

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Tratamiento Antirretroviral del VIH/sida



Adolfo Vásquez Rocca. «Las metáforas del cuerpo», óleo sobre tela, 2009.

Evalúan la Repercusión de la Terapia Antirretroviral sobre la Expectativa de Vida de los Pacientes VIH Positivos

BC Centre for Excellence in HIV/AIDS, Vancouver, Canadá; University of Bristol, Bristol, Reino Unido. *Pág. 3*

El Efecto de la Terapia Antirretroviral sobre la Función Renal de los Pacientes VIH Positivos

Université Paris Diderot, París; Université Victor Segalen Bordeaux, Bordeaux, Francia. *Pág. 4*

Describen la Repercusión de la Lipoatrofia sobre la Calidad de Vida de los Pacientes VIH Positivos

Abbott Laboratories, Abbott Park, EE.UU.; Abbott GmbH and Co. KG, Ludwigshafen, Alemania. *Pág. 6*

Comparan los Efectos Metabólicos de Distintos Esquemas de Terapia Antirretroviral

University of California San Diego, San Diego; University of Pittsburgh, Pittsburgh; University of California, San Francisco, EE.UU. *Pág. 7*

Describen las Causas de Mortalidad en los Pacientes VIH Positivos que Reciben Terapia Antirretroviral

University of Calgary, Calgary, Canadá; University of Bristol, Bristol, Reino Unido. *Pág. 9*



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Evalúan la Repercusión de la Terapia Antirretroviral sobre la Expectativa de Vida de los Pacientes VIH Positivos

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Life Expectancy of Individuals on Combination Antiretroviral Therapy in High-Income Countries: A Collaborative Analysis of 14 Cohort Studies

de los autores

The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration

integrantes de

BC Centre for Excellence in HIV/AIDS, Vancouver, Canadá;
University of Bristol, Bristol, Reino Unido

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Lancet

372:293-299, Jul 2008

Se describe el aumento de la expectativa de vida de los sujetos VIH positivos en los países de altos ingresos, como consecuencia de la optimización gradual y del éxito terapéutico de los esquemas de terapia antirretroviral combinada.

Introducción

La terapia antirretroviral combinada ha mejorado significativamente el tratamiento de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El esquema terapéutico inicial de elección para enfermos sin terapia previa se fundamenta en la combinación de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa o inhibidores de la proteasa con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Ambas modalidades suprimen la replicación viral e incrementan el recuento de linfocitos T CD4+.

La optimización de la terapia antirretroviral se ha asociado con una importante reducción de la morbimortalidad de estos pacientes. El descenso de la letalidad se percibe en especial en las naciones industrializadas en las cuales la posibilidad de acceso a los servicios de salud y a la terapia antirretroviral parece mayor.

A pesar de la correlación negativa entre la prevalencia de la infección por VIH y la expectativa de vida a nivel poblacional, los efectos de la enfermedad sobre la expectativa de vida en la era de la terapia antirretroviral no se conocen con certeza. En este estudio, los expertos se propusieron analizar de manera comparativa las tasas de mortalidad y la expectativa de vida en sujetos VIH positivos a lo largo de diferentes períodos.

Pacientes y métodos

El *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration* (ART-CC) es un estudio internacional de cohortes con pacientes VIH positivos sin tratamiento previo, que comienzan una terapia antirretroviral. El ART-CC se inició en 2001 y se actualiza en plazos predefinidos. Se incluyen estudios en los cuales participan no menos de 100 individuos adultos que inician un esquema terapéutico con al menos 3 antirretrovirales, con un período de seguimiento estimado superior al año.

Se obtuvieron datos demográficos, bioquímicos y clínicos de un total de 14 ensayos para su análisis centralizado y combinado. Se reunió información acerca de la mortalidad por todas las causas. Las tasas se estratificaron en función del sexo, la forma de transmisión y el recuento inicial de linfocitos T CD4+. Se calcularon además los años de vida potenciales perdidos (AVPP), definidos como la suma de años que los pacientes VIH positivos perdieron en el contexto de una muerte precoz.

Los datos reunidos se compararon en función de los períodos 1996-1999, 2000-2002 y 2003-2005.

Resultados

De acuerdo con los autores, en los 14 estudios analizados participaron 43 355 pacientes y se registraron 2 050 fallecimientos (4.7%). En virtud del tamaño de la muestra, se reconocieron diferencias de

significación estadística en la distribución de las variables a lo largo de los 3 períodos analizados. A lo largo del tiempo se verificó un incremento de la mediana de edad, de la proporción de mujeres y de los enfermos sin antecedentes de adicciones a drogas intravenosas, entre otros.

Por otra parte, aseguran que las tasas globales de mortalidad, los AVPP y el índice de letalidad de los sujetos de entre 20 y 44 años se redujeron entre 1996-1999 y 2003-2005. Entre ambas etapas se describió un incremento de la expectativa de vida de 13 años entre los pacientes de 20 años, con niveles similares en los individuos de alrededor de 35 años. Agregan que las mujeres tendían a presentar menores niveles de mortalidad y de AVPP, con una mayor expectativa de vida en comparación con los varones. En otro orden, los enfermos con antecedentes de adicción a drogas intravenosas se caracterizaban por presentar tasas de mortalidad más elevadas y por una expectativa de vida más corta. Estos resultados se corroboraron en los pacientes que tenían 20 años o alrededor de 35 años al comienzo de la evaluación.

Asimismo, los investigadores señalan que los valores iniciales elevados de linfocitos T CD4+ se correlacionaron con un descenso acentuado de los AVPP y de las tasas de mortalidad, tanto para todo el grupo de estudio como en los subgrupos de sujetos de 20 y de 35 años. Dado que las 2 cohortes de pacientes franceses representaban cerca de la mitad de la muestra (n = 20 695), se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para determinar el efecto de este subgrupo sobre los resultados generales del ensayo. Así, se verificó que las tasas globales de mortalidad en estos enfermos fueron muy similares a las descritas para la totalidad del grupo de estudio.

Discusión y conclusiones

En el presente modelo de análisis, los expertos aseguran que el pronóstico de los pacientes ha mejorado en función de la terapia antirretroviral combinada entre 1996 y 2005, sobre la base de un descenso en las tasas de mortalidad y de AVPP. El incremento de la expectativa de vida en el estudio fue diferente para los distintos subgrupos definidos por las características de los enfermos al comienzo del tratamiento, y fue menor en los sujetos cuya puerta de entrada de la infección por el retrovirus fue el consumo de drogas intravenosas en condiciones de falta de asepsia o aquellos con un recuento inicial de linfocitos T CD4+ más bajo. A pesar de que en algunos estudios previos se describió también un descenso de la mortalidad con incremento de la expectativa de vida como resultado de la terapia antirretroviral, esos resultados correspondían en general a investigaciones locales o nacionales con cohortes de menor cantidad de integrantes. El inicio de la terapia antirretroviral

se asocia con un incremento de la expectativa de vida que llega a los dos tercios de la descrita para la población general en los países participantes del estudio. Globalmente, se estima un incremento de 3 años en la expectativa de vida.

Estas modificaciones en la mortalidad y en la expectativa de vida se atribuyen tanto a la optimización de la terapia antirretroviral como a la continuidad del descenso de la letalidad entre los individuos tratados durante períodos prolongados. Desde la aparición de los esquemas terapéuticos combinados, la triple terapia antirretroviral se ha convertido en el tratamiento de elección de los pacientes VIH positivos en los países industrializados. En este contexto, la enfermedad pasó a ser una afección crónica y se observa un descenso en la proporción de sujetos que fallecen por complicaciones que caracterizan la infección por VIH. De todos modos, aún se observan diferencias entre la expectativa de vida de estos pacientes y la correspondiente a la población general. Esta asimetría se ha atribuido tanto a la infección por VIH como a variables sociales o del estilo de vida.

Por otra parte, se describe una importante heterogeneidad entre diferentes subgrupos, como los integrados por los usuarios de dro-

gas intravenosas, las mujeres o según el recuento inicial de linfocitos T CD4+. Se especula que las mujeres consultan tempranamente durante el curso de la infección, en el contexto de los controles prenatales, por lo cual presentan niveles superiores de linfocitos T CD4+ en las primeras evaluaciones.

En otro orden, dado que los resultados representan lo ocurrido en todos los pacientes que iniciaron una terapia antirretroviral combinada, los cambios favorables en la tasa de mortalidad y en la expectativa de vida podrían demostrar también la tolerabilidad de estos fármacos a largo plazo y la reducción en los índices de interrupción o de falta de cumplimiento terapéutico.

De este modo, los expertos afirman que la prolongación de la expectativa de vida de los sujetos VIH positivos en los países de altos ingresos a partir de 1996 es una consecuencia de la optimización gradual y del éxito terapéutico de los esquemas de terapia antirretroviral combinada. No obstante, dadas las diferencias entre la expectativa de vida de la población general y la de estos enfermos, se enfatiza la necesidad de utilizar esta información para mejorar los servicios de salud y las condiciones de vida de los pacientes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

El Efectos de la Terapia Antirretroviral sobre la Función Renal de los Pacientes VIH Positivos

*Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo*

Long-Term Evolution and Determinants of Renal Function in HIV-Infected Patients Who Began Receiving Combination Antiretroviral Therapy in 1997-1999, ANRS CO8 APROCO-COPILOTE

de los autores

Leport C, Bouteloup V, Chêne G y colaboradores

Integrantes de

Université Paris Diderot, París; Université Victor Segalen Bordeaux, Bordeaux, Francia

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Clinical Infectious Diseases

49(12):1950-1954, Dic 2009

La función renal permanece estable en pacientes VIH positivos que reciben terapia combinada con antirretrovirales en forma prolongada. Dado que el envejecimiento y el uso de indinavir se vinculan con disfunción renal temprana, se recomienda el control estricto de este parámetro en los enfermos expuestos a ese tratamiento.

Introducción

A pesar de la terapia antirretroviral combinada, se reconoce que la elevación de la creatinemia se asocia con una mayor mortalidad y con morbilidad grave asociada con el sida en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Si bien se ha vinculado a algunos antirretrovirales con nefrotoxicidad a nivel intersticial y tubular, no se conoce con precisión la evolución de la función renal a largo plazo en estos enfermos, dado que la mayor parte de los estudios no se han extendido más allá de los 3 años de seguimiento.

En este contexto, los expertos describen en este análisis la función renal y sus determinantes en una casuística de sujetos VIH positivos que iniciaron terapia antirretroviral combinada y que fueron controlados durante un período prolongado.

Pacientes y métodos

En la cohorte ANRS CO8 APROCO-COPILOTE participaron 1 281 individuos que iniciaron una terapia antirretroviral con inhibidores de la pro-

teasa en 47 centros de salud de Francia. Se llevó a cabo un seguimiento estandarizado con obtención de datos en lapsos preestablecidos.

Se calculó la tasa de filtrado glomerular (TFG) por medio de la fórmula abreviada de la *Modification of Diet in Renal Disease*. Se aplicó un modelo lineal de efectos mixtos para investigar el efecto de algunas variables sobre la función renal, entre las cuales se consideraron la edad, el sexo, el origen geográfico (europeo, de África subsahariana o de los territorios franceses de ultramar), el índice de masa corporal, el diagnóstico previo de sida, la serología para los virus de las hepatitis B y C, el uso de antivirales nefrotóxicos (indinavir, tenofovir), el recuento de linfocitos T CD4+, la carga viral plasmática y el antecedente de diabetes o hipertensión.

Resultados

Se dispuso de datos acerca de 1 121 pacientes, con una mediana de edad de 37 años. La proporción de sujetos de sexo masculino y de individuos de origen africano o de ultramar se estimó respectivamente en 77% y 10%.

Si bien los inhibidores de la proteasa más elegidos al comienzo del tratamiento eran el indinavir (40%) y el nelfinavir (29%), en la mayoría de los pacientes el tratamiento se modificó durante el seguimiento. Después de 7 años de control, el 13% de los enfermos continuaban con su inhibidor de proteasa original, mientras que el 43% recibían un esquema antirretroviral combinado que incluía uno de estos fármacos. Por otra parte, el 50% de los pacientes utilizaban terapia combinada basada en otros antirretrovirales y el 7% restante habían suspendido por completo el tratamiento específico. En forma global, 532 individuos recibieron indinavir durante una mediana de 21 meses y otros 214 sujetos emplearon tenofovir por una mediana de 20 meses.

Los expertos manifiestan que, después de un seguimiento de 7 años, la mediana del recuento de linfocitos CD4 se incrementó de un nivel inicial de 273 elementos/mm³ a un total de 524 células/mm³. De manera paralela, la mediana de la carga viral se redujo de 4.5 a 1.7 unidades logarítmicas.

La mediana inicial de la creatinemia y de la TFG se calculó en 81 μmol/l y 93 ml/min/1.73 m², en orden respectivo. En relación con la evolución de la función renal, los autores describen un incremento inicial mensual de 0.72 ml/min/1.73 m² en los primeros 16 meses, con un aumento posterior leve de 0.01 ml/min/1.73 m² en forma mensual. Se destaca que la proporción de pacientes con TGF inferior a 60 ml/min/1.73 m² o comprendida entre 60 y 90 ml/min/1.73 m² permaneció estable durante el seguimiento.

La mortalidad de los sujetos con una TFG < 60 ml/min/1.73 m² se estimó en 4.1 casos por cada 100 pacientes al año, en comparación con índices del 1.6% y 1.8% en individuos con TFG de entre 60 y 90 ml/min/1.73 m² o por encima de ese umbral, respectivamente (p = 0.21 a pesar del ajuste por otras covariables).

Los investigadores citan que la TFG inicial fue significativamente más elevada en los pacientes de menor edad, así como en los usuarios de drogas intravenosas, en los enfermos con menor índice de masa corporal y en aquellos con un recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 200 células/mm³. Se menciona que la evolución de la TFG no difirió entre los individuos tratados de manera inicial con tenofovir y los que nunca recibieron este medicamento, así como no se identificaron diferencias entre los sujetos que fueron medicados con indinavir antes que con tenofovir, en comparación con los que nunca recibieron este último fármaco.

Entre las variables relacionadas con una peor evolución de la TFG durante los primeros 16 meses se citan el sexo masculino, el diagnóstico de sida, un índice de masa corporal inicial disminuido y el uso de indinavir. En las etapas posteriores, el origen africano y un

nivel inicial de linfocitos T CD4+ por encima de 200 elementos/mm³ se vincularon con una peor evolución de la TFG, mientras que no se describieron repercusiones del uso de indinavir o de tenofovir sobre este parámetro de función renal.

Discusión

Los investigadores consideran que este análisis constituye el informe con mayor cantidad de participantes en el que se describe la estabilidad de la función renal de los pacientes VIH positivos durante el seguimiento. Recuerdan la presencia de una asociación importante entre la edad y la función renal antes del inicio de la terapia antirretroviral. Manifiestan además, que el indinavir podría vincularse con riesgo de deterioro de esta capacidad funcional.

En diferentes estudios se ha descrito que la terapia antirretroviral combinada se asocia con efectos beneficiosos en pacientes con disfunción renal. En coincidencia, en este análisis se verificó un incremento de la TFG después del inicio del tratamiento. Como contrapartida, el uso de indinavir se vinculó con una menor optimización de este parámetro. Aunque la toxicidad renal más frecuente del indinavir es la nefrolitiasis, el uso prolongado de este fármaco parece relacionarse con un aumento de la creatinina plasmática, el cual mejora con la reducción de la dosis. En cambio, los autores destacan que no se confirmaron cambios significativos en la función renal en el contexto de la utilización de otros antirretrovirales, incluido el tenofovir. En otros estudios no ha sido posible demostrar una asociación clara entre el uso de este antiviral y la aparición de toxicidad renal, a pesar del ajuste estadístico por variables de confusión.

Asimismo, en función del seguimiento prolongado, se postula que los efectos favorables de la terapia antirretroviral sobre la función renal podrían atribuirse al control a largo plazo de la replicación del VIH. Mientras que el uso de drogas intravenosas y el recuento de CD4 se asociaron con una menor TFG inicial, la hipertensión y la diabetes no parecen haberse vinculado con la evolución de la función renal en el grupo de estudio. De todos modos, se advierte que el seguimiento estricto y el enfoque individual de estos individuos pudieron relacionarse con el tratamiento temprano de estas comorbilidades.

Conclusiones

La función renal permaneció estable en los pacientes que recibieron terapia combinada con antirretrovirales en forma prolongada. Dado que el envejecimiento y el uso de indinavir se vinculan con disfunción renal precoz, se recomienda el control estricto de este parámetro en los enfermos expuestos a ese tratamiento.

Describen la Repercusión de la Lipoatrofia sobre la Calidad de Vida de los Pacientes VIH Positivos

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Impact of Lipatrophy on Quality of Life in HIV Patients Receiving Anti-Retroviral Therapy

de los autores

Rajagopalan R, Laitinen D, Dietz B

integrantes de

Abbott Laboratories, Abbott Park, EE.UU.; Abbott GmbH and Co. KG, Ludwigshafen, Alemania

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

AIDS Care

20(10):1197-1201, Nov 2008

Los pacientes VIH positivos experimentan una acentuada disminución de la calidad de vida relacionada con la salud, en comparación con la población general. Esta reducción puede incrementarse de manera significativa en presencia de lipoatrofia.

Introducción

Se describen efectos adversos morfológicos y metabólicos en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH) que reciben terapia antirretroviral. Se denomina lipoatrofia a la disminución del tejido adiposo periférico en el rostro, las extremidades y la región glútea. La prevalencia de esta complicación es variable y se ha estimado entre el 28% y el 37% en diferentes estudios epidemiológicos.

La lipoatrofia se asocia con una disminución de peso en las extremidades y con reducción en la vitalidad y la fortaleza en los planos físico y psíquico, que puede desencadenar estigmatización. Por otra parte, en estos enfermos se observa un empeoramiento potencial de la redistribución grasa en el contexto de la continuidad del tratamiento, o bien del eventual deterioro del control virológico o la progresión de la enfermedad al efectuar cambios en el esquema terapéutico. Los efectos negativos sobre la funcionalidad psicofísica y la autoestima provocan repercusiones sobre la calidad de vida (*Quality of Life* [QL]) relacionada con la salud y los índices de eficacia y de cumplimiento del tratamiento.

En este ensayo, los autores presentan un análisis del impacto de la lipoatrofia sobre la QL relacionada con la salud de los sujetos VIH positivos que reciben terapia antirretroviral.

Pacientes y métodos

La información de la base de datos *Consumer Health Sciences* (CHS) se comercializa para aquellas compañías farmacéuticas interesadas en sus contenidos. El objetivo de la CHS fue obtener una muestra representativa a nivel nacional del mercado en los pacientes con VIH o sida. En los cuestionarios se solicitó a los pacientes VIH positivos que hicieran mención a las comorbilidades y a los efectos adversos relacionados con el tratamiento. Se incluyeron individuos que se encontraban ya sea en seguimiento ambulatorio en diferentes centros de salud o bien que accedían a participar por medio de avisos publicitarios en periódicos o medios digitales. Asimismo, se empleó el sistema de puntaje *SF-8 Medical Outcome Trust*, con el fin de evaluar la QL relacionada con la salud.

Si bien no se cuantificó el número total de individuos a quienes se les distribuyó la encuesta, se consideró probable que la presencia o la ausencia de lipoatrofia podía influir en la tasa de respuestas. Sin embargo, los expertos señalan que este sesgo pudo reducirse, dado que el cuestionario incluía una lista exhaustiva de parámetros de los cuales la lipoatrofia era sólo una de las variables.

Los datos reunidos se procesaron con modelos de regresión lineal y se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$ en 2 dimensiones. Se midió la relevancia clínica de estos efectos como la media de la diferencia entre los grupos con lipoatrofia o sin ella en función de la desviación

estándar de la población (modelo delta-sigma o de efecto de Cohen), por el cual la magnitud de este efecto adverso se consideró pequeña (0.2 a 0.5), intermedia (0.5 a 0.8) o elevada (superior a 0.8).

Resultados

La cohorte final estuvo integrada por 1 124 pacientes (78.7% de varones). La prevalencia de lipoatrofia en el grupo de estudio se calculó en 18.9%. De acuerdo con los investigadores, se reconocieron diferencias de significación estadística en términos de la QL relacionada con la salud (cuantificada mediante el cuestionario SF-8) entre los sujetos con lipoatrofia y aquellos que no presentaban esta complicación. Estas diferencias incluyeron todos los parámetros definidos en ese sistema de puntuación, entre los que se mencionan las actividades de la vida diaria, los afectos y emociones, la energía, la salud general, el dolor, los problemas físicos, los aspectos sociales y laborales y la evaluación global de los componentes mentales y físicos. La relevancia clínica de estas asimetrías se consideró leve a moderada (0.26 a 0.43 en el modelo de Cohen).

En un análisis secundario se verificó que la prevalencia de lipoatrofia independiente de la pérdida de peso era del 30.2%. Con este ajuste estadístico, se confirmaron las diferencias de significación estadística entre ambos grupos de pacientes en términos de la QL relacionada con la salud, con una relevancia clínica que variaba entre 0.16 y 0.33 en el modelo de Cohen.

Discusión

Los expertos aseguran que la lipoatrofia se vincula con repercusiones negativas sobre la QL relacionada con la salud en los sujetos infectados por VIH. Los datos empleados en este análisis se obtuvieron de las encuestas de la CHS respondidas de forma voluntaria por una cohorte de pacientes, por lo cual no es posible estimar si los resultados pueden extrapolarse a toda la población VIH positiva. Asimismo, la información obtenida corresponde a la descripción subjetiva de la presencia de esta complicación. De todos modos, la prevalencia de lipoatrofia en el grupo de estudio fue similar a la descrita en otros ensayos.

Se ha demostrado que la terapia con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTR) se asocia con una disminución del ADN mitocondrial y muerte celular. Este fundamento permite explicar la mayor incidencia de lipoatrofia en los individuos que utilizan esquemas antirretrovirales en los que no se emplean inhibidores de la proteasa. Se destaca que en el estudio ACTG-5142, la combinación de un INTR con efavirenz se correlacionó con una mayor tasa de lipoatrofia en comparación con lo descrito en individuos que asociaron un INTR con lopinavir/ritonavir, sin incluir las combinaciones con tenofovir.

Se advierte que los pacientes que señalan la presencia subjetiva de reducción del tejido adiposo en el rostro, las extremidades o la

región glútea manifiestan además un impacto negativo sobre la QL relacionada con la salud, con énfasis en la autoestima, el contacto social, la sexualidad y las actividades diarias. Los datos de la CHS permiten obtener resultados similares y confirman que la lipoatrofia se vincula con repercusiones relevantes en términos de la QL.

Conclusiones

Los pacientes VIH positivos experimentan un acentuado empeoramiento en la QL relacionada con la salud, en comparación con la población general. Este empeoramiento puede incrementarse de manera significativa en presencia de lipoatrofia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siicsalud.com

Comparan los Efectos Metabólicos de Distintos Esquemas de Terapia Antirretroviral

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Metabolic Outcomes in a Randomized Trial of Nucleoside, Nonnucleoside and Protease Inhibitor-Sparing Regimens for Initial HIV Treatment

de los autores

Haubrich R, Riddler S, Havlir D y colaboradores

integrantes de

University of California San Diego, San Diego; University of Pittsburgh, Pittsburgh;
University of California, San Francisco, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

Aids

23(9):1109-1118, 2009

Dadas las complejas interacciones entre los medicamentos que forman parte de la terapia antirretroviral, se destaca la necesidad de una selección cuidadosa del esquema de tratamiento para minimizar el riesgo de lipoatrofia y dislipidemias, con el fin de optimizar el equilibrio entre los riesgos y los beneficios de la terapia antirretroviral.

Introducción

Las alteraciones metabólicas, entre las que se incluyen la lipoatrofia (redistribución del tejido adiposo) y el incremento de los lípidos plasmáticos, constituyen las complicaciones más importantes de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Se acepta que, mientras los esquemas terapéuticos que incluyen inhibidores de la proteasa se vinculan con una mayor probabilidad de dislipidemias, la lipoatrofia se correlaciona en especial con el uso de stavudina, si bien no se ha definido el papel de otros inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ITRN), como la zidovudina o el tenofovir. Dada la importancia de estas alteraciones en el abordaje de los pacientes VIH positivos, se presentan los resultados de los cambios corporales y los efectos sobre el metabolismo lipídico de los individuos que participaron del estudio ACTG A5142.

Pacientes y métodos

El estudio ACTG A5142 fue un ensayo de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico. Participaron sujetos de al menos 13 años infectados por VIH y sin antecedentes de TARGA previa, con una carga viral > 2 000 copias/ml. Los enfermos fueron divididos de modo aleatorio para recibir ya sea lopinavir/ritonavir y efavirenz (grupo LE), o bien 2 ITRN con lopinavir/ritonavir (grupo L) o efavirenz (grupo E). Antes de la distribución en los distintos grupos, los investigadores eligieron el uso de zidovudina, stavudina de liberación prolongada (experimental) o tenofovir en las cohortes que incluían un ITRN.

El seguimiento se extendió durante 96 semanas, con control de parámetros clínicos, datos de laboratorio (carga viral, recuento de linfocitos T CD4+) y composición corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual. Se definió como criterios principales de valoración el metabolismo de los niveles de los lípidos plasmáticos y la prevalencia de lipoatrofia. La información se procesó con un modelo estadístico por intención de tratar y se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

La cohorte final estaba constituida por 753 sujetos, con una mediana de edad de 38 años y un predominio de pacientes de sexo masculino (80%). La distribución por grupos étnicos incluyó enfermos afroamericanos no hispanos (42%), hispanos (19%) y sujetos de raza blanca no hispanos (36%). Las medianas de la carga viral y del recuento de linfocitos T CD4+ se estimaron en 4.8 unidades logarítmicas y 191 células/ μ l, en el mismo orden. Los porcentajes de individuos asignados a cada ITRN correspondieron al 42% para la zidovudina, 24% para la stavudina y 34% para el tenofovir. El perfil metabólico de los participantes fue similar para todos los grupos en la etapa inicial.

Se observó una mayor prevalencia de lipoatrofia (definida como una pérdida $\geq 20\%$ de la masa grasa a las 96 semanas de control) en el grupo E que entre los pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir o ambos fármacos (32%, 17% y 9%, en el mismo orden; $p \leq 0.023$ para las tres comparaciones pareadas). Estas diferencias

en la proporción de casos de lipoatrofia no se atribuyeron al incremento global del peso corporal, que fue similar en todos los grupos.

Mediante la medición con una cinta graduada, se verificó que el aumento del tejido adiposo en las extremidades fue mayor en el grupo LE en comparación con los grupos L y E ($p \leq 0.013$ para cada comparación pareada). En el control efectuado en la semana 96, la proporción de sujetos que presentaron lipoatrofia fue del 9% entre quienes recibieron tenofovir, del 27% entre los individuos medicados con zidovudina y del 42% en los enfermos que fueron tratados con stavudina ($p < 0.001$ para las comparaciones con tenofovir; $p = 0.038$ entre la zidovudina y la stavudina). De acuerdo con los investigadores, el mismo orden de frecuencia se describió para cada ITRN tanto en el grupo L como en el grupo E.

En un modelo de análisis ajustado en función de la elección del ITRN, la probabilidad de aparición de lipoatrofia a la semana 96 de tratamiento fue superior para el efavirenz en comparación con lopinavir/ritonavir (odds ratio [OR] = 2.66). La inclusión de covariables (sexo, edad, tejido adiposo de las extremidades, recuento de linfocitos T CD4+) no modificó el nivel de significación de esta diferencia. Con el objetivo de evaluar la influencia potencial de la definición elegida de lipoatrofia sobre los resultados obtenidos, se repitieron los modelos de análisis con modificaciones del umbral de pérdida de tejido adiposo (10%, 20%, 30% o 40%). Se observó que las diferencias entre los grupos E y L mantenían el nivel de significación estadística, con valores de OR que variaban entre 2.1 y 5.1 ($p < 0.003$).

En otro orden, los autores manifiestan que la mediana de los niveles de colesterol total y de triglicéridos plasmáticos se elevó en forma significativa en todos los grupos de tratamiento. El incremento de las concentraciones de colesterol total, así como de su fracción unida a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de colesterol no HDLc, no fue significativamente diferente entre los grupos L y E en los controles llevados a cabo en las semanas 24 y 96 del estudio. Sin embargo, se describió un aumento significativo de la trigliceridemia en los integrantes del grupo L en ambas evaluaciones. Agregan que, hacia la semana 96 de tratamiento, la mediana de los niveles de colesterol total se había incrementado en todos los pacientes que recibieron ITRN, si bien esta elevación fue significativamente superior entre los sujetos tratados con stavudina en comparación con los que fueron medicados con tenofovir ($p = 0.02$), sin diferencias entre los restantes subgrupos. Los expertos hacen hincapié en que, después de 120 semanas de tratamiento, el 16% de los pacientes requirieron

el uso de hipolipemiantes durante alguna fase del estudio. Esta proporción fue del 25% entre los individuos del grupo LE, mientras que se estimó en 11% para el grupo E y 13% para el grupo L.

Discusión y conclusiones

Dada la necesidad de recibir TARGA en forma prolongada, se propone el uso de esquemas con niveles de eficacia y seguridad elevados. En este análisis se identificaron diferencias importantes en los efectos metabólicos de 2 de los protocolos recomendados como tratamientos de primera línea. Se observó que la lipoatrofia fue más frecuente en los sujetos que recibían efavirenz y 2 ITRN en comparación con los individuos tratados con lopinavir/ritonavir y 2 ITRN. Esta diferencia se verificó en el contexto del uso de zidovudina o stavudina combinadas con lamivudina, si bien no se describió para la asociación de tenofovir y lamivudina. Aunque la terapia con liponavir/ritonavir se vinculó con un riesgo bajo de lipoatrofia, en forma inesperada, en este estudio no se comprobaron diferencias significativas en los valores de las distintas fracciones de colesterol entre los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir y aquellos que recibieron efavirenz. Tampoco se demostraron diferencias en la necesidad de utilizar fármacos hipolipemiantes en las ramas de elopinavir y efavirenz, respectivamente. Sin embargo, los niveles de triglicéridos estuvieron uniformemente más elevados entre los sujetos tratados con lopinavir/ritonavir.

La patogénesis de la lipoatrofia no se ha definido por completo, pero se la considera una consecuencia de la apoptosis secundaria a la disfunción mitocondrial de los adipocitos atribuida a los ITRN. En el presente análisis se verificaron interacciones complejas entre el ITRN empleado en el régimen de tratamiento y su asociación con efavirenz o lopinavir/ritonavir; estos fármacos podrían vincularse con un incremento o un efecto protector en relación con la toxicidad mitocondrial de los ITRN, en orden respectivo.

Por otra parte, a pesar de la duración breve del protocolo, la magnitud de los cambios en el perfil lipídico fue similar a la señalada en otros estudios de cohortes en los que se verificó una asociación entre dislipidemia y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Sobre la base de estos resultados, los autores destacan la relevancia del tenofovir como componente inicial de los esquemas con ITRN y ponen en duda el uso de combinaciones de stavudina o zidovudina con lamivudina. Concluyen haciendo énfasis en la necesidad de una selección cuidadosa del esquema de tratamiento para minimizar la probabilidad de lipoatrofia y optimizar el equilibrio entre los riesgos y los beneficios de la terapia antirretroviral.

Describen las Causas de Mortalidad en los Pacientes VIH Positivos que Reciben Terapia Antirretroviral

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Causes of Death in HIV-1-Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996-2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies

de los autores

Gill J, May M, Sterne J y colaboradores

integrantes de

University of Calgary, Calgary, Canadá; University of Bristol, Bristol, Reino Unido

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

Clinical Infectious Diseases

50(10):1387-1396, May 2010

Pese al descenso de la mortalidad atribuido a la terapia antirretroviral, el sida constituye aún la principal causa de letalidad, en especial en la primera etapa del tratamiento. Se destaca la importancia de los factores sociales y del estilo de vida, en términos de la mortalidad relacionada con causas violentas, enfermedades hepáticas y neoplasias no asociadas con el sida.

Introducción

La terapia antirretroviral ha modificado de manera acentuada la expectativa de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), debido a la disminución de la mortalidad asociada con las enfermedades vinculadas con el sida. Sin embargo, se describe un aumento de la letalidad atribuida a causas que no se relacionan de manera habitual con la infección por VIH. Dado que estos fallecimientos podrían vincularse con inflamación o inmunodeficiencia, se han incorporado a los criterios de valoración de los ensayos clínicos algunos eventos no relacionados con el sida. No obstante, los sistemas de clasificación de enfermedades parecen no reflejar los rápidos cambios en la comprensión de la patogénesis de la infección por VIH.

Mediante el análisis de datos obtenidos de sujetos que iniciaban una terapia antirretroviral, los autores presentan los resultados de un estudio de clasificación de las causas de mortalidad en los individuos VIH positivos.

Pacientes y métodos

Se utilizaron datos reunidos por la *ART Cohort Collaboration*, en la cual se conserva información de pacientes adultos VIH positivos sin terapia antirretroviral previa, que inician un tratamiento combinado con al menos 3 fármacos. La información de todas las cohortes participantes de esta base de datos incluye variables demográficas, clínicas y bioquímicas, que se analizan de forma combinada y anónima. Con el objetivo de clasificar las causas de mortalidad, se emplearon las 30 categorías definidas en el protocolo CoDe (*Cause of Death*), entre las que se mencionan las infecciones y las neoplasias malignas asociadas con el sida. Se calcularon los *hazard ratio* (HR) para la mortalidad por todas las causas y para cada etiología específica mediante modelos multivariados de regresión, ajustados en función del sexo, el momento de comienzo de la terapia antirretroviral, el grupo etario y la carga viral. Dado que el efecto del recuento de linfocitos T CD4+ no fue lineal, se utilizó como umbral máximo el nivel de 500 elementos/mm³. Mediante un metanálisis de efectos aleatorios, se verificó que la varianza en las tasas de mortalidad asociada con el sida o por otras causas era de 0.19 y 0.02, en el mismo orden.

Resultados

Se obtuvieron datos de 39 272 pacientes que fueron controlados durante una mediana de 3.6 años. La mediana de edad de los par-

ticipantes se estimó en 37 años. El 94% de los enfermos utilizaba una terapia antirretroviral que incluía 3 fármacos. La mortalidad general en el grupo de estudio fue de 4.8% (n = 1 876), de las cuales el 85% (n = 1 597) pudieron clasificarse de acuerdo con las categorías del sistema CoDe. Los 279 individuos que fallecieron por causas desconocidas tenían una mayor probabilidad de ser varones, de consumir drogas por vía intravenosa y de presentar formas menos avanzadas de infección por VIH en la etapa inicial del seguimiento. La tasa bruta de mortalidad se estableció en 12.1 fallecimientos por cada 1 000 pacientes por año. Se destaca que los individuos que murieron durante el período de evaluación se caracterizaron por una mediana de recuento de linfocitos T CD4+ inferior en comparación con aquellos que sobrevivieron (110 células/mm³ y 217 células/mm³, en orden respectivo). Se señala que el 49.6% de los fallecimientos (n = 792) se vincularon con el sida, con la inclusión de 366 defunciones secundarias a infecciones (46.2%) y otras 236 atribuidas a causas neoplásicas (29.8%). Las etiologías más frecuentes de mortalidad no asociada con el sida fueron las enfermedades malignas y las infecciones no vinculadas con el VIH (11.8% y 8.2%, respectivamente), las afecciones cardiovasculares (7.9%), las muertes violentas (7.8%) y las enfermedades hepáticas (7.1%).

Los autores agregan que, durante el primer año de terapia antirretroviral, el 63% de las causas de mortalidad se atribuyeron al sida, aunque este porcentaje se redujo al 43% en las etapas posteriores. Por otra parte, la proporción de defunciones asociadas con las infecciones o con las neoplasias relacionadas con el VIH descendió entre los trienios 1996-1999 y 2003-2006. En cambio, la cantidad relativa de casos de mortalidad por neoplasias no relacionadas con el sida se incrementó en los mismos períodos.

Se destaca que los bajos recuentos de linfocitos T CD4+ se asociaron con una mayor tasa de mortalidad atribuida a sida, neoplasias no asociadas con el VIH, insuficiencia renal y a infecciones oportunistas secundarias a la enfermedad (HR = 1.69 por cada disminución de 100 elementos/mm³). Acotan que todos los índices específicos de mortalidad fueron superiores en los adictos a drogas por vía intravenosa, con la excepción de la insuficiencia renal.

En el análisis efectuado por grupos, se corroboró que la edad avanzada se vinculaba con un incremento de las tasas de enfermedades malignas no asociadas con el sida y de afecciones cardiovasculares (HR por cada 10 años = 2.32 y 2.05, en orden sucesivo). Por el contrario, el sida fue la causa de mortalidad con menor correlación

con la edad avanzada (HR = 1.19). En otro orden, se destaca que las mujeres presentaron menores tasas de mortalidad por todas las causas (HR = 0.84), así como menores índices de letalidad secundaria a tumores asociados con el sida (HR = 0.58) o no vinculados con esta enfermedad (HR = 0.50).

Además, se hace hincapié en que índice de mortalidad relacionado con el sida disminuyó de manera significativa tanto con la duración de la terapia con antirretrovirales como con el año de comienzo de este tratamiento ($p < 0.001$ para ambos parámetros).

Discusión

En esta evaluación retrospectiva de las causas de mortalidad de una población de pacientes VIH positivos, se observó que la tasa de fallecimientos asociados con el sida disminuyó en función de la duración de la terapia antirretroviral, si bien no puede inferirse una relación causal dado que el período de seguimiento y la extensión del tratamiento fueron coincidentes. Como contrapartida, no se describieron variaciones en los índices de letalidad no vinculados con el sida.

En otro orden, se menciona que las tasas de mortalidad atribuidas al sida, a las enfermedades cardiovasculares o respiratorias y a las infecciones no asociadas con el sida fueron más elevadas en los sujetos con una carga viral inicial superior a 5 unidades logarítmicas, si bien no se correlacionaron con el descenso del recuento de linfocitos T CD4+. Se señala que la activación del sistema inmunitario

en el contexto de la alta carga viral por replicación puede asociarse con un incremento de la mortalidad por causas infecciosas y cardiovasculares. Por otra parte, el consumo de drogas intravenosas se vinculó con mayores tasas de mortalidad por causas violentas o por enfermedades hepáticas.

De este modo, sólo fue posible analizar los factores de riesgo para las causas más frecuentes de mortalidad como consecuencia de la eficacia de la terapia antirretroviral para reducir la letalidad global. No obstante, los autores advierten que no dispusieron de la totalidad de la historia clínica de los pacientes, lo cual pudo vincularse con diferencias en la asignación final de las causas de muerte. Así, no se incluyeron marcadores de riesgo no relacionados con la infección por VIH, como la hipertensión o el tabaquismo, entre otros. A pesar de estas limitaciones, se hace hincapié en el acentuado descenso de la mortalidad atribuido a la terapia antirretroviral. De todos modos, el sida constituye aún la principal causa de letalidad, en especial en la primera etapa del tratamiento antiviral. Asimismo, se destaca la importancia de los factores sociales y del estilo de vida, en términos de la cantidad de fallecimientos relacionados con causas violentas, enfermedades hepáticas y neoplasias no asociadas con el sida. Concluyen los autores señalando que el control de estas variables y el enfoque de la diabetes en los pacientes de mayor edad serán de utilidad si el descenso de los índices de mortalidad persiste en el contexto de la prolongación de la eficacia de la terapia antirretroviral.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Abbott Argentina.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, diciembre de 2010.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.