



Una década de terapia anti-retroviral: Perfil de pacientes con 10 años de triterapia de alta efectividad

Gonzalo Wilson y Marcelo Wolff

A decade of antiretroviral therapy: a profile of patients with 10 years of highly effective triple therapy

Introduction: Highly effective antiretroviral triple therapy (TAR₃) has led to a significant increase in survival of patients (pts) infected with human immunodeficiency virus. In 1999 it was started in the Chilean public health system, including Arriarán Foundation (FA) access to TAR₃, reaching full coverage since 2003. By October 31, 2009 124 pts had reached 10 years of uninterrupted TAR₃ in FA. **Objective:** To describe and analyze the profile of pts, their therapeutic regimen (s) and clinical outcomes during 10 years of TAR₃. **Methods:** Retrospective descriptive study. We reviewed the records of pts who had reached 10 years of uninterrupted TAR₃ in FA. Demographic data, baseline and virological staging at start of TAR₃, comorbidities and complications were recorded. Drug regimens used were analyzed, as well as toxicity, virological and immunological outcomes, frequency and reasons for change in therapy. Complications were classified as opportunistic and not opportunistic during this evolution and the latest known clinical and laboratory data were registered. A database program based on Excel was used. **Results:** 121/124 pts were available for analysis, 76.8% male, male-female ratio was 3.3:1. Baseline median age: 36 years (20-69); CD4 cells 176/ mm³ (8-1,224) with 65.3% < 200; median viral load (VL): 60,078 copies/ml (1,100- 7,900,000); 36.3% were in clinical AIDS stage. Patients received an average of 3.5 therapies regimens during the decade (range, 1 [14 pts, 11.5%] to 7 [3 pts, 2.4%]), with average duration of 42 months each and a median of 36 months. As initial TAR₃ regimen 2 backbone nucleoside analogues (ITRN) was the most frequent, with a protease inhibitor (PI) in 51.2% and non-nucleoside RTIs (NNRTIs) in 38.8%. Adverse reactions were the main reason for change of therapy (24.7%), followed by virological failure (24.2%) and treatment simplification (16.6%). At the latest assessment, all with ≥ 10 years of TAR₃ median CD4 was 602 cells/mm³, 11 pts (9%) had CD4 < 200/mm³; 85.2% had undetectable VL (< 80 copies/mL); the remaining 14.8% had a median of 1,800 copies/mL. Only 2 pts (1.7%) were in AIDS clinical stage. Current regimens were 2 NRTI plus 1 NNRTI in 61 pts (50.4%), 2 or more NRTI plus 1 PI in 46 (38%). Seventy two pts (60.3%) had chronic comorbidities at latest follow up. Dyslipidemia, hypertension, diabetes mellitus and renal failure were the most frequent conditions; 17 pts (14%) had clinical lipodystrophy secondary to TAR₃. **Conclusion:** Achieving a decade of TAR₃ is already a reality and in the short term will be routine. This is rarely achieved with the initial therapeutic regimen. The major obstacles to prolonged maintenance of a single therapeutic regimen have been adverse effects and virological failure, although current drugs with better efficacy and safety profile may allow longer use for each regimen. Despite the difficulty of treating these pts, they can achieve long-term survival with good virologic control, immune recovery and absence of opportunistic complications associated with HIV infection. Nonetheless, the high frequency of non opportunistic chronic comorbidities and antiretroviral therapy side effects after prolonged or life-long use is becoming a major issue.

Key words: HIV, antiretroviral therapy, chronic complications, epidemiology.

Palabras clave: VIH, terapia anti-retroviral, complicaciones crónicas, epidemiología.

Hospital Carlos van Buren, Valparaíso, Chile.

Departamento de Medicina, Unidad de Infectología (GW).

Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Campus Centro.

Departamento de Medicina y Fundación Arriarán

Hospital San Borja Arriarán (MW).

Los autores declaran no tener conflictos de interés
Financiamiento: no hubo

Recibido: 16 de mayo de 2011

Aceptado: 20 de marzo de 2012

Correspondencia a:

Gonzalo Wilson L
wilson@vtr.net

Introducción

Durante la primera década de la pandemia de SIDA, iniciada a principios de los años 80 del siglo pasado, la sobrevida de los pacientes sintomáticos se medía en semanas y meses, a pesar del rápido reconocimiento de las complicaciones oportunistas y la prevención o tratamiento de la mayoría de ellas. A mediados de la década siguiente surgieron los medicamentos anti-retrovirales

que combinados con el nuevo conocimiento de la dinámica viral permitieron el desarrollo e implementación de la terapia anti-retroviral moderna: combinada, ininterrumpida y con requisitos de alta adherencia. La introducción de la triterapia anti-retroviral de alta efectividad (TAR₃) ha llevado a un significativo aumento en la sobrevida de los pacientes infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), transformando una enfermedad rápidamente fatal en una crónica sobrellevable.



En un contexto internacional, la introducción de anti-retrovirales fue progresiva, siendo zidovudina (AZT) el primer fármaco efectivo a mediados de los ochenta, en forma de monoterapia, con resultados parciales y temporales sólo para algunos; interesantemente, luego del desarrollo de más de 20 fármacos anti-retrovirales diferentes, AZT aún juega un rol importante en la terapia. En Chile se inició monoterapia con este medicamento hacia 1993, luego se pasó a terapia bi-asociada en el sistema público con cobertura parcial. La nueva terapia, tri-asociada, comenzó a usarse en Chile alrededor de 1998, en una proporción minoritaria de los pacientes del sistema público. El programa de acceso expandido a TAR₃ sólo alcanzó cobertura de 100% en quienes la necesitaban, desde el año 2003. La reforma sanitaria de accesos a atenciones de salud legalmente garantizados incluyó a la infección por VIH y desde 2005 la garantía se hizo obligatoria para los prestadores privados de salud¹⁻³.

En 1991 se creó la Fundación Arriarán (FA), organización no gubernamental, dedicada a la atención integral, multiprofesional, de pacientes infectados por VIH, beneficiarios principalmente del Servicio de Salud Metropolitano Central y ubicada al interior del Hospital San Borja Arriarán. Desde esa fecha y hasta el 30 de agosto de 2009, se habían controlado en FA 3.728 pacientes.

La terapia anti-retroviral es compleja, no exenta de efectos adversos y altamente exigente de una buena adherencia. Ha ido evolucionando, aunque sus principios generales se mantienen: ya no se usan exactamente los mismos anti-retrovirales de un comienzo, hay nuevas familias, y se han desarrollado fármacos con mejor perfil de seguridad y eficacia. El momento de inicio de esta terapia también se ha modificado, tendiéndose a un inicio más precoz. No sólo se ha reducido la morbi-mortalidad sino que se han modificado su frecuencia, manifestaciones clínicas y momento de aparición de las clásicas complicaciones oportunistas. Se están describiendo las complicaciones a largo plazo de la enfermedad por VIH, especialmente las no asociadas a inmunodepresión, y las derivadas del tratamiento anti-retroviral. Por otra parte, la ahora larga sobrevida implica un envejecimiento de la población infectada y la eventual aparición de patologías crónicas asociadas a este proceso: patología cardiovascular, metabólica, neoplásica y degenerativa. Hay gran interés actual en estudiar las consecuencias de la infección crónica prolongada por VIH, así como del tratamiento crónico^{4,5}.

El objetivo de este estudio fue estudiar el perfil de los pacientes atendidos en la FA, que habían alcanzado una década en tri-terapia anti-retroviral, en los aspectos demográficos, clínicos y la evolución de éstos. Para lograrlo, se revisaron sus características basales (al inicio de la TAR₃), regímenes terapéuticos con los cuales se ha alcanzado una década de tratamiento, toxicidad del tratamiento,

respuesta inmune y virológica, así como estado de salud general luego de este período terapéutico.

Material y Método

Se revisó el historial clínico de pacientes atendidos en FA, que hubieran cumplido 10 años en TAR₃ ininterrumpida, con fecha máxima el 31 de octubre de 2009. Para esto se revisaron todas las historias clínicas, incluido tarjetero de entrega de terapia, de pacientes en control activo en esta institución, descartándose los pacientes en abandono, con controles o terapias irregulares o con fichas extraviadas. Se ingresaron todos los sujetos que hubieran tenido registrado en su ficha clínica una fecha de inicio de terapia tri-asociada del 12 de julio al 31 de octubre de 1999.

Se registraron los datos de identificación (código personal y único por paciente), demográficos y epidemiológicos descriptivos (edad, género, domicilio, ocupación, mecanismo de adquisición de la infección); etapa al inicio de terapia y actual (clasificación CDC 1993); esquemas terapéuticos recibidos con sus efectos clínico y de laboratorio, duración y eventuales motivos de cambios; reacciones adversas a fármacos; evolución virológica en base a carga viral (CV) e inmunológica (recuento de LCD4); complicaciones oportunistas y patologías no asociadas a inmunodepresión, pasadas y actuales. Se consideraron como datos basales (recuento de LCD4 y CV) a los tomados dentro de los seis meses previos al inicio de TAR₃, y como datos actuales los últimos tomados al 31 de octubre 2009. Se consideró *abandono* o *sin control* a pacientes que no retiraran terapia o no asistieran a control por más de seis y 12 meses, respectivamente. La información recogida se incorporó a una base de datos Excel, y se realizó un análisis descriptivo de los datos.

Las mediciones de LCD4 y CV fueron similares para todos los pacientes y realizadas en un mismo centro sin mayor variación en técnicas y de lugar de proceso; durante todo el período observado fueron por citometría de flujo y con técnica Nuclisens, respectivamente.

Resultados

Se identificaron 124 pacientes con 10 años en TAR₃, pero sólo se lograron analizar 121, excluyéndose por controles irregulares y abandono dos casos y uno por registro médico incompleto. De estos, 93 eran hombres (76,8%), con relación hombre: mujer de 3,3:1. El mecanismo de adquisición de la infección fue sexual en 95% de los pacientes, sin diferencias entre ambos sexos. El 82% (76/93) de los hombres eran homo/bisexuales. La mediana de edad al inicio de TAR₃ (basal) fue de 36 años



(rango, 20-69). Once (9%) referían nivel educacional básico (completo e incompleto) y 17 (14%) señalaban estudios universitarios. El diagnóstico de infección por VIH fue por sospecha clínica de infección oportunista en 45 pacientes (37,1%); en 38 casos (31,4%) en estado asintomático pero por presencia o sospecha de infección en la pareja. La mediana basal de recuento de LCD4 fue de 176 céls/mm³ (rango, 8- 1.224) y de CV de 60.078 copias/mL (rango, 1.100-7.900.000), respectivamente. Cuarenta y cuatro (36%) pacientes iniciaron TAR₃ en etapa de SIDA clínico y 72 (59,5%) tenían LCD4 bajo 200 céls/mm³. Las infecciones oportunistas, definitorias de SIDA ocurrieron, en 92%, dentro de los primeros 18 meses del inicio de la TARV₃. Entre estas destacaron: 14 neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, 14 candidiasis esofágica, 10 tuberculosis y 8 sarcoma de Kaposi.

De los pacientes incluidos, 45 (37,2%) habían recibido terapias anti-retrovirales consideradas *subóptimas* previamente, en forma de monoterapia (zidovudina en 9 casos) o biterapias (zidovudina más lamivudina en 34) con una mediana de duración de 16 meses (rango, 1-36). No se reportaron efectos adversos significativos a esas terapias (Tabla 1).

Los pacientes recibieron un promedio de 3,5 esquemas terapéuticos diferentes durante su década bajo TAR₃, con un rango entre uno (14 pacientes [11,5%]) y siete esquemas (3 pacientes [2,9%]). (Tabla 2). La duración promedio de cada esquema fue de 42 meses y una mediana de 36 meses, con un rango de 7 días a 125 meses. Entre los pacientes que mantenían su terapia inicial al cabo del período evaluado destacaban los regímenes con dos análogos de nucleótidos y un no nucleósido o un inhibidor de la proteasa. Los esquemas iniciales más frecuentes fueron zidovudina más lamivudina co-formulados más indinavir en 31,4%, nevirapina en 19% y efavirenz tan sólo dos casos. Se cambió la terapia inicial en 107/121 (89%). En total, los esquemas terapéuticos se cambiaron en 304 oportunidades. La principal causa de cambio de esquema de cualquiera de los regímenes usados fue la toxicidad en 108/304, siendo la principal de ellas alergia (25), luego dislipidemia (17) y lipodistrofia (15); y luego por el fracaso virológico, en 75/304 oportunidades (24,7%), simplificación de esquemas para mejorar adherencia en 51/304 (16,8%) (Tabla 3). El anti-retroviral más frecuentemente asociado a alergia fue nevirapina: 14 casos, seguida de indinavir en 4 casos. Sin embargo, en el primer cambio de esquema, las principales causas fueron fracaso virológico (26,3%), simplificación (23,6%), por inicio o fin de protocolos de investigación (16,3%) y por intolerancia a la terapia (10%).

Al cierre del estudio, el estado de los pacientes se caracterizaba por mediana de LCD4 de 602,5 céls/mm³ (17 a 1.788), con 11 pacientes (9%) con menos de 200 céls/mm³; CV indetectable (Nuclisens < de 80 copias/

Tabla 1. Características generales basales y actuales de la población estudiada. Fundación Arriarán, Santiago, 1999-2009

	Basal	Actual
Edad años (mediana)	36 (20-69 años)	46 (30-79 años)
Hombres	93	
Mujeres	28	
Hombres: Mujeres	3,32:1	
LCD4 céls/mm ³ (mediana)	176 (8-1224)	602
Carga viral copias/mL (mediana)	60.078 (1.100-7.900.000)	
Indetectable (< 80 copias/mL)	0/121 (0%)	103/121 (85,1%)
Mecanismo de contagio		
Sexual homosexual	56 (46,2%)	
Sexual heterosexual	42 (34,7%)	
Sexual bisexual	20 (16,5%)	
Drogas endovenosas	3 (2,4%)	
Patologías crónicas (73 ptes)		N
Hipertrigliceridemia	---	39
Dislipidemia mixta	---	9
Hipertensión arterial	---	6
Nefrolitiasis	---	6
Diabetes mellitus	---	5
Insuficiencia renal crónica	---	4
Depresión	---	2
Daño hepático crónico	---	2

Tabla 2. Número de esquemas de terapia anti-retroviral empleados durante los 10 años por los pacientes estudiados. Fundación Arriarán, Santiago, 1999-2009

	n	%
1 TAR	14	11,5
2 TAR	6	4,9
3 TAR	45	37,1
4 TAR	28	23,1
5 TAR	19	15,7
6 TAR	6	4,9
7 TAR	3	2,4
	121	

mL) en 103 pacientes (85,1%). De los 14 pacientes con CV detectable, la mediana era de 1.800 copias/mL y sólo dos pacientes presentaban etapa de SIDA clínico. Los esquemas de TAR₃ más empleados eran con dos análogos de nucleósidos y un análogo no nucleósidos con 61 pacientes (50,4%) y 46 (38%) con dos análogos de nucleósidos y un inhibidor de la proteasa, y destaca en cinco casos con un análogo de nucleósido y dos inhibidores de la proteasa. Los esquemas individuales actuales más frecuentemente en uso eran zidovudina y lamivudina co-formulados más nevirapina en 20 casos o efavirenz



Tabla 3. Motivos de cambios de régimen de terapia anti-retroviral tri-asociada. Fundación Arriarán, Santiago, 1999-2009

Motivos	n
Toxicidades	108
Alergia	28
Dislipidemias	17
Lipodistrofia	15
Anemia	6
Neuropatía	3
Acidosis láctica	5
Fracaso virológico	75
Simplificación	51
Fin de protocolo	33
Tolerancia	31
Administrativo	11
Nefrolitiasis	3
Co-infección con virus de hepatitis B	3
Embarazo	1
Otros	25

Tabla 4. Toxicidades presentadas durante la década en terapia anti-retroviral tri-asociada y efectos adversos en los pacientes estudiados. Fundación Arriarán, Santiago, 1999-2009

	n
Hipertrigliceridemia	28
Lipodistrofia	23
Intolerancia digestiva	15
Nefrolitiasis	9
Alergia a nevirapina	7
Dislipidemia	6
Neuropatía	5
Acidosis láctica	4
Anemia por zidovudina	3
Alergia a abacavir	2
Total	102

(19 casos), y los restantes esquemas poseían diversas combinaciones con abacavir, didanosina, lamivudina con efavirenz o nevirapina.

En la última evaluación destacaba que 73 pacientes (60,3%) presentaban co-morbilidades de tipo crónico, ya fuese no asociada a VIH (hipertensión arterial en 6, diabetes mellitus en 5, insuficiencia renal crónica en 4); asociadas al tratamiento (hipertrigliceridemia en 39, dislipidemias mixtas en 9 y lipodistrofia en 17, nefrolitiasis en

6); o secuelas de complicaciones oportunistas (emaciación en 4, amaurosis y diarrea crónica en 2 casos cada una). No se observaron casos de eventos coronarios (infarto al miocardio, angina estable o inestable) o cerebrovasculares en esta serie.

Discusión

El objetivo de este trabajo era caracterizar la población que ha sobrevivido por largo tiempo, tanto a la infección por VIH como a su tratamiento, sus características iniciales y las condiciones en que han llegado a una década de tratamiento. El perfil epidemiológico de estos 121 pacientes, de un total de 3.728 atendidos en FA al 2010, es acorde al de los de la Cohorte Chilena de SIDA y a las estadísticas nacionales^{1,2}, con una leve menor proporción de hombres. Destaca que un significativo número de pacientes que reportan estudios medios universitarios o técnicos, lo cual habla de un relativo buen nivel educacional, elemento que podría influir en una mejor comprensión de la enfermedad y terapia, mejorando la adherencia.

Una proporción de estos pacientes (37,2%) reportaba el antecedente de terapia anti-retroviral previa, subóptima en todos para los estándares actuales. Esta situación, forzada por la realidad de la época de cobertura y calidad insuficiente del acceso a terapia, no parece haber influido en forma particularmente negativa en esta población seleccionada como ha sido reportada en otras series^{5,6}.

La población de este estudio, si bien con enfermedad avanzada en la mayoría, reportaba menos proporción de etapa SIDA que la Cohorte Chilena de SIDA de 5.116 paciente: 36 vs 45,6%, y mejor estado inmunológico (mediana de LCD4 de 176 vs 102 céls/mL) lo que en ese mismo estudio eran factores de mejor supervivencia³. La leve mayor proporción de mujeres que en la cohorte mencionada probablemente no influyó dado que la mortalidad no variaba por género³.

Desde el año 2001 se está entregando TAR₃ en el sistema público en base a un programa de acceso ampliado a terapia. Esto ha llevado a una marcada mejoría en la supervivencia de los pacientes con infección por VIH, tanto en el centro del estudio como en la población infectada a lo largo del país, donde se ha reportado supervivencia a cinco años de aproximadamente 90%¹⁻³. Este porcentaje es mayor al asociado a varias patologías crónicas prevalentes en el país, como son: cardiopatía coronaria, eventos cerebrovasculares, diabetes mellitus, varias neoplasias, etc⁶. Todo esto, con una calidad de vida relativamente buena, ya que la supervivencia libre de SIDA en esta cohorte nacional llega a 70% a cinco años^{1,2}.

Varios estudios han señalado que pacientes tratados, con recuperación inmune no necesariamente completa (i.e CD4 > 400 céls/mm³) y con supresión de la replicación



viral tienen sobrevida similar a la población general de igual edad^{4,7} por lo que la sobrevida a largo plazo, aún mucho mayor que los 10 años del presente estudio, será rutinaria a corto plazo. Frente a ello, los estudios que evalúen las condiciones bajo las cuales se produce esta mayor sobrevida, la aparición de co-morbilidades dadas por hábitos y conductas (i.e. tabaquismo, uso de drogas recreacionales, enfermedades de transmisión sexual, etc.), co-morbilidades crónicas asociadas al envejecimiento y efectos adversos a largo plazo de la terapia anti-retroviral, adquieren gran importancia. El estudio realizado fue iniciado en una etapa en que los pacientes ingresaban en fases más avanzadas al tratamiento, había menos medicamentos e incluso se usaron algunos actualmente obsoletos, sumado a una menor capacidad de monitoreo del tratamiento. Aún así, nos parece que es una aproximación para la evaluación de los problemas mencionados. Es posible que en 10 años más haya cambios sustanciales en cuanto al momento de inicio de la terapia anti-retroviral, fármacos y monitoreo en uso, con lo que la sobrevida se anticipa mayor aún, pero los temas relevantes se mantendrán. Destaca en nuestro estudio, y es ratificado en los resultados de la cohorte nacional, que la mayoría de los pacientes requiere cambios de su terapia, principalmente por toxicidad y, en mucho menor grado, por fracaso virológico. Este ha sido el caso de esta población en que sólo 11,5% de los pacientes logró llegar a una década de terapia con el mismo esquema original y el promedio de terapias para alcanzarlo fue de 3,5 regímenes terapéuticos diferentes, con duración promedio en cada uno de 3,5 años. Entre los efectos adversos como causa de cambio de terapia destacaron la alergia y las dislipidemias; estas últimas son importantes pues su incidencia se mantiene similar a pesar de nuevos medicamentos. Las consecuencias cardiovasculares de la tri-terapia han sido destacadas en muchas series^{5,7,8} aunque no pudieron ser evaluadas sistemáticamente en esta población. Otro efecto adverso frecuentemente descrito en este grupo fue la lipodistrofia, especialmente la atrofia del tejido graso de la cara y las extremidades. Si bien este efecto se puede reducir actualmente, los anti-retrovirales disponibles hace una década la inducían muy frecuentemente y lo que se observó en ello fueron sus secuelas, ya que en la práctica son irreversibles. Pero debe tenerse en cuenta aspectos históricos en los motivos iniciales de cambios de esquemas, pues si se evalúa las fundamentaciones del primer cambio, aparecen motivos como la simplificación y los protocolos de investigación, los cuales en aquel entonces, a falta de la variedad de anti-retrovirales y de su seguridad y tolerancia, hizo que las razones de tolerancia, accesibilidad y simplificación tomaran una gran significancia.

Es interesante destacar que esta población tuvo relativamente pocas complicaciones oportunistas clásicamente

asociadas a la infección por VIH durante el seguimiento y que la mayoría de éstas fueron vistas en los primeros 18 meses de iniciada su terapia, luego de lo cual la recuperación inmune obtenida previno este tipo de complicaciones. Los efectos adversos a la TAR₃ y las patologías crónicas no oportunistas primaron posteriormente, lo que demostraría la hipótesis que la infección por VIH en TAR₃ se ha transformado en una enfermedad crónica y que, con un tratamiento bien llevado y un control adecuado, los riesgos de complicaciones o infecciones oportunistas son bajas. Este no fue un estudio que evaluara eficacia y seguridad de la terapia en forma global sino la caracterización de una población seleccionada que había sobrevivido por largo tiempo a la infección y alcanzaba un tiempo prolongado, aún inhabitual, de tratamiento. En ese sentido, los autores quieren dejar en claro que su población no representa la población adulta infectada por VIH en general ni la que actualmente está en tratamiento. Es también destacable que los hombres llegaron al plazo estudiado con mejor recuento de CD4 que las mujeres (426 vs 381 céls/mm³) y ese aspecto podría representar una tendencia general.

La baja incidencia de infecciones oportunistas no significó ausencia de patologías ya que los pacientes que alcanzaron este largo período bajo tratamiento tenían frecuentemente co-morbilidades, tanto por efectos adversos poco reversibles de la terapia, como patologías crónicas que se ven con el envejecimiento. Primaron las alteraciones de la composición corporal, claramente secundarias a la terapia, las dislipidemias, donde el envejecimiento, la predisposición genética, los estilos de vida, pero también la terapia anti-retroviral, juegan un rol importante⁹⁻¹¹.

Hipertensión arterial, diabetes mellitus, daño hepático y renal crónico así como depresión fueron frecuentes y en tasas mayores que las de la población general⁶. Esto ya ha sido visto en otras series en donde se ha resaltado que la letalidad observada actualmente, aunque baja, es más por este tipo de patología y cánceres no relacionados a inmunodepresión que las patologías infecciosas o tumorales oportunistas⁵. Sin lugar a dudas, el riesgo aumentado de estas patologías crónicas debe hacer plantear adicionalmente a la meta de indetectabilidad viral y recuperación inmune programas de fomento a vida saludable y manejo preventivo terapéutico de complicaciones con alto riesgo de eventos cardiovasculares, degenerativos como los asociados a diabetes mellitus, y daño hepático o renal. Es también necesario tener en cuenta las toxicidades a largo plazo de los anti-retrovirales disponibles y no pensar en metas circunscritas a los parámetros inmunológico y virológico.

Estos datos muestran que con los esquemas actuales de TAR₃, su mayor acceso universal, con los medios de control y seguimiento adecuado, la meta de los 10 años de sobrevida es una realidad plausible y concreta, derribando el mito de la gran letalidad de la infección



por el VIH; situación verdadera hace una década o más cuando existían pocas medicamentos y muy tóxicos, en presentaciones poco amistosas, y con un conocimiento de estas terapias mucho más limitado.

Este trabajo adolece de la limitación que es tan sólo un trabajo descriptivo de una población reducida en un lugar muy preciso y especial, pero creemos que podría ser proyectado a otros centros o poblaciones en estudio. También es una limitación la sobrerepresentación femenina, lo cual pudo influir en el análisis estadístico. Creemos que aún falta medir el componente subjetivo de la calidad de vida de esta población, un área de gran importancia analizar en cualquier patología crónica. En la medida que más y más pacientes entren en esta fase de terapia prolongada se alcanzará una población lo suficientemente numerosa para realizar estudios más detallados y significativos en estas áreas. Este estudio es un paso inicial para alcanzar esa meta donde además se pueda determinar los factores relevantes asociados a larga sobrevida bajo tratamiento.

Esperamos que el presente trabajo sirva para cambiar estas percepciones del pasado, mostrando que con las actuales herramientas terapéuticas y de control, en un país aún con limitaciones de recursos como Chile, y en el marco de los sistemas públicos de salud, el lograr las metas descritas en países desarrollados es posible y debe constituir una meta cotidiana.

Cumplir una década en terapia anti-retroviral moderna combinada ya está siendo una realidad. Esto rara vez se logra con la primera terapia, aunque esquemas contemporáneos más efectivos y seguros pueden hacer esto posible a futuro. Los principales obstáculos para lograr mantención prolongada de un solo esquema terapéutico son los efectos adversos y el fracaso virológico. A pesar de las dificultades terapéuticas, estos pacientes pueden alcanzar sobrevida a largo plazo con buen control virológico, recuperación inmune y control de las complicaciones oportunistas asociadas a la infección por VIH pero con frecuente co-morbilidad de patologías generales y secuelas de la terapia anti-retroviral. El presente arsenal terapéutico antiretroviral permite aspirar a lograr esta meta de largo plazo en la mayoría de los pacientes.

Resumen

La introducción de la triterapia anti-retroviral de alta efectividad (TAR₃) ha llevado a un significativo aumento en la sobrevida de los pacientes infectados por virus de inmunodeficiencia humana. En 1999 se inició en el sistema público de salud chileno, incluida la Fundación Arriarán (FA) el acceso progresivo a TAR₃, que alcanzó cobertura completa desde 2003. En FA al 31 de octubre de 2009 se compatibilizaban 124 pacientes (pts) que habían alcanza-

do 10 años de TAR₃ ininterrumpida. *Objetivo:* Describir y analizar el perfil de los pts, sus terapias y la evolución clínica durante el período de 10 años de TAR₃. *Material y Método:* estudio descriptivo y retrospectivo. Se revisaron las fichas de los pts que alcanzaron 10 años de TAR₃ en FA. Se registraron datos demográficos, clínicos y clasificación por etapas, co-morbilidades y complicaciones al inicio de tratamiento. Se analizaron los esquemas terapéuticos recibidos, toxicidades y desenlaces virológicos e inmunológicos, así como la frecuencia y razones de cambio de terapias, las complicaciones oportunistas y no oportunistas durante esta evolución y el último estado clínico y de laboratorio conocido. Se empleó una base de datos en base al programa Excel. *Resultados:* se lograron analizar 121/124 pts, 76,8% hombres, relación hombre:mujer 3,3:1. Mediana basal: edad, 36 años (20-69); recuento de linfocitos CD4 de 176 céls/mm³ (8-1.224), con 65,3% < de 200 céls/mm³; carga viral (CV): 60.078 copias/ml (1.100 -7.900.000); 44/121 (36,3%) en etapa SIDA clínica inicial. Los pacientes recibieron un promedio de 3,5 esquemas de terapias durante el decenio (rango, 1 [14 pts, 11,5 %] a 7 [3 pts, 2,4 %]), con duración promedio de 42 meses en cada uno y una mediana de 36. TAR₃ inicial con dos análogos nucleosídicos (ITRN) fue lo más frecuente, con un inhibidor de la proteasa (IP) en 51,2% o con ITR no nucleosídico (ITRnN) en 38,8%. Las reacciones adversas fueron el principal motivo de cambio de esquemas (24,7%), seguido de fracaso virológico (24,2%) y simplificación terapéutica (16,6%). En su última evaluación y con ≥ 10 años de TAR₃ la mediana de linfocitos CD4 era de 602 céls/mm³; había 11 pts (9 %) con CD4 < 200/mm³; 85,2% estaba con CV indetectable (< 80 copias/mL), 14 (14,8%) con detectabilidad viral, y éstos con una mediana de 1.800 copias/mL. Sólo 2 pts (1,7%) estaban en etapa clínica de SIDA. El esquema de TAR₃ actual más frecuente era de dos ITRN más un ITRnN, en 61 pts (50,4%) y luego dos ITRN más un IP en 46 (38%). En 72 pts (60,3%) se pesquisaron co-morbilidades crónicas: dislipidemias, hipertensión arterial, diabetes mellitus y/o insuficiencia renal; 17 pts (14%) presentaban lipodistrofia clínica secundaria a TAR₃. *Conclusión:* Alcanzar una década de TAR₃ ya está siendo una realidad y a corto plazo será rutinario. Esto rara vez se logra con la primera terapia, aunque esquemas contemporáneos más efectivos y seguros pueden hacerlo posible a futuro. Los principales obstáculos para lograr mantención prolongada de un solo esquema terapéutico son los efectos adversos y el fracaso virológico. A pesar de las dificultades terapéuticas estos pts pueden alcanzar sobrevida a largo plazo con buen control virológico, recuperación inmune y control de las complicaciones oportunistas asociadas a la infección por VIH. Destaca la alta frecuencia de co-morbilidades crónicas no oportunistas y secuelas de la terapia anti-retroviral.



Referencias bibliográficas

- 1.- Dpto. de Epidemiología- DIPLAS-MINSAL” Encuesta Nacional de Salud. Chile 2010.
- 2.- Vásquez P, Wolff M, Beltrán C, Lasso M for the ChiAC group The Chilean AIDS Cohort (ChiAC), an instrument to evaluate the expanded access program to antiretroviral therapy in Chile. Presentado en 15th ISHEAD, Toulon. 2008.
- 3.- Wolff M, Cortéz C, Shepherd B E, Beltrán C J; for the Chilean AIDS Cohort Study Group Long term outcomes of a national expanded access program to antiretroviral therapy: The Chilean AIDS Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55 (3): 368-74.
- 4.- Kaufmann G R, Khanna N, Weber R, Perrin L, Furrer H, Cavassini M, et al, on behalf of the Swiss HIV Cohort Study. Long-term virological response to multiple sequential regimens of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Antiviral Ther* 2004; 9: 263-74.
- 5.- Greenbaum A H, Wilson L E, Keruly J C, Moore R D, Gebo K A. Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* 2008; 22 (17): 2331-9.
- 6.- División de Planificación Sanitaria, Segunda Encuesta de Calidad de Vida y Salud, 2006, MINSAL.
- 7.- Benzie A, Bansi L, Sabin C, Portsmouth S, Hill T, Johnson M, et al on behalf of the United Kingdom Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study . Increased duration of viral suppression is associated with lower viral rebound rates in patients with previous treatment failures. *AIDS* 2007; 21 (11): 1423-30.
- 8.- Protopopescu C, Marcellin F, Spire B. Health-related quality of life in HIV-1-infected patients on HAART: a five-years longitudinal analysis accounting for dropout in the APROCO-COPILOTE cohort (ANRS CO-8). *Qual Life Res* 2007; 16: 577-91.
- 9.- Nash D, Kaytal M, Brinkhof MW, Keiser O, May M, Hughes R, et al. Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries: a collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2010; 22 (17): 2291-301.
- 10.- Daar E. Potency and durability of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 Supl 2: S111-7.
- 11.- Obrien M, Clark R, Besch C. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 (4): 407-14.