



ORIGINAL

Efectividad y seguridad de la terapia de rescate en pacientes VIH

M.C. Serrano Vicente^{a,*}, H. Navarro Aznárez^a, P. Carrera Lasfuentes^b,
M.R. Abad Sazatornil^a, O. Horna Oreja^a y M.J. Rabanaque Hernández^c

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

^c Departamento de Microbiología y Medicina Preventiva, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Recibido el 7 de septiembre de 2010; aceptado el 7 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 17 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Efectividad;
Seguridad;
Enfuvirtida;
Darunavir;
Tipranavir;
Etravirina;
VIH;
Paciente
multirresistente;
Pauta de rescate

Resumen

Introducción: En pacientes VIH el tratamiento aplicado tras el fracaso de al menos dos líneas de tratamiento antirretroviral se denomina pauta de rescate. El estudio pretende describir las características de pacientes VIH a los que se aplica pauta de rescate, y conocer la efectividad y seguridad del tratamiento con tipranavir (TPV), darunavir (DRV), enfuvirtida (ENF) y etravirina (ETR) combinados con un régimen antirretroviral optimizado.

Pacientes y método: Pacientes VIH en tratamiento con ENF, TPV, DRV o ETR, en el servicio de infecciosas de un hospital de tercer nivel, que han estado al menos 12 semanas en tratamiento. Se describen las características de los pacientes y se analiza la efectividad, durabilidad y adherencia a los tratamientos.

Resultados: Se estudian 28 pacientes, con una media de 10 pautas de tratamiento antes del inicio con pauta de rescate (DE = 3,5) (IC 95%: 8,9-11,1). En el 85,7% de las pautas los pacientes presentaron una adherencia del > 90%. El 70,8% de las líneas con ENF se suspendieron durante el seguimiento. Tras la pauta de rescate se duplicó el porcentaje de casos con carga viral (CV) < 400 copias/ml y casi se triplicaron los casos con CV indetectable (< 50 copias/ml). Los tratamientos empleados no produjeron alteraciones a nivel hepático o renal, pero alteraron el perfil lipídico y aumentó el porcentaje de pacientes con hiperglucemia.

Conclusiones: Las pautas de rescate estudiadas han sido efectivas. La buena adherencia del paciente al tratamiento es primordial para la efectividad del mismo.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Effectiveness;
Safety;
Enfuvirtide;
Darunavir;
Tipranavir;

Safety and effectiveness of salvage therapy in HIV patients

Abstract

Introduction: The treatment used after failure of at least two lines of antiretroviral treatment in HIV patients is called salvage therapy. The study aims to describe the characteristics of HIV patients subjected to such a regimen, and determine the safety and effectiveness of treatment

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marisevi@gmail.com (M.C. Serrano Vicente).

Etravirine;
HIV;
Multidrug-resistant
patients;
Salvage therapy

with tipranavir (TPV), darunavir (DRV), enfuvirtide (ENF) and etravirine (ETR) combined with an optimised antiretroviral regimen.

Patients and methods: HIV patients treated with ENF, TPV, DRV or ETR in a tertiary hospital infectious diseases department subjected to at least 12 weeks treatment. The patient characteristics are described and the effectiveness, durability and adherence to the treatment analysed.

Results: There were 28 patients studied, with an average of 10 treatment regimens prior to starting salvage therapy (SD = 3.5; 95% CI, 8.9-11.1). A total of 85.7% patients had treatment adherence > 90%. For ENF, 70.8% of the treatment lines were suspended during follow-up. After salvage therapy, the percentage of patients with viral load (VL) < 400 copies/ml doubled, and cases with undetectable CV (< 50 copies/ml) almost tripled. The treatments used did not change the liver or kidney profiles; however, they changed the lipid profile and increased the percentage of patients with hyperglycaemia.

Conclusions: The salvage therapy studied was effective. Good adherence to the therapy is critical for its effectiveness.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento antirretroviral (TARV) de elección en pacientes VIH se basa en combinaciones de al menos tres fármacos^{1,2}. La situación clínica, cifra de linfocitos CD4 y carga viral (CV), constituyen los elementos básicos para establecer decisiones terapéuticas y monitorizar la efectividad del TARV³. Es conocido que la adherencia desempeña un papel primordial en el grado y duración de la respuesta antiviral⁴. El objetivo del tratamiento es disminuir la CV por debajo de los límites de detección (<50 copias/ml) durante el mayor tiempo posible y conseguir la restauración inmunológica, valorada por el incremento de CD4. El cambio de TARV por fracaso virológico debe efectuarse precozmente para evitar acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento.

Un paciente VIH es multirresistente cuando se detecta resistencia elevada a todos los antirretrovirales de las distintas familias: inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN), inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NN) e inhibidores de proteasa (IP). El tratamiento aplicado tras el fracaso de al menos dos líneas de TARV se denomina terapia de rescate. La aparición de nuevos fármacos frente a nuevas dianas ha cambiado el pronóstico de pacientes que no tenían ninguna opción terapéutica. Dentro de estos fármacos se encuentran dos nuevos inhibidores de proteasa: tipranavir (TPV) y darunavir (DRV), un inhibidor de la fusión: enfuvirtida (ENF) y un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido: etravirina (ETR). Fármacos que son añadidos a una terapia optimizada, que es individualizada para cada paciente según su historia farmacológica y estudios de resistencia disponibles.

El objetivo del estudio es describir las características demográficas y clínicas de pacientes VIH multitratados a los que se aplica pauta de rescate, y conocer la efectividad y seguridad del tratamiento con TPV, DRV, ENF y ETR, combinados con un régimen antirretroviral optimizado. También se pretende conocer la adherencia de los pacientes al tratamiento y la influencia de ésta en la efectividad del mismo.

Pacientes y método

Estudio observacional realizado en pacientes VIH multitratados que incluían en su tratamiento ENF, TPV, DRV, ETR, o combinaciones de éstos, en el servicio de infecciosas de un hospital de tercer nivel, entre el 01/06/2004 y el 31/03/2008 y que estuvieron al menos, 12 semanas en tratamiento. Se denomina pauta de rescate en nuestro estudio, a cada una de las terapias de más de 12 semanas de duración que utilice uno o varios de los cuatro fármacos estudiados. Cada una de ellas representa un caso aislado independientemente de que varias de ellas pertenezcan a un mismo paciente. Se excluyeron aquellos pacientes de los que no se disponía información suficiente para su posterior análisis.

Se describieron las características demográficas (edad, sexo) y clínicas (años transcurridos desde diagnóstico, número de tratamientos previos a la terapia de rescate, CV y recuento de linfocitos CD4 basales) de los pacientes y las características de las líneas de tratamiento recibidas, tales como adherencia al tratamiento, durabilidad, distribución de los fármacos a estudio, porcentaje de tratamientos que incluyen 3TC/FTC (lamivudina/emtricitabina), líneas de tratamiento activas al finalizar el periodo de seguimiento y relación entre los fármacos a estudio y la suspensión de los tratamientos durante el periodo de seguimiento. El periodo de seguimiento del estudio fue desde el inicio del tratamiento hasta un máximo de 48 semanas, siendo el mínimo 12 semanas y la media 33,67 semanas (DE = 13,96). La adherencia se valoró comparando la cantidad total de medicación dispensada desde el Servicio de Farmacia, en relación con la cantidad total teórica de medicación necesaria para completar el tratamiento. Se calculó la durabilidad o supervivencia de las terapias según el método Kaplan-Meier.

Se valoró la efectividad y seguridad de las pautas de rescate recibidas. La variable principal de efectividad fue la CV, analizando como indicador de buena respuesta al tratamiento el porcentaje de pacientes con CV < 400 copias/ml y como objetivo del tratamiento el porcentaje de pacientes con CV indetectable (< 50 copias/ml). La variable secundaria de efectividad fue el recuento de linfocitos CD4. Se midió

Tabla 1 Distribución de pacientes por edad, sexo y años desde el diagnóstico en la población del estudio y medianas de cifras basales de carga viral y linfocitos CD4

Media edad (\pm DE)	Sexo (%hombres/%mujeres)	Años desde diagnóstico	CVb (copias/ml)	CD4b (cel/ml)
44,8 (\pm 8,4)	82,1%/17,9%	13,26 (\pm 4,8)	8.688,0 (0-3.310.000)	190,0 (0-630)

b: situación basal, antes de iniciar con la pauta de rescate; CV: carga viral.

la CV y cifra de CD4 al inicio del tratamiento y posteriormente cada 12 semanas. Al tener un amplio rango de valores se tomó el valor de la mediana. En cuanto a la seguridad, se analizaron las reacciones adversas descritas en la historia clínica, interrupciones del tratamiento por efectos secundarios de los fármacos y cambios en variables analíticas, éstas se determinaron al inicio del tratamiento y cada 3 meses.

Las fuentes de información utilizadas fueron las bases de datos informatizadas del área de dispensación de medicamentos a pacientes externos del Servicio de Farmacia y las historias clínicas de los pacientes.

Se calcularon proporciones en las variables cualitativas y medias, medianas y rangos en variables cuantitativas. Para comparar variables cualitativas se aplicó el test chi-cuadrado, sustituido por el test exacto de Fisher para muestras pequeñas. Se utilizó el método Kaplan-Meier para calcular la durabilidad de los tratamientos (tiempo transcurrido desde el inicio hasta la suspensión, considerando suspensión de tratamiento cuando éste se modifica, el paciente fallece o pérdida del paciente por cualquier otro factor). El nivel de confianza fijado fue del 95%, aceptándose como significativas las diferencias con un valor de $p < 0,05$.

Se consideró que no existían problemas éticos en la realización del estudio, ya que se trató de un trabajo observacional, en el que la información recopilada se consideró confidencial y se utilizó única y exclusivamente en el ámbito profesional.

Resultados

Durante el periodo de estudio fueron tratados 38 pacientes. Se excluyeron 10 que llevaron pautas de rescate de menos de 12 semanas de duración, o no se disponía de suficientes datos para su posterior análisis. Los 28 pacientes que cumplieron criterios de inclusión tenían las características basales demográficas y clínicas que se muestran en la [tabla 1](#), la media de esquemas de tratamiento que recibieron antes del inicio con cada una de estas pautas de rescate fue de 10 esquemas (DE = 3,5) (IC 95%: 8,9-11,1).

Se observó que en el 85,7% (n=36) de las pautas de rescate la adherencia fue superior al 90%. De los 6 casos de mala adherencia, el 67% (n=4) incluía en la terapia de rescate ENF. Analizadas las diferentes pautas de rescate llevadas por los 28 pacientes, 42 presentaron más de 12 semanas de duración. En la [tabla 2](#) se muestra el número de casos en función del tipo de pauta de rescate utilizada.

A fecha fin del estudio el 52,4% (n=22) de los casos continuaron con el tratamiento. La mediana de supervivencia de las 42 pautas fue 70 semanas (rango: 29-88). De los 20 casos que abandonaron, 17 (77%) correspondían a pautas que incluían ENF. La mediana de supervivencia para las

Tabla 2 Número y porcentaje de casos en función del tipo de pauta de rescate utilizada

Pauta rescate	Casos	Porcentaje (%)
ENF	11	26,2
TPV	8	19
Drv + etr	6	14,3
ENF + DRV	5	11,9
ENF + TPV	4	9,5
ENF + DRV + ETR	4	9,5
ETR	2	4,8
DRV	2	4,8
TOTAL	42	100%

DRV: darunavir; ENF: enfuvirtida; ETR: etravirina; TPV: tipranavir.

pautas que no incluían ENF fue de 104 semanas y para las que incluyeron este fármaco de 49 semanas ([fig. 1](#)). La mediana de supervivencia para las pautas que incluían TPV y DRV fue de 104 y 70 semanas, respectivamente. En el caso de ETR no se pudo calcular debido al bajo número de pautas con dicho fármaco que se suspendieron durante el seguimiento (n=2).

Al calcular la durabilidad según el factor de adherencia del total de casos (n=42), 6 correspondían a pacientes con adherencia < 90%, 5 de ellos abandonaron el tratamiento a lo largo del estudio. Según el método Kaplan-Meier, la mediana de duración del tratamiento para casos con buena

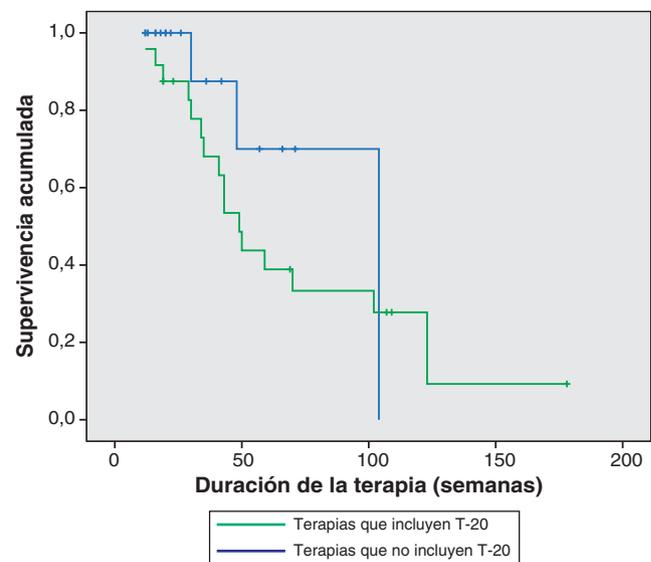
**Figura 1** Supervivencia de terapias de rescate según el factor «incluir en la terapia T20».

Tabla 3 Distribución de casos en función del fármaco empleado y el año de inicio de tratamiento

	2004 ^a	2005	2006	2007	2008 ^b	Total (n = 42)
ENF	7 (29,2%)	2 (8,3%)	7 (29,2%)	8 (33,3%)	0	24 (57,1%)
TPV	0	2 (16,6%)	6 (50%)	4 (33,3%)	0	12 (28,6%)
DRV	0	0	3 (17,6%)	12 (70,6%)	2 (11,8%)	17 (40,5%)
ETR	0	0	0	11 (91,7%)	1 (8,3%)	12 (28,6%)

DRV: darunavir; ENF: enfuvirtida; ETR: etravirina; TPV: tipranavir.
^a El año 2004 no es un año completo y el estudio comenzó el 01/06/2004.
^b El año 2008 no es un año completo, el estudio finalizó el 31/03/2008.

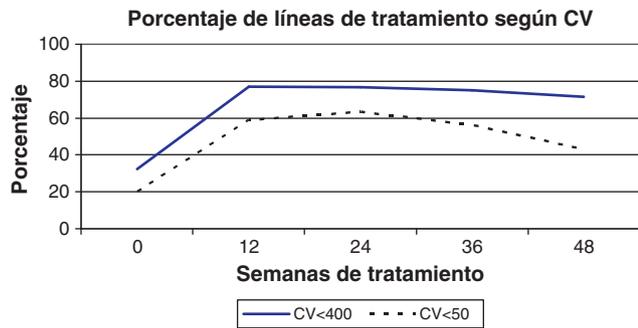
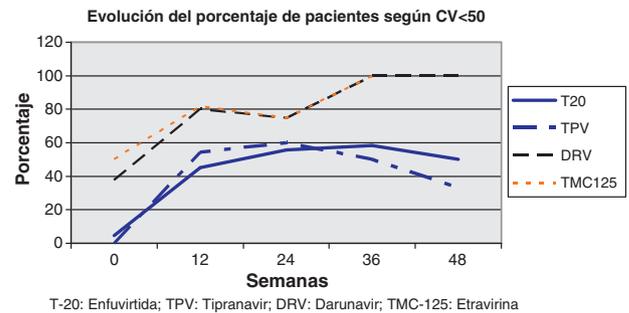


Figura 2 Porcentaje de líneas de tratamiento con CV < 400 y CV < 50 a lo largo del periodo de seguimiento.

adherencia (> 90%) fue de 70 semanas, frente a 30 para pacientes no adherentes.

El 54,8% de casos (n=23) fueron pautas que incluyeron uno solo de los fármacos estudiados, frente al 45,2% (n=19) que incluían dos o más fármacos de rescate. Los más utilizados en las diferentes pautas de rescate así como la evolución en la utilización durante el periodo de seguimiento se ven reflejados en la tabla 3. Del total de pautas de rescate estudiadas, 34 (80,95%) llevaban asociado 3TC ó FTC. El 70,8% (n=17) de las que llevaban ENF se suspendieron durante el seguimiento, en comparación con un 41,7% (n=5) para TPV, 35,3% (n=6) para DRV y un 16,7% (n=2) para ETR. La probabilidad de suspender el tratamiento fue mayor para el caso de ENF (p=0,0013).

En cuanto a la efectividad, la evolución de la CV se muestra en la figura 2. El número de pacientes con CV < 400 copias/ml y CV indetectable fue aumentando hasta la semana 24 y a partir de ese momento se mantuvo constante, observándose incluso una ligera disminución con el tiempo. La figura 3 refleja la evolución en función del fármaco a estudio utilizado. Los 4 fármacos aumentaron significativamente el porcentaje de casos con CV indetectable. Se observó que tanto los pacientes con ENF como con TPV partían de condiciones basales peores que DRV y ETR. Las pautas de rescate que usaron DRV consiguieron mayor porcentaje de casos con CV indetectable que los tratamientos que incluían TPV en todos los periodos de tiempo estudiados (tabla 4). Se analizaron las CV de los pacientes con tratamientos que incluyen ENF y se compararon con los que no utilizaban dicho fármaco, también se compararon las CV obtenidas con pautas que usaban uno solo de los fármacos a estudio frente a las que usaron 2 o más (tabla 4).



T-20: Enfuvirtida; TPV: Tipranavir; DRV: Darunavir; TMC-125: Etravirina

Figura 3 Evolución del porcentaje de pacientes con CV indetectable a lo largo del periodo de estudio en función del fármaco a estudio empleado.

La mediana de linfocitos fue aumentando hasta la semana 36, momento en que descendió sensiblemente (fig. 4). Con respecto a la situación basal, se obtuvieron unos incrementos en el número de CD4 a la semana 12, 24 36 y 48, de un 12,1; 24,1; 29,4 y 12,5%, respectivamente.

En la valoración de la seguridad cabe destacar que de las 42 pautas, 22 (52,4%), permanecían activas al finalizar el periodo de seguimiento, 17 de ellas no refirieron acontecimientos adversos en las historias clínicas y 5 presentaron acontecimientos adversos que en ningún caso obligaron a suspender el tratamiento. De las 20 pautas que se suspendieron durante el seguimiento, 1 de ellas fue por aparición de diarrea intensa e intolerancia gástrica y 2 por fracaso virológico, éstas 3 asociaban TPV. En las otras 17 (85%) pautas suspendidas las causas fueron: aparición de nódulos, bultomas y reacciones locales en el punto de inyección (47,1%), fracaso virológico (29,4%) y vía de administración (subcutánea) y número de inyecciones (23,5%), todas ellas asociaban ENF. El impacto de estas pautas sobre el perfil lipídico^{10,17,18}

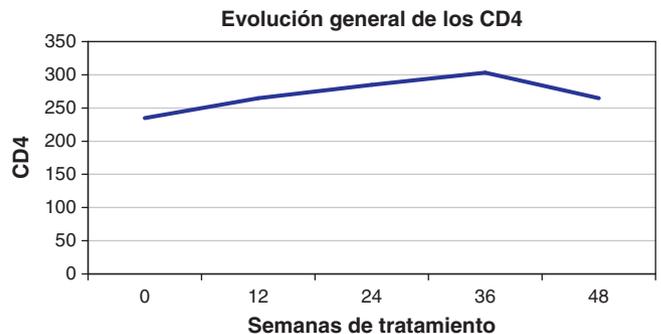


Figura 4 Evolución de los linfocitos CD4 (medianas) durante el periodo de seguimiento.

Tabla 4 Efectividad de las terapias, según CV, durante el periodo de seguimiento

Tratamiento**	Semanas de tratamiento					
	0		12		24	
	CV < 400	CV < 50	CV < 400	CV < 50	CV < 400	CV < 50
DRV	7 (43,8%) (n = 16)	6 (37,5%)	14 (93,3%) (n = 15)	12 (80,0%)	11 (91,7%) (n = 12)	9 (75,0%)
TPV	4 (33,3%) (n = 12)	0	8 (72,7%) (n = 11)	6 (54,5%)	8 (80,0%) (n = 10)	6 (60,0%)
<i>p</i> *	0,705	0,024	0,279	0,218	0,571	0,652
Sí ENF	5 (22,7%) (n = 22)	1 (4,5%)	17 (77,3%) (n = 22)	10 (45,5%)	13 (72,2%) (n = 18)	10 (55,6%)
No ENF	8 (44,4%) (n = 18)	7 (38,9%)	13 (76,5%) (n = 17)	13 (76,5%)	10 (83,3%) (n = 12)	9 (75,0%)
<i>p</i> *	0,185	0,014	1	0,099	0,669	0,442
1 Fármaco	4 (18,2%) (n = 22)	3 (13,6%)	14 (63,6%) (n = 22)	11 (50,0%)	9 (60,0%) (n = 15)	9 (60,0%)
2 o más fármacos	9 (50,0%) (n = 18)	5 (27,8%)	16 (94,1%) (n = 17)	12 (70,6%)	14 (93,3%) (n = 15)	10 (66,7%)
<i>p</i> *	0,046	0,430	0,052	0,325	0,080	1

DRV: darunavir; ENF: enfuvirtida; TPV: tipranavir.

* Test utilizado: chi-cuadrado.

Las n en cada momento representan el número de pacientes según si se encuentran en situación basal (semana 0), a las 12 semanas de tratamiento y a las 24 semanas de tratamiento.

** Consideradas terapias con DRV o TPV, con ENF o sin él y con 1 fármaco activo o con 2 o más fármacos activos en la terapia de rescate.

mostró un aumento del número de pacientes con niveles elevados de colesterol total y LDL. En relación a los triglicéridos el aumento no fue tan evidente. Ninguno de los pacientes presentó toxicidad hepática relevante a causa de los fármacos estudiados. En el caso de las transaminasas, se pasó de un 35,7 a un 14,3% y de un 33,3 a un 21,4% de pacientes con valores elevados de AST y ALT, respectivamente. En el caso de la GGT se observó un ligero aumento de pacientes con niveles elevados al final del estudio (de un 54,8 a un 64,3%). La [tabla 5](#) muestra el número y porcentaje de pacientes con niveles de glucosa, bilirrubina total y creatinina sérica aumentados.

Discusión

El perfil de los pacientes es similar al de los estudios publicados⁵⁻⁸, con una media de edad de 44,8 años y mayoritariamente varones (82,1%). La media de años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento, similar a los estudios publicados⁹, ha sido de 13,3. El número de años desde el diagnóstico se relaciona con el número de esquemas de tratamiento (número de fracasos terapéuticos). La media de esquemas de tratamiento previos antes de iniciar la pauta de rescate es elevada (10 líneas de media), y similar a la de otros estudios publicados⁹.

Tabla 5 Frecuencia y porcentaje de pacientes con alteraciones de niveles de glucosa, bilirrubina y creatinina a lo largo del periodo de seguimiento

Alteraciones	0 semanas	12 semanas	24 semanas	36 semanas	48 semanas
Glucosa	12 (28,6%) (n = 42)	14 (34,1%) (n = 41)	9 (30,0%) (n = 30)	4 (23,5%) (n = 17)	6 (42,9%) (n = 14)
Bilirrubina	19 (45,2%) (n = 42)	10 (25,0%) (n = 40)	7 (23,3%) (n = 30)	5 (29,4%) (n = 17)	2 (14,3%) (n = 14)
Creatinina	3 (7,3%) (n = 41)	5 (12,2%) (n = 41)	2 (6,7%) (n = 30)	1 (5,9%) (n = 17)	0 (n = 14)

Niveles normales: Glucosa: 74-106 ng/ml; Bilirrubina: 0,3-1,20 mg/dl; Creatinina: 0,4-1 mg/dl.

El estudio de adherencia reveló que en el 85,7% de pautas de rescate, los pacientes presentaron una adherencia superior al 90%, dato positivo que concuerda con lo publicado en otros estudios con pacientes de perfil similar¹⁰. La adherencia incorrecta al TARV es la primera causa de fracaso terapéutico, relacionada con mala respuesta virológica¹⁰, peor reconstitución inmune y mayor riesgo de mortalidad. El 67% (n=4) de las pautas de rescate en las que el paciente presentó mala adherencia incluían el uso de ENF, hecho que se ha visto en otros estudios publicados^{10,11,14}, en los que se ha demostrado la relación de la mala tolerancia con los abandonos.

El 45,2% (n=19) de las pautas de rescate incluían 2 o más de los fármacos estudiados, frente al 54,8% (n=23) que solo empleaba uno acompañado de una terapia de base optimizada. Ésto contrasta con las recomendaciones de tratamiento para este tipo de pacientes³, que consiste en diseñar un TARV con tres fármacos antirretrovirales completamente activos y si es posible recuperar alguno de los ya utilizados. Cuando esto resulta imposible, un tratamiento constituido por dos fármacos activos acompañados de otros que conserven cierto grado de actividad puede resultar eficaz en un porcentaje elevado de casos³. El hecho de que un 57,1% (n=24) de los tratamientos del estudio utilizaran ENF, un 40,5% (n=17) DRV y un 28,6% (n=12) incluyeran TPV y ETR se relaciona con las fechas de comercialización de estos fármacos. ENF fue el primero en comercializarse por lo que fue el más utilizado durante el seguimiento. El 82,95% (n=34) de los tratamientos llevaban asociado el uso de 3TC/FTC. Se aconseja incluir estos fármacos (considerados equivalentes) en los tratamientos, para seleccionar y mantener la mutación M184V y disminuir la capacidad replicativa viral¹². El 70,8% (n=17) de las 20 pautas que se suspendieron a lo largo del seguimiento llevaban ENF¹¹ (p=0,002). Al analizar la durabilidad de los tratamientos, la mediana de duración disminuye si se incluye en la terapia ENF¹¹, obteniéndose también un descenso si se analiza la duración teniendo en cuenta el factor adherencia, factor que como se ha comentado anteriormente, está relacionado con el uso de ENF.

En cuanto a la efectividad, se observó que el mayor porcentaje de pacientes que consiguen CV < 400 copias/ml y CV < 50 copias/ml se observó a las 12 semanas y el nivel se mantuvo prácticamente constante hasta la semana 36, momento en que descendió ligeramente. A medida que avanza el seguimiento va descendiendo el número de pacientes por lo que resulta difícil valorar este resultado. Al estudiar las CV obtenidas en función del fármaco se observó que tanto con DRV como con ETR se alcanzaron niveles del 100% de pacientes con CV indetectable (CV < 50 copias/ml) al finalizar el seguimiento, mientras que con ENF el porcentaje de pacientes con CV indetectable fue aumentando hasta la semana 36, cuando alcanzó su máximo (58,3%, n=7), para bajar hasta un 33,3% hasta la semana 48 de seguimiento. Las pautas en las que se observó más fracaso virológico/inmunológico fueron aquellas en las que se incluía TPV y ENF, debido fundamentalmente, a la falta de adherencia por efectos secundarios en el caso de ENF, y a errores en la toma de medicación en el caso de TPV. Respecto a los buenos resultados alcanzados por los tratamientos que llevan ETR y DRV, hay que considerar que estos fármacos se

usaron en pacientes que habían sido tratados previamente con alguno de los otros fármacos estudiados, por lo que en general, partieron de situaciones basales mejores virológica e inmunológicamente. Al comparar los porcentajes de pacientes con CV < 400 copias/ml y CV indetectables de las pautas de rescate que usaron DRV frente a las que usaron TPV, se observó que los tratamientos con DRV consiguieron porcentajes mayores de pacientes con CV indetectable durante todo el periodo de seguimiento¹³. No obstante, las diferencias no fueron estadísticamente significativas debido probablemente al escaso número de pacientes.

Los resultados, de acuerdo con lo esperado³, mostraron que las pautas que usaban 2 o más fármacos completamente activos fueron más efectivas, a nivel de CV, que las que usaban un solo fármaco. Solo se obtuvieron diferencias significativas para CV < 50 copias/ml en la situación basal en el caso del uso de ENF y para CV < 400 copias/ml en el caso de tratamientos que combinaban 2 o más de los fármacos a estudio. Ésto puede ser debido a que a medida que avanzaba el estudio el número de pacientes en seguimiento fue disminuyendo.

La variable secundaria de efectividad es el recuento de linfocitos CD4. Para el global de las 42 pautas de rescate, la mediana de linfocitos fue aumentando desde la situación basal hasta la semana 36, para luego descender en la semana 48. Al analizar más detalladamente este descenso, se vio que era debido a que varios pacientes presentaron fracaso virológico/inmunológico con algunas líneas, principalmente las que usaban ENF o TPV solos.

En cuanto a los resultados de seguridad, los acontecimientos adversos aparecieron en 5 de las 22 pautas que continuaban activas al finalizar el seguimiento y no se relacionaron directamente con ninguno de los fármacos estudiados. El fármaco peor tolerado fue ENF, estando presente en el 85% de los tratamientos suspendidos durante el periodo de seguimiento. Las 3 pautas de rescate suspendidas que no llevaban ENF asociaban TPV y en todas ellas el paciente presentó fracaso virológico. En uno de ellos éste vino determinado por la aparición de intolerancia gástrica y mala adherencia al tratamiento. En muchas ocasiones la aparición de reacciones adversas hace que el paciente presente mala adherencia, y por tanto, fracaso virológico/inmunológico.

Los tratamientos del estudio han demostrado alterar el perfil lipídico de los pacientes^{10,17,18}, aumentando sobre todo los niveles de colesterol total y LDL. En un elevado porcentaje de pacientes los niveles de enzimas hepáticas monitorizadas (transaminasas y GGT) ya se encontraban por encima de lo normal antes de iniciar con las terapias del estudio, en muchos casos por coinfección con el virus de la hepatitis C. Tras iniciar con las pautas de rescate, el porcentaje de pacientes con niveles elevados de transaminasas disminuyó sensiblemente. En el caso de la GGT, la frecuencia aumentó ligeramente. El porcentaje de casos con hiperglucemia pasó de un 28,6 antes de iniciar con estas terapias a un 42,9% de casos en la semana 48¹⁵⁻¹⁸. Tras la monitorización de niveles de bilirrubina y creatinina en suero se vio que los 4 fármacos estudiados no presentaron toxicidad a estos niveles^{10,17,18}.

Entre las limitaciones del estudio comentar que el número de pacientes incluidos no ha sido elevado por lo

que serían necesarios estudios más prolongados y con mayor número de pacientes para conocer resultados de efectividad y seguridad a más largo plazo. Además se trata de un estudio retrospectivo y no siempre es factible disponer de toda la información necesaria para el análisis, aunque, dada la sistemática aplicada en el seguimiento de estos pacientes esto no ha sido un problema en este estudio. A pesar de las posibles limitaciones, el estudio aporta información útil sobre efectividad y seguridad de terapias de rescate en pacientes VIH.

A modo de conclusiones destacar que las pautas de rescate utilizadas son efectivas, ya que consiguieron duplicar el porcentaje de casos con CV por debajo de 400 copias/ml y casi triplicar los casos con CV indetectable, a lo largo del seguimiento. Los esquemas con DRV consiguieron mayores porcentajes de CV indetectable que los que usaban TPV. Igualmente, en los esquemas que combinan dos o más de los fármacos a estudio la efectividad es mayor que los que utilizan uno solo. Los tratamientos en los que el paciente mostró buena adherencia (> 90%) son más efectivos que aquellos en los que el paciente no presentó buena adherencia.

Las pautas utilizadas no han mostrado toxicidad a nivel hepático ni renal. Sin embargo, demostraron alterar el perfil lipídico en los pacientes (colesterol total y LDL) y aumentó el porcentaje de pacientes con hiperglucemia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
2. Paul S, Gilbert HM, Ziecheck W, Jacobs J, Sepkowitz KA. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *AIDS.* 1999;13:415-8.
3. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Actualización Ene 2010].
4. Panel de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y Grupo de Estudio del Sida (GESIDA). Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Recomendaciones de la SPNS/SEFH/GESIDA. *Farm Hosp.* 2008;32:349-57.
5. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet.* 2007;369:1169-78.
6. Molina JM, Hill A. Darunavir (TMC114): a new HIV-1 protease inhibitor. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Aug;8:1951-64. Review.
7. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of anti-retroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet.* 2006 Aug 5;368:466-75.
8. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al., DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007 Jul 7;370:29-38.
9. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, et al. Raltegravir with Optimized Background Therapy for Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2008 July 24;359:339-54.
10. Sozio F, Polilli E, D'Annunzio M, Falconi L, Di Masi F, Tontodonati M, et al. Efficacy and safety of a salvage regimen based on tipranavir, enfuvirtide and three nucleoside analogues in HIV1 infected patients with clinical progression: 96-week evaluation. *Infez Med.* 2009 Dec;17:228-35.
11. Elzi L, Kaufmann G, Weber R, Fux CA, Cavassini M, Hirschel B, et al., Swiss HIV Cohort Study. Discontinuation of enfuvirtide in heavily pretreated HIV-infected individuals. *HIV Clin Trials.* 2009 Jul-Aug;10:207-14.
12. Anderson AM, Bartlett JA. Changing antiretroviral therapy in the setting of virologic relapse: review of the current literature. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2006;3:79-85.
13. Hill A, Moyle G. Relative antiviral efficacy of ritonavir-boosted darunavir and ritonavir-boosted tipranavir vs. control protease inhibitor in the POWER and RESIST trials. *HIV Med.* 2007 Nov;8:568-70.
14. Loutfy MR, Antoniou T, Shen S, Diong C, Vlaicu M, Halpenny R, et al. Virologic and immunologic impact and durability of enfuvirtide-based antiretroviral therapy in HIV-infected treatment-experienced patients in a clinical setting. *HIV Clin Trials.* 2007 Jan-Feb;8:36-44.
15. Gupta RK, Loveday C, Kalidindi U, Lechelt M, Skinner C, Orkin C. Tipranavir/T20-based salvage regimens highly effective and durable against HIV-1 with evidence for genotypic predictability of response in clinical practice. *Int J STD AIDS.* 2007 Sep;18:630-2.
16. Makinson A, Reynes J. The fusion inhibitor enfuvirtide in recent antiretroviral strategies. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009 Mar;4:150-8.
17. Antela López A. Safety and tolerability of darunavir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008 Oct;26 Suppl 10:32-6.
18. Towner W, Lalezari J, Sension MG, Wohlfeiler M, Gathe J, Appelbaum JS, et al. Efficacy, safety, and tolerability of etravirine with and without darunavir/ritonavir or raltegravir in treatment-experienced patients: analysis of the etravirine early access program in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Apr;53:614-8.