Arduino R, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *New Engl J Med* 2006; 355 (22):2283-96.
20. Pádua C, Cesar C, Bonolo P, Acurcio F, Guimarães M. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. *Brazilian journal of medical and biological research* 2006; 39 (4):495-505.
21. Agarwal D, Chakravarty J, Chaube L, Rai M, Agrawal N, Sundar S. High incidence of zidovudine induced anaemia in HIV infected patients in eastern India. *Indian J Med Res* 132, 2010:386-9.
22. Bendavid E, Grant P, Talbot A, Owens D, Zolopa A. Cost-effectiveness of antiretroviral regimens in the World Health Organization's treatment guidelines: a South African analysis. *AIDS (London, England)* 2011; 25 (2):211.
23. Gardner E, Maravi M, Rietmeijer C, Davidson A, Burman W. The association of adherence to antiretroviral therapy with healthcare utilization and costs for medical care. *Applied health economics and health policy* 2008; 6 (2-3):145-55.