

**DOCTORAT DE FARMACOLOGÍA  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
2010**

**TESINA D'INVESTIGACIÓ**

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL  
EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH/SIDA DE  
DOS CIUDADES DE COLOMBIA**

Investigador principal: Jorge Enrique MACHADO ALBA.

Tutor: Xavier Vidal Guitart

Grupo de investigación: Fármacoepidemiología de la Universidad Tecnológica de Pereira (Colombia)

Línea de investigación: Farmacoepidemiología

## **Resumen**

**Objetivo:** Evaluar la efectividad del tratamiento antirretroviral en una muestra de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en dos ciudades colombianas.

**Métodos:** Estudio descriptivo en 134 pacientes en tratamiento para VIH/SIDA en Pereira y Manizales entre el 1 de julio de 2008 y el 30 de junio de 2009. Se evaluó la carga viral, conteo de linfocitos CD4, esquemas antirretrovirales, dosis diaria prescrita, tiempo evolución de enfermedad, duración de terapia, antecedentes de enfermedades oportunistas, costos de medicamentos.

**Resultados:** Predominio masculino (91 hombres vs 43 mujeres), promedio de edad de 39 años y 59 meses de evolución de la enfermedad. Todos recibían esquemas a Dosis Diarias Definidas recomendadas. La terapia era efectiva en el 74,5% de los pacientes (carga viral < 400 copias/ml). Se pudo establecer que la falta de adherencia al tratamiento y el antecedente de haber tenido otras 2 infecciones de transmisión sexual se asociaban con mayor riesgo de no controlar la infección por VIH. El valor promedio de los medicamentos por año por paciente fue de € 2.865.

**Conclusiones.** La falta de adherencia al tratamiento sigue siendo uno de los problemas más importantes para garantizar la efectividad, por lo cual los programas de control del VIH/SIDA deben asegurarla.

**Palabras clave:** VIH, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, Agentes Antirretrovirales, Efectividad, Colombia.

## **Planteamiento del problema**

El VIH/SIDA es una patología causada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), el cual, desde su primera descripción en 1981, ha aumentado paulatinamente su prevalencia hasta convertirse en una pandemia mundial. A finales del 2007 se estimó que 33,2 millones de personas en el mundo presentaban la infección por VIH. Desde su inicio ha provocado la muerte de aproximadamente 13,9 millones de personas. Sólo en 2007 provocó 2,1 millones de muertes, 58.000 de las cuales ocurrieron en Latinoamérica. Esta patología ha venido en aumento en Colombia con aproximadamente 190.000 casos de VIH/SIDA para el año 2004.

El tratamiento del VIH/SIDA se basa en la implementación de medidas no farmacológicas y la terapia antiviral, los cuales son el pilar fundamental del manejo. Desafortunadamente sus beneficios se ven comprometidos cuando aparecen ciertos factores, como son el desarrollo de resistencia a los fármacos, la pobre adherencia al tratamiento, el alto costo y el bajo acceso a estos medicamentos. Siendo la resistencia a estos medicamentos antivirales probablemente el principal factor causante de la disminución en la supresión viral, para enfrentar dicho fenómeno se han usado terapias combinadas antivirales, se han desarrollado permanentemente nuevos fármacos y se ha implementado la realización de test de resistencia, los cuales hasta ahora están incursionando en el país.

Una vez emprendida la terapia se plantea el reto de determinar si está siendo efectiva para controlar la carga viral y elevar el conteo de células CD4, con lo cual se puede reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes y mejorar su calidad de vida. Es conocido que se implementan múltiples terapias combinadas antirretrovirales, pero se desconoce en nuestro medio que resultados se están obteniendo en el control de la enfermedad.

## Justificación

El VIH/SIDA es una patología causada por el retrovirus humano llamado Virus de Inmunodeficiencia Humana, reconocido por primera vez en Estados Unidos durante el verano de 1981; en 1983 se aisló el virus por primera vez, y en 1984 se demostró claramente que dicho agente era el causante de tal patología (1).

Este virus, perteneciente a la familia Retroviridae del género de los lentivirus (2), destruye lentamente el sistema inmunitario del huésped. Se une selectivamente a las células que expresan en su superficie la molécula CD4+, siendo las más importantes los linfocitos T ayudadores y el sistema monocítico mononuclear, causando un grave daño en las funciones de inmunidad celular y en el control de la inmunidad humoral, lo cual ocasiona una deficiencia progresiva del sistema inmunitario de la persona infectada (1).

A finales del 2007 se estimó que 32,2 millones de personas en el mundo presentaban la infección o la enfermedad por VIH (3). Desde el inicio de la pandemia de VIH/SIDA han muerto aproximadamente 13.9 millones de personas debido a esta patología. Según estadísticas de la OMS, para Colombia durante el año 2004 se registraron aproximadamente 190.000 casos de VIH/SIDA (4).

A la par de la implementación de las medidas no farmacológicas se ha posicionado como pilar fundamental del tratamiento para el VIH/SIDA el uso de medicamentos antirretrovirales, los cuales han alterado fundamentalmente la historia natural de la enfermedad (4, 5), ya que esta terapia ha disminuido la progresión de la infección por VIH, aumentando la sobrevida de los pacientes (6, 7).

La efectividad del tratamiento se mantiene si se utiliza un régimen que sea eficaz y tolerable, lo que permite la adherencia al tratamiento (8). Los beneficios de la terapia antiviral pueden verse comprometidos cuando aparecen ciertos factores, como defectos de la inmunidad del huésped, la alta capacidad que tiene el virus de desarrollar resistencia a los fármacos (6, 9), y

pobre adherencia al tratamiento. A esto se suma el alto costo y bajo acceso a los medicamentos en países en vía de desarrollo, así como la alta toxicidad de los mismos (10). La estrategia de manejo actual es el uso de terapia antirretroviral altamente activa (TARGA o HAART, en la sigla inglesa) (9, 11).

La efectividad de la terapia antirretroviral se determina con la evaluación de la respuesta virológica a través de la medición de la carga viral, cuyos resultados menores de 400 copias/ml indican una respuesta adecuada y menores de 50 copias/ml una respuesta óptima y además con la evaluación de la respuesta inmunológica con medición de linfocitos CD4 que indican una respuesta adecuada con resultados mayores de 250 células/mm<sup>3</sup> (11, 12). Diferentes estudios han mostrado que los resultados de la terapia antirretroviral pueden ser variables y se puede alcanzar un control en proporciones diferentes que van desde el 25 % hasta el 79 % de los pacientes (11, 13, 14).

Debido a las diversas limitaciones para la realización de test de resistencia, éstos han tenido poca aplicabilidad en algunos países en vía de desarrollo y hacen parte de las normas de tratamiento en Colombia sólo desde enero de 2007 (11). Por esta razón, en nuestro medio, los médicos que tienen a cargo el tratamiento de los pacientes con VIH/SIDA con frecuencia se han visto obligados a modificar el esquema prescrito sin tener acceso a este tipo de test (11). Tal situación ha provocado la implementación de una gran diversidad de protocolos de manejo para los pacientes con VIH/SIDA, adoptados empíricamente y basados en la experiencia clínica del médico y no en pautas racionales soportadas científicamente.

Es necesario conocer la efectividad del tratamiento antirretroviral en los pacientes colombianos con diagnóstico de VIH/SIDA y los factores que puedan determinar o condicionar dicha efectividad, como la adherencia, los antecedentes de infecciones de transmisión sexual, enfermedades oportunistas y variables socio demográficas, para mejorar la calidad de la atención de estas personas.

## **Objetivos**

### **Objetivo General:**

Determinar la efectividad del tratamiento antirretroviral y los factores relacionados con ella en un grupo de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA de dos ciudades de Colombia para mejorar la calidad de la atención sanitaria.

### **Objetivos específicos:**

- 1- Determinar la proporción de pacientes en los cuales la terapia está siendo efectiva a través de las pruebas paraclínicas que lo confirman.
- 2- Definir si la terapia antirretroviral está dentro de los parámetros normados en Colombia en cuanto a asociaciones recomendadas y Dosis Diaria Definida.
- 3- Determinar los factores y variables asociadas con la efectividad del tratamiento antirretroviral
- 4- Definir el costo facturado de la terapia con medicamentos antirretrovirales en los pacientes de dos ciudades colombianas

## **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio descriptivo observacional sobre la utilización de medicamentos antirretrovirales en la totalidad de pacientes de todas las edades, de ambos sexos con diagnóstico de VIH/SIDA afiliadas al régimen contributivo y subsidiado del SGSSS en tres Empresas Promotoras de Salud (EPS) y Administradoras de Régimen Subsidiado (ARS) de las ciudades de Pereira y Manizales (Colombia). Se hizo la recolección de forma censal a todos aquellos pacientes que presentaran el diagnóstico y estuvieran recibiendo tratamiento antirretroviral. Se analizaron los datos de prescripción y efectividad a partir de las historias clínicas completas de dichos pacientes. Las historias clínicas se encuentran sistematizadas en las respectivas EPS y cuentan con la

información actualizada y total del seguimiento del paciente que se encuentra en el programa de Tratamiento del VIH/SIDA.

Se tuvieron en cuenta todos los pacientes a los que se les hubiese iniciado tratamiento antirretroviral para la infección por VIH en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2008, con lo cual se incluyeron todos aquellos pacientes que hubiesen muerto, descontinuado la terapia, se hubiesen perdido o no se les hiciese medición de la carga viral.

La información fue recogida por un médico, para lo cual se diseñó un formato de recolección de la información que se manejó de manera sistematizada y en el cual se consignaron todas las variables de estudio. A partir de los datos obtenidos de la historia clínica, se diseñó una base de datos con la información de los pacientes objeto del estudio. Las siguientes son las variables que se tuvieron en cuenta:

1. Variables demográficas: edad, género, estado civil (solo o acompañado), filiación (cotizante, beneficiario y subsidiado).
2. Antecedentes: pareja con diagnóstico de VIH/SIDA, diagnóstico previo de enfermedades por oportunistas (tuberculosis, criptococosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, candidiasis, toxoplasmosis, neumocistosis), otras infecciones de transmisión sexual (ITS) (condilomas, blenorragia, sífilis, herpes).
3. Resultados de carga viral (en copias/ml) y conteo de CD4 (en células/mm<sup>3</sup>) inicial y en el último semestre consignadas en la historia clínica.
4. Combinaciones o esquemas de medicamentos antirretrovirales que estaba recibiendo con sus dosis respectivas inmediatamente antes de la fecha de los resultados de carga viral y conteo de CD4
5. Tiempo de evolución de la enfermedad.
6. Tiempo de inicio del tratamiento antirretroviral
7. Valor facturado a cargo de los medicamentos antirretrovirales.

### **Criterios de inclusión**

- Todo paciente con diagnóstico de VIH/SIDA confirmado por Western Blot que haya iniciado tratamiento antirretroviral a partir del 1 de enero de 2003 (incluye pacientes que hayan fallecido, hayan abandonado el programa y los que sigan en tratamiento activo)
- De cualquier edad y sexo
- Que tengan o no resultados paraclínicos con medición de carga viral y conteo de CD4

### **Criterios de Exclusión**

- Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la recolección de la información menor de 6 meses.

El protocolo fue sometido a revisión científico – técnica y bioética por las instancias correspondientes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira y de las EPS participantes, en la categoría de investigación sin riesgo.

La base de datos se hizo en formato Excel. Para el análisis de los datos, se usó el paquete estadístico PASW<sup>®</sup> Statistics 17.0 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 utilizó la prueba de ji al cuadrado para la comparación de variables categóricas. Se establecieron las diferencias de medias entre los valores iniciales y finales de interés mediante pruebas pareadas no paramétricas (prueba de Wilcoxon), dada la asimetría de sus distribuciones. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria usando como variable dependiente el control o no de la infección. Se predeterminó el nivel de significancia estadística en  $p < 0,05$ .



## Resultados

Las características de la población estudiada se muestran en la tabla 1. En la muestra de 134 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral de 2 ciudades colombianas se encontró un predominio de

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados

<b>Demográficas y clínicas</b>	
Edad (media [DE], años)	38,6 (10,7)
Genero (femenino/masculino, %)	32,1/67,9
Estado civil (solo/acompañado, %)	50,0/50,0
Filiación (beneficiario/cotizante/subsidiado, %)	7,5/56,0/36,5
Tiempo latencia Diagnóstico-inicio TARGA (media [DE], meses)	17,0 (28,3)
Muertes en el periodo (%)	3,7
Pareja con infección VIH (si/no/sin dato, %)	28,4/48,5/23,1

<b>Antecedentes de enfermedades oportunistas</b>	
Candidiasis (%)	24,6
Tuberculosis (%)	17,2
Toxoplasmosis (%)	9,7
Neumocistosis (%)	4,5
Criptococosis (%)	4,5
Histoplasmosis (%)	3,7

<b>Antecedentes de infección de transmisión sexual</b>	
Condilomatosis (%)	22,4
Herpes (%)	14,9
Blenorragia (%)	11,2
Sífilis (%)	9,0

personas de sexo masculino (91 hombres y 43 mujeres con una relación 2,1:1), jóvenes, con edad promedio por debajo de los 39 años, todos afiliados al SGSSS distribuidos así: EPS contributiva en Pereira (n=42 pacientes, 31,3 % de la muestra. Tasa de prevalencia de 0,93 pacientes con diagnóstico de VIH por 1.000 afiliados), EPS subsidiada en Pereira (n=49, 36,6 %. Tasa de prevalencia de 1,22 pacientes con diagnóstico de VIH por 1.000 afiliados) y EPS contributiva en Manizales (n=43, 32,1 %. Tasa de prevalencia de 1,07 pacientes con diagnóstico de VIH por 1.000 afiliados). El tiempo de duración de la enfermedad fue en promedio de 59,0 meses (DE 42,1, rango 4 a 186 meses) hasta el momento de recolección de la información. El tiempo de duración del tratamiento fue en promedio de 47,52 meses (DE 32,63, rango 1 a 161 meses). Un importante porcentaje de pacientes tenía su pareja también infectada por el VIH y además muchos de ellos tenían el antecedente de haber sufrido enfermedades por gérmenes oportunistas, principalmente *Candida albicans* y *Micobacterium tuberculosis*. También contaban algunos de ellos con el antecedente de haber sufrido otra ITS en el pasado, en particular condilomas acuminados, herpes genital e infección gonocócica y, en especial, 10 pacientes (7,5 %) habían sufrido al menos 2 ITS adicionales al VIH. Un solo paciente tenía como antecedente haber desarrollado algún tipo de cáncer, en este caso un linfoma de Hodgkin, uno solo tenía co-infección diagnosticada con el virus de la hepatitis B y en 12 casos (27,9 % de las mujeres) se hizo el diagnóstico de la infección por VIH durante los controles de embarazo.

Los medicamentos antirretrovirales empleados con mayor frecuencia fueron efavirenz, abacavir, las asociaciones de lamivudina + zidovudina y lopinavir + ritonavir y los esquemas empleados se pueden observar en las tablas 2 y 3. Todos estaban recibiendo esquemas a las Dosis Diarias Definidas recomendadas para cada medicamento. Es llamativo que para 134 pacientes se hallaran 31 esquemas diferentes, encontrándose que 18 (58,0 %) de estos esquemas están registrados en las Guías de Práctica Clínica VIH/sida y los restantes 13 (42,0 %), no son por lo menos opciones contempladas por la norma en el país. Se observó que el tratamiento antirretroviral sufrió modificaciones al primer esquema que recibió el paciente en 71 casos (53,0 %) y los restantes 63 pacientes continuaban con la terapia original. Los manejos

para comorbilidades más frecuentemente empleados fueron gemfibrozil para dislipidemias (8,2 % de pacientes), aciclovir en infecciones por herpes virus (3,0 %), sulfato ferroso para trastornos anémicos (3,0 %) y un solo paciente tenía tuberculosis activa y estaba en tratamiento.

**Tabla 2.** Patrones de prescripción de los antirretrovirales más frecuentemente utilizados.

<b>Medicamento</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje de uso (%)</b>	<b>Dosis media (mg/día)</b>	<b>Rango de dosis (mg/día)</b>	<b>Edad (DE)</b>
Lamivudina	118	88,1	300	300-600	37,6 (9,6)
Zidovudina	87	64,9	600	600-600	37,6 (9,6)
Efavirenz	59	44,0	600	600-600	36,9 (10,9)
Lopinavir + Ritonavir	45	33,6	800	800-800	37,6 (11,3)
Abacavir	32	23,9	600	300-600	41,4 (8,9)
Didanosina	17	12,7	400	400-800	43,2 (11,6)
Indinavir	10	7,5	1600	800-2400	42,3 (4,9)
Nevirapina	10	7,5	400	200-400	41,0 (11,5)
Ritonavir	10	7,5	200	200-600	49,0 (4,2)
Estavudina	9	6,7	80	80-80	35,6 (13,9)

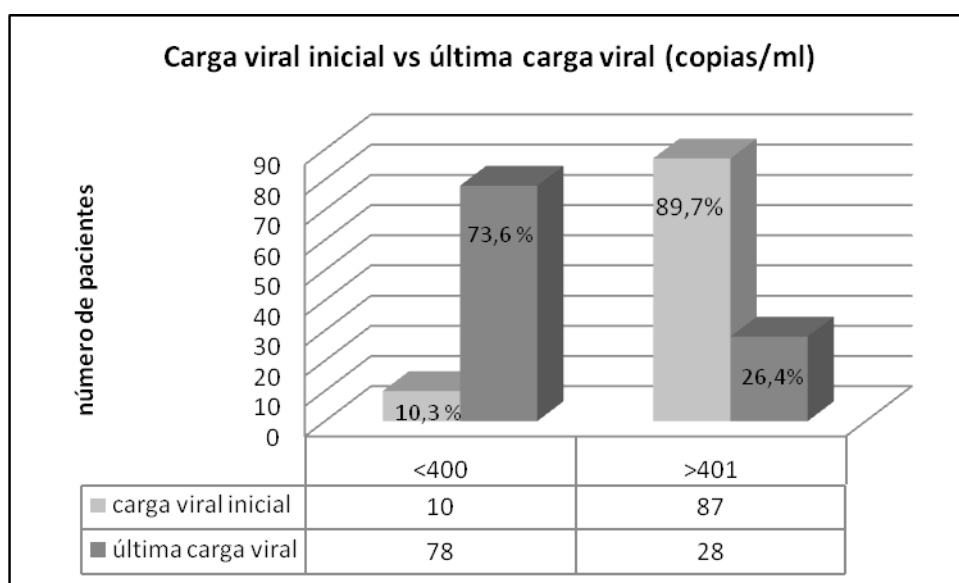
Adicionalmente se encontraron reportes de incumplimiento al tratamiento en 28 casos (20,9 % de la muestra), en los cuales el médico tratante notificó que el paciente no tomaba la terapia por diferentes razones (falta de adherencia, desafiliación al SGSSS al perder el empleo, ignorancia), también se encontraron reportes de fallo terapéutico en 19 casos (14,2 %), que obligaron a replantear la terapia y finalmente, cambio del esquema por aparición de reacciones adversas medicamentosas en 29 pacientes (21,6 %) siendo las causas más destacadas la intolerancia gastrointestinal (n=8, 5,9 %), síndrome anémico (n=6, 4,4 %), dislipidemia (n=5, 3,7 %), depresión (n=5, 3,7 %) y nefrolitiasis, asociada esta última al uso de indinavir (n=3, 2,2 %), entre otras.

**Tabla 3.** Asociaciones de antirretrovirales más frecuentemente utilizadas.

<b>Asociación de fármacos antirretrovirales</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Efavirenz + Lamivudina/Zidovudina	43	32,1
Lamivudina/Zidovudina + Lopinavir/Ritonavir	20	14,9
Abacavir + Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir	7	5,2
Indinavir + Lamivudina/Zidovudina + Ritonavir	6	5,2
Abacavir + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir	6	4,5
Efavirenz + Estavudina + Lamivudina	7	4,5
Lamivudina/Zidovudina + Nevirapina	6	4,5
Estavudina + Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir	5	3,7
Efavirenz + Abacavir + Lamivudina	4	3,0
Abacavir + Lamivudina/Zidovudina	3	2,2
Otros (21 esquemas más)	27	20,1

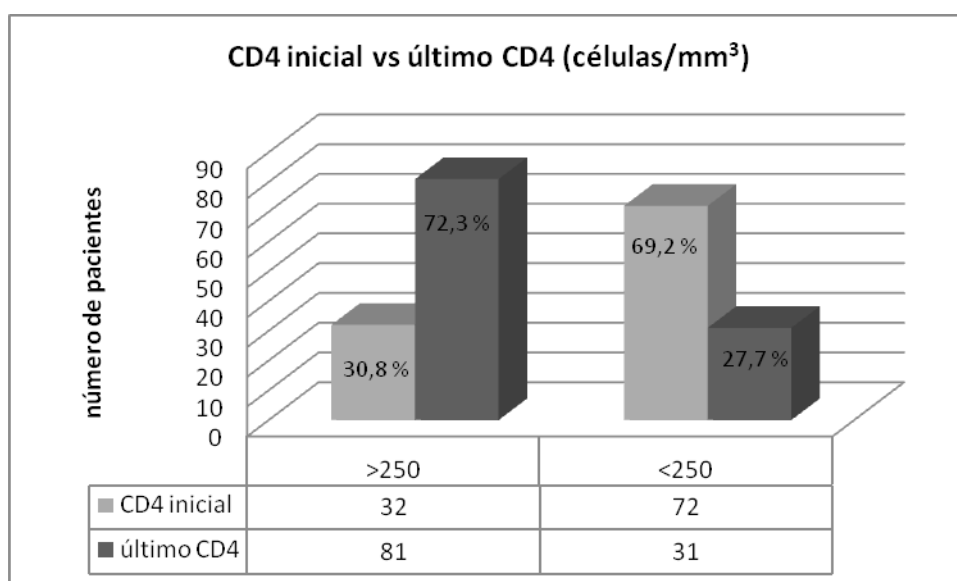
Se hallaron registros de medición de la carga viral al momento del diagnóstico en 97 de los 134 casos (72,3 % de los pacientes) y de medición en el último semestre previo a la recolección de la información en 106 casos (79,1 % distribuidos así: 89,8 % en EPS subsidiada Pereira, 81,4 % en EPS contributiva Manizales y 64,3 % en EPS contributiva Pereira. El número de pacientes con carga viral inicial y final menor de 400 copias/ml puede observarse en la figura 1. Se pudo establecer que la terapia antirretroviral estaba siendo efectiva en el 74,5 % de los pacientes al momento de la recolección de la información. El promedio de carga viral inicial fue 161,863 copias/ml (DE 497.751, rango 25-4.600.000) y el final fue 28,672 copias/ml (DE 125.105, rango indetectable-1.077.800). Utilizando pruebas no paramétricas para establecer la diferencia de medias, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de carga viral inicial y final ( $p < 0,001$ ).

**Figura 1.** Distribución de la carga viral inicial y final



Se hallaron registros de medición de linfocitos CD4 al momento del diagnóstico en 104 de los 134 casos (77,6 % de los pacientes) y de medición en el último semestre previo a la recolección de la información en 112 casos (83,6 %). El número de pacientes con linfocitos CD4 inicial y final mayor de 250 células/mm<sup>3</sup> puede observarse en la figura 2. Se pudo establecer una adecuada respuesta inmunológica a la terapia antirretroviral en el 72,3 % de los pacientes al momento de la recolección de la información. El promedio de linfocitos CD4 inicial fue 242,3 células/mm<sup>3</sup> (DE 437,8, rango 2-4.210) y el final fue 408,9 células/mm<sup>3</sup> (DE 235,3, rango 13-1.099). Utilizando pruebas no paramétricas para establecer la diferencia de medias se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de linfocitos CD4 inicial y final ( $p < 0,001$ ). Finalmente, se encontró una concordancia estadísticamente significativa entre la última carga viral en el rango de control y el último conteo de linfocitos CD4 en el rango de adecuada respuesta inmunológica en 78 casos de 106 (73,6 %) ( $p < 0,001$ ).

**Figura 2.** Distribución de linfocitos CD4 inicial y final



### **Comparación entre pacientes controlados y no controlados**

En la tabla 4 se presentan los resultados de los análisis bivariados que permiten comparar el subgrupo de pacientes cuya infección por VIH está controlada con el subgrupo de pacientes con la infección no controlada. Se encontró que existe fuerza de asociación estadísticamente significativa entre la tasa de control de la infección por VIH y variables como la empresa aseguradora a la que se encuentre afiliado el paciente, la ciudad donde esté siendo tratado, al antecedente de otras 2 ITS (condilomatosis y herpes genital), el antecedente de infección por criptococo y a la falta de adherencia a la terapia antirretroviral.

No se encontró asociación estadística entre control o falta de control de la infección por VIH con variables como la edad, el género, estado civil, pareja con VIH, antecedente de tuberculosis, histoplasmosis, neumocistosis, candidiasis, toxoplasmosis, sífilis, blenorragia, el tiempo de latencia entre el diagnóstico de la infección y el inicio del tratamiento antirretroviral, el costo de la terapia y el ajustar el esquema o no a las guías de tratamiento nacionales. En los pacientes que se reportó falla terapéutica se encontraron valores de carga viral en el rango de control en el 61,1 % de los casos con el nuevo

**Tabla 4.** Comparación entre pacientes en tratamiento antiretroviral controlados y no controlados.

Variable	Controlados (n=78)	(%)	No Controlados (n=28)	(%)	p
<b>Empresa aseguradora EPS</b>					
EPS contributiva Pereira	18	(58,1)	13	(41,9)	
EPS contributiva Manizales	30	(85,7)	5	(14,3)	
EPS Subsidiada Pereira	34	(77,3)	10	(22,7)	<b>0,009</b>
<b>Ciudad</b>					
Manizales	30	(85,7)	5	(14,3)	
Pereira	48	(67,6)	23	(32,4)	<b>0,047</b>
<b>Género</b>					
Mujer	28	(80,0)	7	(20,0)	
Hombre	50	(70,4)	21	(29,6)	0.293
<b>Edad</b>					
Menor de 15 años	1	(50,0)	1	(50,0)	
De 16 a 59 años	74	(73,3)	27	(26,7)	
Mayor de 60 años	3	(100,0)	0	(0,0)	0,437
<b>Estado Civil</b>					
Solo	43	(79,6)	11	(20,4)	
Acompañado	35	(68,6)	16	(31,4)	0,108
<b>Pareja VIH</b>					
Sí	19	(73,1)	7	(26,9)	
No	46	(80,7)	11	(19,3)	
Sin dato	13	(56,5)	10	(43,5)	0,085
<b>Antecedente de Tuberculosis</b>					
Sí	11	(61,1)	7	(38,9)	
No	67	(76,1)	21	(23,9)	0,188
<b>Antecedente de ITS</b>					
Sin ITS	74	(77,1)	22	(22,9)	
Con 2 ITS	4	(40,0)	6	(60,0)	<b>0,011</b>
<b>Tratamiento sigue Guías Nacionales</b>					
Sí	65	(77,4)	19	(22,6)	
No	13	(59,1)	9	(40,9)	0.083
<b>Rango costo TARGA (euros/mes)</b>					
Menor de 172 €	19	(67,9)	9	(32,1)	
De 172 € a 344 €	11	(91,7)	1	(8,3)	
Mayor de 344 €	14	(63,6)	8	(34,4)	0.202
<b>Reporte falta de adherencia</b>					
Adherente	70	(83,3)	14	(16,7)	
No adherente	8	(36,4)	14	(63,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Reporte falla terapéutica</b>					
Sí reporta	11	(61,1)	7	(38,9)	
No reporta	67	(76,1)	21	(23,9)	0.188

esquema y en los pacientes que reportaron intolerancia y se debió modificar el esquema, se hallaron controlados el 84,6 % de los casos.

Para el análisis multivariado se consideró como variable dependiente el no control de la infección por VIH (carga viral mayor de 400 copias/ml) y como variables independientes la empresa aseguradora en la cual estaba siendo atendido el paciente, el antecedente de infección por criptococo, el antecedente de haber tenido otras 2 ITS y la falta de adherencia al tratamiento. Empleando un modelo de regresión logística binaria se halló que las variables independientes asociadas con el riesgo de no controlar la infección por VIH fueron la falta de adherencia a la terapia (*odds ratio* [OR]: 7,52; intervalo de confianza del 95 % [IC95%]: 2,63–21,74;  $P < 0,001$ ) y el antecedente de haber tenido otras 2 ITS (OR: 11,49; IC95%: 2,18-58,82;  $P = 0,004$ ) y se encontró que la variable asociada con una mayor probabilidad de control de la infección fue estar afiliado y ser atendido por la EPS contributiva de Manizales (OR: 5,05; IC95%: 1.165–21.948;  $P = 0,03$ ) en comparación con la EPS contributiva de Pereira.

### **Evaluación de los costos**

El valor mensual promedio facturado por medicamentos antirretrovirales por paciente fue de 238,8 € (DE 178,3, rango 70,2 – 772,3). El valor promedio de los medicamentos por año por paciente fue de 2.865 € (DE 2.139, rango 842 - 9.267). El valor total facturado por año de terapia a todos los pacientes fue de 383.971 € y el coste por 1000 habitantes y día fue de 4,93 €. (Tasa representativa del mercado a 28 de agosto de 2009: 2.907 pesos por un euro).



## Discusión

El control de la infección por VIH es un problema mundial. Tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo los porcentajes de pacientes tratados con cifras controladas de carga viral oscilan entre el 25 % y el 84 % (11, 13-16). Entre los motivos por los cuales los pacientes no alcanzan un adecuado control de sus cargas virales se encuentran la no adherencia al tratamiento, el empleo de esquemas inadecuados y de dosis insuficientes. Comparando con reportes similares en otros países, el hallazgo del 74,5 % de los pacientes de este estudio con valores de carga viral controlados, los coloca entre las tasas de control elevadas (11, 13, 14). La diferencia estadísticamente significativa entre el valor promedio de carga viral inicial y la final apoya el hallazgo de la efectividad alcanzada. La concordancia entre la adecuada respuesta inmunológica evidenciada con cifras de linfocitos CD4 mayores a 250 células/mm<sup>3</sup> y una baja carga viral apunta a que en estos pacientes la terapéutica emprendida está siendo realmente efectiva (11, 13, 14).

La frecuencia de utilización de los diferentes antirretrovirales y sus asociaciones en distintos esquemas fue similar a la reportada en un trabajo previo (17) y se aclara que no se valoró la efectividad del tratamiento para cada esquema en particular, sino en general para la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) encontrándose que todos los pacientes recibían medicamentos de elevado valor intrínseco, a DDD adecuadas y en combinaciones posibles, siendo la más frecuente la asociación de Efavirenz, Lamivudina-Zidovudina, la cual es sugerida como primera opción en las Guías de Práctica Clínica VIH/SIDA del país y en el estudio SMART, entre otros (11, 18, 19). Encontrar un patrón de uso de 32 % para dicha asociación hace considerar que los médicos están sujetándose a las recomendaciones nacionales e internacionales para el inicio de la terapia en sus pacientes.

Sin embargo encontrar 31 asociaciones diferentes en estos pacientes lleva a considerar que después del inicio de la terapia no siempre se siguen adecuados criterios para la implementación de esquemas guiados acordes con la información científica y que quienes los prescriben adoptan múltiples

opciones que están por fuera de lo recomendado a nivel nacional y mundial (17, 20).

Se encontraron múltiples factores de riesgo para la conservación de la salud de los pacientes evaluados, en especial antecedentes de enfermedades por oportunistas, siendo las más importantes la candidiasis y la tuberculosis de manera similar a lo reportado por Kumarasamy (24,6 % y 17, 2 % vs 20,9 % y 22,4 % respectivamente) y otros autores (21, 22). También es llamativo el importante número de pacientes con antecedentes de otras ITS en especial condilomas acuminados y herpes genital lo cual puede relacionarse con los comportamientos sexuales y la apropiación de los conceptos de protección de los pacientes.

No se pudo hallar una asociación entre el control virológico de la infección por VIH y variables como la edad, el género, estado civil, antecedentes de enfermedades por oportunistas y costo de la terapia, como ya ha sido reportado por otros autores (23). Pero si se pudo encontrar una asociación estadísticamente significativa entre el pobre control de las cargas virales y el reporte de falta de adherencia al tratamiento cómo ha sido establecido por otros trabajos (23, 24). Incluso se encontró que ser tratado por el asegurador contributivo de la ciudad de Manizales se asociaba con mayor probabilidad de control que ser tratado por el asegurador contributivo en Pereira, lo cual puede apuntar a que los clínicos de esa ciudad sean más exigentes en el seguimiento y cumplimiento de metas.

El hallazgo de que no todos los pacientes tengan cargas virales de control (27,7 % inicial y 20,9 % en último semestre sin el análisis) y similar situación con el reporte de CD4, muestra que aún los clínicos están fallando en solicitar el apoyo que pueden darles estos exámenes para la toma de decisiones frente a la efectividad del tratamiento, dado que la totalidad de pacientes deberían contar con dichas ayudas cada 6 meses (11).

La adherencia al tratamiento sigue siendo uno de los problemas más importantes para garantizar efectividad y en este estudio se encontró que una

quinta parte de los pacientes había tenido problemas para garantizar la continuidad de la terapia durante algún periodo. Aquí se deben tener en cuenta diferentes variables que pueden influir en esto, como la falta de educación al paciente sobre la importancia del tratamiento farmacológico, comportamientos y hábitos como el consumo de alcohol que lo llevan a suspender ocasionalmente la terapia, el estigma social y el afán de esconder la condición de infectado, la oportunidad en la entrega de los medicamentos por parte del asegurador, la pérdida del empleo y concomitantemente de la afiliación al SGSSS y que deberían plantear que las autoridades sanitarias diseñen alternativas para conseguir que todos los pacientes con infección por VIH, dada la importancia desde el punto de vista de la salud pública, pudiesen contar con el tratamiento de forma continua independientemente de su afiliación al sistema. Además, deben considerarse problemas en la absorción (vómito) e interacciones metabólicas con otros fármacos que no son contempladas habitualmente y finalmente la intolerancia por efectos indeseables (23, 24).

El hecho que más de una quinta parte de pacientes tuviesen que cambiar de esquema a consecuencia de intolerancia es similar a lo reportado por otros (11, 15) y los efectos indeseables informados también son similares (15, 25). Llama la atención la proporción de mujeres (27,9 %) a quienes se les hizo el diagnóstico durante los controles de embarazo, lo cual puede ser un indicador de la eficacia del programa en detectar tempranamente la infección y ofrecer la posibilidad de profilaxis para reducir el riesgo de transmisión vertical (11).

El hallazgo del reporte de fallo terapéutico en el 14,2 % de los casos es similar al de otros reportes (11, 15). Sin embargo, es insuficiente si en más de una cuarta parte de los pacientes no se hizo la medición de carga viral y dicho resultado podría estar subvalorado. Pero es notorio que en aquellos pacientes que se informó esta condición, la terapia actual replanteada mostraba un nivel adecuado de control. Lo preocupante sigue siendo el número importante de pacientes sin medición de carga viral en quienes se está haciendo un seguimiento inadecuado, en especial en la EPS contributiva de Pereira que tiene la menor proporción de pacientes con reporte de dicho análisis.

Es de anotar que el costo directo de la terapia antirretroviral es inferior al reportado por países de altos ingresos (US \$ 19.400 a 23.100 dólares por paciente al año), pero en el rango de países de bajos ingresos (US \$ 350 a 10.000 dólares); eso pone al país en la discusión de cuánto está dispuesto a invertir para conservar la salud de los pacientes infectados por VIH y cuánto debería invertir en programas de prevención de la misma infección (26).

De acuerdo a los resultados de este estudio se pueden definir los rasgos prevalentes de los pacientes con infección por VIH no controlada como individuos con antecedentes de falta de adherencia a la terapia y de haber padecido otras dos ITS durante su vida. Los anteriores hallazgos permiten recomendar que los programas de atención a usuarios con la infección por VIH emprendan acciones encaminadas a lograr una mayor adherencia, empleando diferentes recursos que faciliten el acceso continuo de los medicamentos a todos los pacientes, incluso cuando pierden el estado de afiliación al SGSSS, la búsqueda activa de aquellos que estén incumpliendo con la asistencia a controles y el empleo de medidas educativas que generen mayor cumplimiento. Además, los clínicos deben garantizar la solicitud a todos los pacientes de los exámenes paraclínicos que ayudan a establecer la efectividad de la terapia y la respuesta inmunológica de manera periódica ciñéndose a las Guías de Práctica Clínica VIH/SIDA adoptadas en el país, para detectar de manera oportuna la falta de control y tomar las medidas destinadas a garantizar la efectividad de la terapia que pueden incluir el uso de pruebas de genotipificación para guiar la modificación de la terapia posterior a fracaso terapéutico (11).

Entre las limitaciones de este trabajo anotamos que la muestra proviene de una población afiliada al SGSSS por lo tanto este trabajo no permite sacar conclusiones respecto a grupos con características epidemiológicas distintas. El limitado número de casos tomados obedece básicamente a que son la totalidad de pacientes afiliados que recibieron tratamiento antirretroviral en el periodo de tiempo estipulado en el estudio, por lo que se hace necesario ampliar el estudio a pacientes de todo el país. Además, la obtención de los resultados se hizo de la historia clínica y por tratarse de pacientes de diferentes ciudades y empresas aseguradoras no se contó con una técnica estandarizada

de medición de los parámetros de laboratorio, agregando que puede haber subregistro del reporte de reacciones adversas medicamentosas y otras variables. Una limitación final puede ser que la medición de carga viral y CD4 en un estudio de corte transversal no permite observar el comportamiento a lo largo de un periodo de tiempo prolongado sino de forma puntual en el último semestre.

## Referencias bibliográficas

1. **Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, et al.** An outbreak of community-acquired pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-8
2. **Beyrer C.** HIV epidemiology update and transmission factors: risk and risk contexts—16<sup>th</sup> International AIDS Conference epidemiology plenary. *Clin Infect Dis* 2007; 44:981-7
3. **Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q.** HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. *Lancet* 2006; 368: 489-504
4. **Hammer SM.** Management of Newly Diagnosed HIV Infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1702-1
5. **Wegbreit J, Bertozzi S, DeMaria L, Padian N.** “Effectiveness of HIV Prevention strategies in resource-poor countries: tailoring the intervention to the context. *AIDS* 2006; 20:1217-35
6. **Clavel F, Hance A.** Review article medical progress HIV Drug resistance. *N Engl J Med* 2004; 350:1023-35
7. **Powderly WG, Landay A, Lederman MM.** Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? *JAMA* 1998; 280: 72-7
8. **Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE.** Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1112–18
9. **Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP et al.** Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med.* 2001; 135:17-26

10. **Amato R, Aquila R, Wein L.** Management of antiretroviral therapy for HIV infection: Analyzing when to change therapy. *Manage Sci* 2000; 46:1200-13
- 11- **Ministerio de Protección Social.** Guía para el manejo del VIH/SIDA basada en la Evidencia. Colombia. 2006: 245-57
12. **[Potard V](#), [Rey D](#), [Mokhtari S](#), [Frixon-Marin V](#), [Pradier C](#), [Rozenbaum W](#), et al.** First-line highly active antiretroviral regimens in 2001-2002 in the French Hospital Database on HIV: combination prescribed and biological outcomes. *Antivir Ther.* 2007; 12:317-34
13. **Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA).** Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007, 21:947–955
14. **Bartlett J, Fath M, DeMasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al.** An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS* 2006, 20:2051-64
15. **Hammer S, Eron J, Reiss P, Schooley R, Thompson M, et al.** Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2008 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel. *JAMA*; 300:555-70
16. **Barth R, van der Meer J, Hoepelman A, Schrooders P, van del Vijver D, et al.** Effectiveness of highly active antiretroviral therapy administered by general practitioners in rural South Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;10:977-84
17. **Machado-Alba J, Alzate A.** Patrones de prescripción de antirretrovirales en 997 pacientes colombianos. *Biomédica* 2008;28:78-86
18. **Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D et al.**

CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283-96.

19. **Shafer RV, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT et al.** Comparison of fourdrug regimens and pairs of sequential Three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2003;349:2304-15.

20. **DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC).** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Baltimore: OARAC; 2006.p.11-8.

21. **Kumarasamy N, Venkatesh K, Devaleenol B, Poongulali S, Mothi S, et al.** Safety, Tolerability and Effectiveness of Generic HAART in HIV-Infected Children in South India. *J Trop Pediatr.* 2008; 55:155-9

22. **Greenbaum A, Wilson L, Keruly J, Moore R, Gebo K.** Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS.* 2008; 22:2331-9

23. **Maneesriwongul W, Tulathong S, Fennie K, Williams A.** Adherence to antiretroviral medication among HIV-positive patients in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006. 43:119-22

24. **Albano F, Giacomet V, De Marco G, Bruzzese E, Starace F, Guarino A,** Adherence to antiretroviral therapy in children: a comparative evaluation of caregiver reports and physician judgement. *AIDS Care.* 2007. 19:764-6

25. **Cuzin L, Delpierre C, Gerard S, Massip P, Marchou B.** Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection aged >50 years. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:654-7

26. **Yazdanpanah Y.** Costs associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53:558–61