

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Factores asociados a durabilidad de los tratamientos  
antirretrovirales en personas viviendo con VIH en  
Cuernavaca, Morelos**

**Alumna. Adriana Berenice García Serrato.**

**Director de tesis. Mtro. Atanacio Valencia Mendoza**

**Asesores:**

**-Mtro. Sergio Bautista Arredondo**

**-Dr. Jesús Oaxaca Navarro.**

**-Mtra. Yanink Caro Vega**

## Índice

<b>1.- Resumen .....</b>	<b>3</b>
<b>2.- Introducción.....</b>	<b>9</b>
<b>3.-Objetivo general.....</b>	<b>13</b>
<b>-Objetivos específicos.....</b>	<b>14</b>
<b>4.- Metodología.....</b>	<b>14</b>
<b>- Criterios de inclusión y exclusión.....</b>	<b>15</b>
<b>-Variables.....</b>	<b>16</b>
<b>5.- Análisis de datos.....</b>	<b>18</b>
<b>- Estadísticas descriptivas.....</b>	<b>18</b>
<b>- Análisis de sobrevida.....</b>	<b>19</b>
<b>6.- Resultados .....</b>	<b>19</b>
<b>7.- Discusión.....</b>	<b>28</b>
<b>8.- Bibliografía.....</b>	<b>31</b>

## **Resumen**

**Introducción-** En México la infección por el virus del VIH/SIDA ha sido un fenómeno muy dinámico y cambiante en los últimos 20 años, hay una prevalencia relativamente baja y concentrada en ciertos grupos de población. Después del acceso universal al tratamiento antirretroviral la supervivencia de los pacientes infectados con este virus ha aumentado considerablemente. Sin embargo, aún persisten retos importantes para el uso óptimo de los medicamentos antirretrovirales, que permita obtener todo su beneficio clínico.

Este estudio fue hecho para conocer la duración de los tratamientos antirretrovirales en una población específica en México y poder identificar las causas más importantes de cambio de esquemas de tratamiento antirretroviral. Prolongar la durabilidad de los regímenes antirretrovirales es un elemento clave para el éxito terapéutico de largo plazo en el manejo de pacientes con VIH. Debido a que los regímenes sucesivos (2ª y 3ª línea de tratamiento) exhiben menor durabilidad y a que son más costosos, la optimización de la durabilidad del primer régimen (primera línea) es uno de los elementos clave para lograr mayores beneficios de la TARAA y, al mismo tiempo, mayor eficiencia en el uso de los recursos.

**Objetivo General-** Estimar la media y la mediana así como las curvas de durabilidad de los distintos regímenes antirretrovirales en Morelos y los factores que la explican. En este estudio se identificaron los factores individuales (clínicos o no clínicos) y de la terapia ARV asociados a la durabilidad de los tratamientos antirretrovirales en pacientes en el estado de Morelos, México, con el fin de proveer de información valiosa para el diseño de estrategias efectivas para la optimización de los beneficios de las terapias ARVs.

**Objetivos específicos-**

- Estimar la media, mediana y curvas de durabilidad de los distintos esquemas de tratamiento ARV y probar mediante pruebas de hipótesis sus diferencias estadísticas
- Investigar los factores asociados a la durabilidad de los tratamientos antirretrovirales bajo los diferentes regímenes.
- Con base en los resultados, se emitirán conclusiones y recomendaciones en materia de política de atención a pacientes con VIH.

**Metodología-**Se realizó un análisis y revisión de los expedientes de los pacientes con VIH que se atienden en la UNEME CAPASITS, la cual pertenece a los servicios de salud del estado de Morelos. También se incluyeron los pacientes atendidos en la clínica de VIH del Hospital General Regional (HGR) "Ignacio García Téllez" del Instituto Mexicano del Seguro

Social (IMSS), conformando un total de 750 pacientes como potenciales sujetos de este estudio.

**Análisis de datos-** Se realizaron estadísticas descriptivas para cada una de las variables. Para la variable de duración de terapia se presentaron tanto las medias como las medianas para cada régimen de tratamiento. Se hicieron pruebas de hipótesis de diferencias de medias y medianas de duración entre regímenes (1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> línea). Posteriormente se ajustó una regresión de Cox para investigar los factores que determinan la durabilidad de los diferentes regímenes de tratamiento.

**RESULTADOS-** De 736 pacientes incluidos en el estudio, 656 (89.1%) tienen información de inicio de tratamiento y fueron incluidos en el análisis. El tiempo de seguimiento promedio de los pacientes fue de 52.45 meses (DE: 40.23), con una mediana de 42.25 meses (RIC: 21-77). Los pacientes tuvieron un promedio de 10.8 visitas al año (DE: 11.76) y transcurrieron 166 días en promedio (DE: 423.3) desde su ingreso para iniciar tratamiento antirretroviral. Los pacientes presentan una carga viral promedio de 226,486 copias de RNA (DE: 288,184) y una cuenta promedio de CD4 de 193.4 cel/mm<sup>3</sup> (DE: 187.5). El 75% de los pacientes ingresan con menos de 350 células de CD4. El 77% de la cohorte analizada está compuesta por hombres y 59% de ellos son HSH. 56% de la cohorte se autodefine como heterosexual, la edad promedio al ingreso es 36.6 años (DE: 10.8), 47% tiene un nivel educativo máximo de secundaria, 52% manifiesta conductas de tabaquismo, 53% de

alcoholismo y 7.5% de consumo de drogas, 19 % recibieron el taller de adherencia y 47% asistieron a psicología.

### **Durabilidad del tratamiento:**

El 49% de los pacientes iniciaron tratamiento con un esquema basado en IP, 42 % con un esquema con NNRTI y 9% con otro tipo de esquema. De los 656 pacientes incluidos, 340 (52%) no han tenido ningún tipo de cambio de tratamiento ARV, de ellos 87 (25%) asistieron al taller de adherencia. De los 316 que han tenido al menos un cambio en su esquema, 36 (11.4%) asistieron al taller de adherencia.

Bajo la definición de cambio de esquema adoptada, 214(32.6%) pacientes presentaron al menos un cambio de esquema. 137(64%) de los pacientes con cambio de esquema registrado, se encuentran en segundo esquema, 54(25.2%) en tercer esquema y 23(10.8%) al menos en cuarto esquema (Tabla 2).

En promedio, los pacientes tardan alrededor de 3 años (DE: 2.1) para presentar su primer cambio de esquema por falla, con un mínimo de 22 días y un máximo de 10 años y nueve meses para el cambio de esquema. El 25% de los pacientes con cambio de esquema, tuvo su primer cambio durante el primer año de tratamiento, la mitad de estos tuvo su primer cambio de esquema antirretroviral dentro de los primeros 2 años transcurridos desde que iniciaron tratamiento ARV y el 75% antes de los 4 años. Se realizaron 77 cambios de segundo a

tercer esquema, los cuales ocurrieron entre los 34 días y los 7 años 8 meses después de haber iniciado su segundo esquema. Ocurrieron 23 cambios de tercer a cuarto esquema en un periodo de tiempo de 25 a 224 días, desde el inicio del tercer esquema de tratamiento. El 49% de los pacientes iniciaron tratamiento con un esquema basado en IP, 42 % con un esquema con NNRTI y 9% con otro tipo de esquema. De los 656 pacientes incluidos, 340 (52%) no han tenido ningún tipo de cambio de tratamiento ARV, de ellos 87 (25%) asistieron al taller de adherencia. De los 316 que han tenido al menos un cambio en su esquema, 36 (11.4%) asistieron al taller de adherencia. Bajo la definición de cambio de esquema adoptada, 214 (32.6%) pacientes presentaron al menos un cambio de esquema. 137(64%) de los pacientes con cambio de esquema registrado se encuentran en segundo esquema, 54(25.2%) en tercer esquema y 23(10.8%) al menos en cuarto esquema

**Discusión-**En México se desconoce la duración del tratamiento antirretroviral y los principales factores que determinan el cambio de esquema de los pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral. Las limitaciones de este estudio fueron que los pacientes no se reclutaron en un solo tiempo sino que al ser un estudio retrospectivo la situación del tratamiento antirretroviral en el país ha cambiado y ha evolucionado con la entrada de nuevos fármacos y también es muy importante diferenciar la era pre-TARAA y post-TARRA.

En general, los resultados indican una durabilidad promedio de casi 3 años, que parece indicar la existencia de un buen apego en el estado de Morelos, los factores que explican esta mayor durabilidad se engloban al final en que se realice el diagnóstico de manera temprana y que lleguen en fase temprana de la infección y de que tanto se involucren en su padecimiento y para eso se debe de reforzar cada vez más en el sistema de salud el apego y adherencia medido en este estudio como asistencia a psicología y a los talleres de adherencia.

## INTRODUCCION

En el 2006, El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH (ONUSIDA) estimó que existían 39.5 millones de personas viviendo con el VIH, que se presentarían 4.3 millones de nuevas infecciones y que 2.9 millones de personas morirían por esta causa en dicho año. Para el año 2006, las estimaciones presentadas para América Latina corresponden a 140,000 nuevas infecciones, para conformar un total aproximado de 1.7 millones de personas viviendo con VIH, cifras que colocan a la región de Latinoamérica y el Caribe como la segunda región más afectada por el VIH en el mundo.

México tiene una prevalencia de VIH relativamente baja. Desde 1983 hasta noviembre de 2007 el Registro Nacional de Casos de SIDA ha contabilizado en forma acumulada 115 651 casos de SIDA.<sup>i</sup> Según datos de la Encuesta Nacional de Salud del año 2000, la prevalencia de VIH en población de mayores de 20 años de edad fue de 0.25% (IC al 95%: 0.14-0.45).<sup>ii</sup> Hacia fines del año 2001 se estimó la existencia de alrededor de 150 000 personas infectadas con VIH viviendo en México.<sup>iii</sup>

Gracias al surgimiento de la Terapia Antirretroviral Altamente activa (TARAA), en los últimos años vivir con VIH ha pasado de ser una condición fatal a una condición médica crónica para la mayoría de los pacientes con acceso a tratamiento. Numerosos estudios clínicos en diversos países han demostrado que la TARAA prolonga la vida y mejora la calidad de vida de las personas viviendo con VIH de una manera muy significativa.<sup>iv-xviii</sup>

La terapia antirretroviral se inicia cuando el paciente tiene un conteo de CD4 menor o igual a 350 o bien presenta alguna enfermedad asociada al complejo relacionado con SIDA, como síndrome de desgaste, síndrome anémico, síndrome diarreico, candidiasis oro faríngea, etc. En México se inicia tomando en cuenta diversos parámetros tanto clínicos como de laboratorio, principalmente el conteo de linfocitos CD4 y la cantidad de Carga Viral. Se señala además que es deseable que la terapia se inicie antes de la presencia de enfermedades definatorias de SIDA o infecciones oportunistas. Los principales objetivos de la TARAA son:

- Disminuir la carga viral a niveles de indetectabilidad (<39 copias de virus)
- Incrementar el conteo de linfocitos T que favorecen la adecuada respuesta inmune contra infecciones oportunistas
- Como consecuencia de los dos anteriores, disminuir el riesgo de adquirir enfermedades oportunistas
- Y en última instancia, elevar la esperanza y calidad de vida de las personas viviendo con VIH.

Típicamente el tratamiento consiste en tres fármacos antirretrovirales, los cuales actúan en diferentes fases del proceso de replicación viral para contener la reproducción del virus.

La primera droga conocida fue la Zidovudina (AZT), inicialmente ésta fue prescrita como mono terapia y dio excelentes resultados en los pacientes, en cuanto a la mejora del sistema inmune y el descenso en la mortalidad. A partir de 1995 se introducen dos nuevos medicamentos (inhibidores de proteasa). En los últimos 5 años se han introducido nuevos fármacos que actúan en diferentes blancos, tales como inhibidores de la fusión, inhibidores de la integrasa, inhibidores de los receptores CCR5, entre otros lo cual ha dado como resultado inmediato la mejoría de la calidad de vida y de la expectativa de vida de los pacientes.<sup>xix</sup>

Los regímenes de tratamiento más potentes disponibles, paradójicamente son los más complejos y demandantes tanto para los pacientes como para sus redes de apoyo.

Si bien es cierto, la combinación de terapias ARV tiene un enorme potencial para retrasar el avance de la enfermedad y la muerte, también implica desarrollar estrategias de adherencia y de manejo clínico que permitan incorporar de la mejor manera posible los medicamentos a la cotidianidad del paciente y su entorno social.

A pesar de estos progresos en la medicina y a pesar de que el gobierno mexicano se comprometió desde el 2001 a proporcionar TARAA a todos los pacientes viviendo con VIH que lo necesiten, existen aún retos muy importantes para lograr el máximo beneficio en calidad y esperanza de vida que de la TARAA se puede obtener. En otras palabras, aunque

actualmente el espectro de antirretrovirales disponibles es amplio, este debe ser utilizado de una manera tal que se maximice su vida terapéutica útil tomando en cuenta el reto que impone la aparición de toxicidad y resistencia, fenómenos que son influidos por una gama amplia de factores como la adherencia, los criterios clínicos de inicio de terapia, los criterios de cambio de terapia, entre otros factores.

Queda claro entonces que prologar la durabilidad de los regímenes antirretrovirales es un elemento clave para el éxito terapéutico de largo plazo en el manejo de pacientes con VIH. Debido a que los regímenes sucesivos (2ª y 3ª línea de tratamiento) exhiben menor durabilidad y a que son más costosos, la optimización de la durabilidad del primer régimen (primera línea) es uno de los elementos clave para lograr mayores beneficios de la TARAA y, al mismo tiempo, mayor eficiencia en el uso de los recursos.

La finalidad de este estudio es identificar los factores asociados a la variabilidad de duración del tratamiento antirretroviral e investigar la durabilidad de los distintos regímenes de tratamiento antirretroviral (1ª, 2ª y 3ª línea) La identificación de los factores asociados a la durabilidad de los regímenes antirretrovirales permitirá identificar áreas de oportunidad para el diseño de estrategias para la optimización de los beneficios terapéuticos de la TARAA en términos de esperanza y calidad de vida.

Aunque existen varios estudios que aportan información sobre la durabilidad del tratamiento antirretroviral y sus factores asociados,<sup>xx-xxvii</sup> la gran mayoría sólo lo hacen para el primer esquema utilizado. Además, estos estudios han sido realizados en contextos epidemiológicos, culturales, así como de acceso y disponibilidad de recursos para la atención diferentes a los de México.

La población estudiada en cada estudio varía de 344 pacientes a 1866 pacientes. Los resultados principales arrojan 1.8 regímenes en promedio por paciente. Se encontraron valores medianos de duración significativamente diferentes entre esquemas. Las medianas de duración oscilan de los 6.7 meses a 19 meses. Se encontró que la duración del tratamiento es menor en esquemas posteriores. Los principales motivos para el cambio o suspensión de los esquemas fueron intolerancia en el 51% de los casos, seguido de creencias de los pacientes con el 15.4% y decisión del médico en el 14.8%. Se encontró que el 75% de los pacientes tenía un tratamiento con un inhibidor de la proteasa.<sup>xxii</sup>

En México no existen estudios que analicen la durabilidad de los tratamientos antirretrovirales ni sus factores relacionados.

### **Objetivo General**

Estimar la media y la mediana así como las curvas de durabilidad de los distintos regímenes antirretrovirales en Morelos y sus factores asociados. En este estudio se

identificaron los factores individuales (clínicos o no clínicos) y de la terapia ARV vigente asociados a la durabilidad de los tratamientos antirretrovirales en pacientes en Morelos, México, con el fin de proveer de información valiosa para el diseño de estrategias efectivas para la optimización de los beneficios de las terapias ARVs.

### **Objetivos específicos**

- Estimar la media, mediana y curvas de durabilidad de los distintos esquemas de tratamiento ARV y probar mediante pruebas de hipótesis sus diferencias estadísticas
- Investigar los factores asociados a la durabilidad de los tratamientos antirretrovirales bajo los diferentes regímenes.
- Con base en los resultados, se emitirán conclusiones y recomendaciones en materia de política de atención a pacientes con VIH.

## **METODOLOGÍA**

### **Sitios**

Se recolectó información a partir de los expedientes clínicos de dos centros de atención a pacientes con VIH en Cuernavaca, Morelos, México. Uno de los centros es la clínica de retrovirus en el Hospital Regional Número 1 Ignacio García Téllez del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que brinda atención

a los pacientes con VIH con derechohabiencia a los servicios médicos del IMSS en Cuernavaca. El segundo centro es el CAPASITS, el cual brinda atención a pacientes sin derechohabiencia a la seguridad social y a los pacientes con derechohabiencia al Seguro Popular de Salud (SPS) de la misma ciudad.

Se recolectó información de expedientes clínicos desde enero de 1991 a enero de 2009 para el caso del centro de atención de IMSS, mientras que para el CAPASITS esta información se recolectará sobre el período de enero de 1992 a enero de 2009. En los períodos así definidos para dichos sitios, existe información en expedientes de 350 pacientes en el centro de atención del IMSS y de 400 en el centro de atención del CAPASITS, conformando un total de 750 pacientes como potenciales sujetos de este estudio.

### **Criterios de inclusión y exclusión de los sujetos de estudio**

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes viviendo con VIH cuyo primer contacto con los servicios de salud haya tenido lugar en el período de enero de 1991 a enero del 2009 para el caso del IMSS y de enero de 1992 a enero de 2009 para el caso del CAPASITS.

- Expedientes de pacientes bajo tratamiento ARV en el CAPASITS Cuernavaca o en la clínica de retrovirus del IMSS anteriormente mencionada.
- Pacientes a partir de los 18 años de edad

#### Criterios de exclusión:

- Expedientes con historial incompleto que impida saber su fecha de inicio de tratamiento ARV o esquemas de tratamiento previo
- Pacientes privados de su libertad
- Pacientes con algún tipo de demencia
- Pacientes que hayan presentado embarazo después de haber entrado en contacto con alguno de los sitios de estudio
- Pacientes que viven en la calle o albergue

#### **Variables**

Se construyó una base de datos panel que incluye variables fijas y variables cambiando en el tiempo. Para estas últimas se capturó la fecha de ocurrencia del evento que representan. Las variables son:

Sociodemográficas: Edad, sexo, escolaridad, lugar de residencia, estado civil, ocupación

Clínicas: Historial de fase clínica (SIDA o sólo seropositivo), historial de infecciones oportunistas, distinguiendo por tipo; historial de mediciones de carga viral y conteo de linfocitos CD4. Como CD4 de ingreso, se tomó la primera cuenta de CD4 en un

periodo de 180 días antes del ingreso hasta 60 días después. La carga viral al ingreso es la primera cuenta de CV disponible alrededor del ingreso y anterior al inicio de tratamiento. Historial de pruebas de genotipo y sus respectivos resultados sobre mutaciones.

Falla: Se consideran fallas de tipo virológico, inmunológico y/o terapéutico. Se define falla virológica a la incapacidad de tener menos de 39 copias después de 24 a 48 semanas de tratamiento Antirretroviral. Se denomina falla terapéutica, a la evidencia de progresión de la enfermedad basada en cualquiera de los siguientes parámetros virológicos, inmunológicos y/o clínicos:

- Carga viral detectable después de 6 meses de tratamiento.

Los siguientes son criterios de falla inmunológica, se debe contar con al menos dos mediciones de las cifras absolutas y/o porcentajes de linfocitos T CD4+ con diferencia de por lo menos una semana:

- Cambio en la clasificación inmunológica, como la progresión a una categoría de mayor deterioro inmunológico. ( Ej.: Categoría 1 a 2 o de 2 a 3)
- Descenso rápido y substancial en el número absoluto de células CD4+ en menos de 6 meses ( Ej.; descenso de > 30% como de 1000 a 700 cel/ul).
- La progresión de una categoría clínica a otra o el desarrollo de una infección oportunista dentro de los primeros tres

meses de tratamiento antirretroviral no debe considerarse criterio de falla clínica.

De tratamiento: Fecha de contacto con el centro de atención, fecha de diagnóstico, historial de asistencia a consultas de seguimiento programadas, historial de tipo de composición de los esquemas utilizados por el paciente, distinguiendo por clase ARV, historial de motivos de cambio de esquema, historial de abandono de tratamiento, historial de médicos tratantes, historial de efectos adversos por terapia ARV.

De comportamiento y preferencias: Historial de adicciones: hábito tabáquico, consumo de alcohol y/o consumo de drogas ilegales. Preferencia sexual, historial de asistencia a talleres de adherencia, historial de solicitudes de servicios del área de psicología

## **Análisis de datos**

### **Estadísticas descriptivas**

Se realizaron estadísticas descriptivas para cada una de las variables anteriormente mencionadas. Para la variable de duración de terapia se presentaron tanto las medias como las medianas para cada régimen de tratamiento. Se hicieron pruebas de hipótesis de diferencias de medias y medianas de duración entre regímenes (1ª, 2ª y 3ª línea). Para las variables continuas se presentarán tanto los valores promedio como la desviación estándar, mientras que para las variables categóricas se presentaron las proporciones.

## **Análisis de sobrevida**

Se usaron métodos no paramétricos para evaluar la durabilidad de los diferentes regímenes de tratamiento antirretroviral. En particular, se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar las funciones de durabilidad de cada uno de los regímenes antirretrovirales y sus correspondientes curvas. Las estimaciones se llevaron a cabo para los diferentes esquemas de tratamiento. Se aplicó la prueba de log Rank test para explorar si las diferencias entre las curvas de sobrevida por grupo de tratamiento estimadas son diferentes estadísticamente.

Posteriormente se ajustó una regresión de Cox para investigar los factores que determinan la durabilidad de los diferentes regímenes de tratamiento. Aquí se dividieron a los pacientes en 3 grupos diferentes en los que iniciaron su tratamiento antirretroviral con inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa, los que iniciaron con inhibidores de la proteasa y los que solo iniciaron con inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa. Las covariables incluidas en esta regresión son: falla al tratamiento, sexo, hombres que tienen sexo con hombres, edad al ingreso, CD4 al ingreso, grupo de escolaridad, año de inicio.

## **RESULTADOS**

### **Características Basales:**

De los 736 pacientes, 656 (89.1%) tienen información de inicio de tratamiento y fueron incluidos en el análisis. El tiempo de

seguimiento promedio de los pacientes fue de 52.45 meses (DE: 40.23), con una mediana de 42.25 meses (RIC: 21-77). Los pacientes tuvieron un promedio de 10.8 visitas al año (DE: 11.76) y tardaron 166 días en promedio (DE: 423.3) desde su ingreso para iniciar tratamiento antirretroviral.

De acuerdo a la información disponible, los pacientes presentan una carga viral promedio de 226,486 copias de RNA (DE: 288,184) y una cuenta promedio de CD4 de 193.4 cel/mm<sup>3</sup> (DE: 187.5). El 75% de los pacientes ingresan con menos de 350 células de CD4. El 77% de la cohorte analizada está compuesta por hombres y 59% de ellos son HSH. 56% de la cohorte se autodefine como heterosexual, la edad promedio al ingreso es 36.6 años (DE: 10.8), 47% tiene un nivel educativo máximo de secundaria, 52% manifiesta conductas de tabaquismo, 53% de alcoholismo y 7.5% de consumo de drogas, 19 % recibieron el taller de adherencia y 47% asistieron a psicología. Las características demográficas basales de la cohorte se encuentran descritas con detalle en la Tabla 1.

### **Durabilidad del tratamiento:**

El 49% de los pacientes iniciaron tratamiento con un esquema basado en IP, 42 % con un esquema con NNRTI y 9% con otro tipo de esquema. De los 656 pacientes incluidos, 340 (52%) no han tenido ningún tipo de cambio de tratamiento ARV, de ellos 87 (25%) asistieron al taller de adherencia. De los 316

que han tenido al menos un cambio en su esquema, 36 (11.4%) asistieron al taller de adherencia.

Bajo la definición de cambio de esquema adoptada, 214 (32.6%) pacientes presentaron al menos un cambio de esquema. 137(64%) de los pacientes con cambio de esquema registrado se encuentran en segundo esquema, 54(25.2%) en tercer esquema y 23(10.8%) al menos en cuarto esquema (Tabla 2).

En promedio, los pacientes tardan alrededor de 3 años (DE: 2.1) para presentar su primer cambio de esquema por falla, con un mínimo de 22 días y un máximo de 10 años y nueve meses para el cambio de esquema. El 25% de los pacientes con cambio de esquema, tuvo su primer cambio durante el primer año de tratamiento, la mitad de estos tuvo su primer cambio de esquema antirretroviral dentro de los primeros 2 años transcurridos desde que iniciaron tratamiento ARV y el 75% antes de los 4 años. Se realizaron 77 cambios de segundo a tercer esquema los cuales ocurrieron entre los 34 días y los 7 años 8 meses después de haber iniciado su segundo esquema. Ocurrieron 23 cambios del tercer al cuarto esquema en un periodo de tiempo de 25 a 224 días, desde el inicio del tercer esquema de tratamiento.

**Tabla 1.** Características basales de la cohorte analizada

<b>Variable</b>	<b>N (%)</b>
<b>Sexo</b>	
hombres	508(77.46)
mujeres	148 (22.5)
<b>Edad al ingreso (mediana)</b>	35.15 años (28.3-43.4)
<b>Preferencia sexual</b>	
Heterosexual	331(56.3)
Homosexual	195 (33.2)
Bisexual	61(10.3)
<b>Escolaridad</b>	
Analfabeta/primaria	150 (22)
Secundaria	158 (24)
Preparatoria/carrera técnica	152 (23)
Licenciatura/postgrado	106 (16)
No se sabe	91 (13.8)
<b>Tabaquismo</b>	308 (52)
<b>Alcoholismo</b>	313 (53)
<b>Drogadicción</b>	44 (7)
<b>CD4 al ingreso</b>	
<b>CV al ingreso</b>	
<b>Tipo de Tratamiento de</b>	
IP	321(49)
INN	275(42)
Otro	60(9)

**Tabla 2.** Número de pacientes por tipo de línea al momento del corte de la base.

<b>Esquema</b>	<b>N (%)</b>
Primero	442 (67.4%)
Segundo	137 (20.8%)
Tercero	54 (8.2%)
Cuarto	16 (2.4%)

Quinto	5 (0.76%)
Sexto	1 (0.15%)
Séptimo	1 (0.15%)

*Durabilidad del primer esquema de tratamiento.*

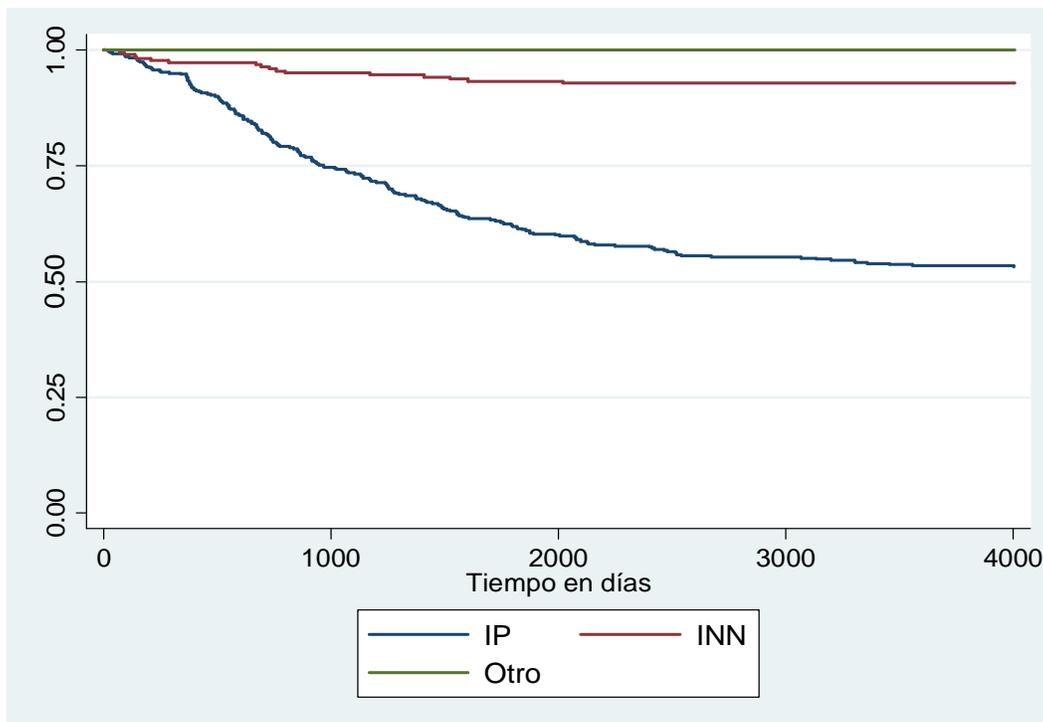
De las 214 cambios de tratamiento por primera falla, 198(92.5%) se dieron en el grupo de pacientes que iniciaron tratamiento con IP y 16(7.5%) en el grupo de pacientes que iniciaron con INN. La mediana de tiempo a primer cambio fue de 876 días (RIC: 25-1532). El tiempo transcurrido hasta el primer cambio no fue estadísticamente diferente (p-value=0.19) por grupo de tratamiento de inicio, para los que inician con un IP ésta fue de 915 días (RIC: 543.2-1555), mientras que para los que inician con un INN ésta fue de 711 días (RIC: 159-1351).

La figura 1 representa la curva de Kaplan Mier de tiempo a primer cambio por grupo de tratamiento de inicio. De acuerdo a la prueba de Log rank test las curvas de tiempo a primer cambio son estadísticamente diferentes entre grupos (p-valor 0.000).

La regresión de Cox para tiempo a primer cambio indica que el año de inicio de tratamiento, la escolaridad y el grupo de tratamiento de inicio afectan la durabilidad del primer esquema de tratamiento. En comparación con conteos de CD4 de manos de 100 y de más de 350, una cuenta de CD4 entre 158 y 331

cel/mm<sup>3</sup>, se relaciona con un mayor riesgo de cambio de tratamiento (p-valor=0.056) (Tabla 3).

**Fig1.** Curva de Kaplan Mier de tiempo desde inicio de tratamiento a primer cambio por grupo de tratamiento de inicio



**Tabla 3.** Factores asociados al primer cambio de esquema antirretroviral: resultados de la regresión de Cox

<b>Variable</b>	<b>Razón de Hazard</b>	<b>Error estándar</b>	<b>p-valor</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	
sexo	0.84	0.28	0.60	0.43	1.63
HSH	1.34	0.40	0.32	0.75	2.42
Edad: Grupo de referencia menores de 28					
28-34.2	0.77	0.28	0.49	0.37	1.60
34.2-42.8	1.15	0.40	0.68	0.58	2.28
Mayor 42.8	1.66	0.55	0.12	0.86	3.21
CD4 al ingreso: Grupo de referencia menos de 66cel/mm					
66-158	0.59	0.21	0.14	0.30	1.19
158-331	1.79	0.55	0.05	0.97	3.29
Mayor 331	0.90	0.32	0.79	0.44	1.84
Inicio después del 2001	0.26	0.15	0.01	0.08	0.80
Escolaridad: Grupo de referencia primaria					
Secundaria	0.72	0.25	0.37	0.36	1.46
Preparatoria/Técnica	1.23	0.44	0.56	0.60	2.49
Licenciatura/Posgrado	0.56	0.22	0.15	0.26	1.22
No sabe	4.32	2.53	0.01	1.37	13.6
Grupo de tratamiento de inicio: Grupo de referencia IP					
INN	0.02	0.02	0.00	0.00	0.11
Otro	2.11	9.50	1.00	0	.

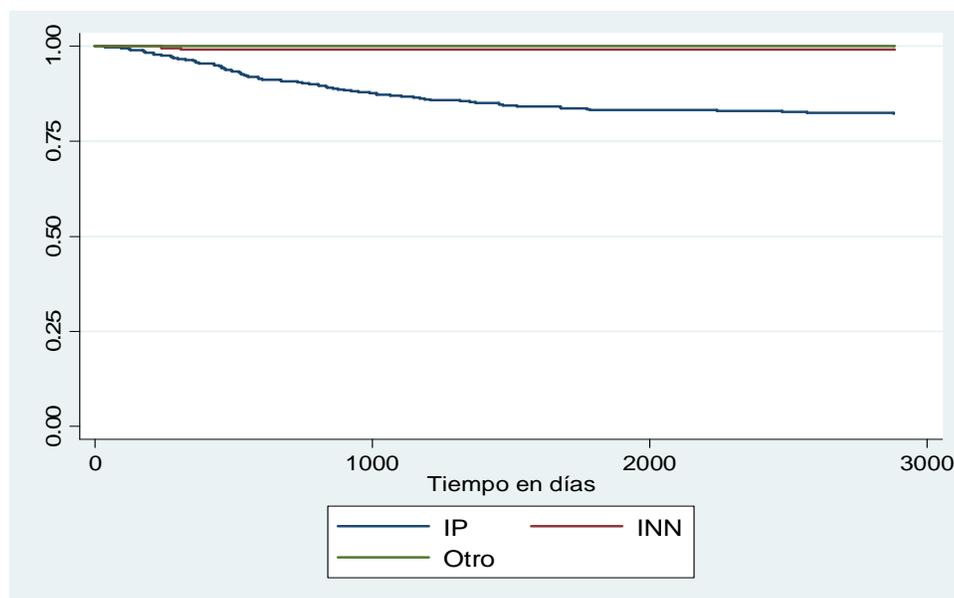
*Durabilidad de la segunda línea de tratamiento.*

Ocurrieron 77 cambios del segundo al tercer esquema. 75 de ellos en los pacientes que iniciaron con IP. La mediana de

durabilidad del segundo esquema de tratamiento fue de 602 días (RIC: 363-1127). Por grupo de tratamiento de inicio, fue de 669 días (RIC: 373-1149) en el grupo de IP y de 274 días (RIC: 240-308) en el grupo de INN. Aunque la mediana de tiempo a segundo cambio no es estadísticamente diferente entre los grupos (p-valor=0.48), la prueba de log Rank test indica que las curvas lo son (p-valor<0.01). (**Figura 2**)

En el modelo de Cox, se observa un menor riesgo de cambio por segunda vez, en pacientes que iniciaron después del 2001, año del acceso universal al tratamiento. Marginalmente cuentas de CD4 más altas al ingreso fueron asociadas a menor riesgo de cambio.

**Fig2.** Curva de Kaplan Mier de tiempo desde inicio de segunda línea de tratamiento a segundo cambio por grupo de tratamiento de inicio



**Tabla 4** Factores asociados al segundo cambio de esquema antirretroviral: resultados de la regresión de Cox

<b>Variable</b>	<b>Razón de Hazard</b>	<b>Error estándar</b>	<b>p-valor</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	
Sexo	1.05	0.56	0.92	0.36	3.00
HSH	0.58	0.29	0.29	0.21	1.58
Edad: Grupo de referencia menores de 28					
28-34.2	0.65	0.37	0.46	0.21	2.01
34.2-42.8	0.72	0.41	0.57	0.23	2.23
Mayor 42.8	0.57	0.37	0.40	0.16	2.07
CD4 al ingreso: Grupo de referencia menos de 66cel/mm					
66-158	0.35	0.22	0	0.10	1.24
158-331	0.81	0.44	0.70	0.27	2.36
Mayor 331	0.23	0.18	0.06	0.04	1.11
Inicio después del 2001	0.10	0.08	0.00	0.02	0.46
Escolaridad: Grupo de referencia primaria					
Secundaria	0.82	0.47	0.73	0.26	2.57
Preparatoria/Técnica	0.93	0.54	0.91	0.30	2.93
Licenciatura/Posgrado	0.64	0.43	0.51	0.16	2.41
No sabe	6.15	9.98	1.00	0	.
Grupo de tratamiento de inicio: Grupo de referencia IP					
INN	2.62	1.54	1.00	0	.
Otro	2.05	7.18	1.00	0	.

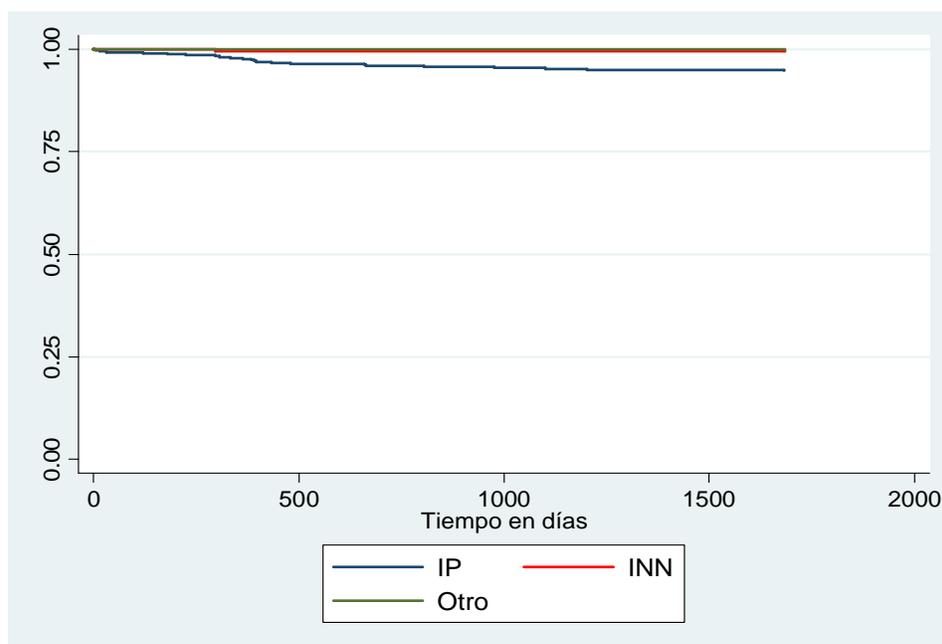
*Durabilidad del tercer esquema de tratamiento.*

Ocurrieron 23 cambios del tercer al cuarto esquema de tratamiento. 22 de ellos en el grupo iniciando con IP. La mediana de durabilidad fue de 385 días (RIC: 224-664). En el

grupo de inicio con IP fue de 388.5 días (RIC: 213-699) y en el grupo de INN fue de 297 días.

Debido al reducido número de cambios del tercer al cuarto esquema y la poca disponibilidad de información en las variables explicativas, sólo 8 de los cambios a cuarto esquema de tratamiento serían incluidos en la regresión de Cox. Por esta razón, un modelo multivariado no sería muy confiable y decidimos no incluirlo.

**Fig3.** Curva de Kaplan Mier de tiempo desde inicio de tercer esquema de tratamiento a tercer cambio por grupo de tratamiento de inicio



## DISCUSIÓN

En México se desconoce la duración del tratamiento antirretroviral y los principales factores que determinan el

cambio de esquema de los pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral. Para identificar la durabilidad de los esquemas antirretrovirales y los posibles factores asociados a los cambios de esquema, se analizó la información de los expedientes clínicos de 656 individuos de una cohorte de pacientes VIH de Morelos. Los pacientes tuvieron un seguimiento promedio de 52.45 meses (DE:40.23). Durante este tiempo, 214 (32.6%) pacientes presentaron al menos un cambio de esquema. La mediana de tiempo a primer cambio fue de 2.4 años, en promedio de 3.2 años (DE:2.19) y de 1.65 años al segundo cambio, en promedio 2.22 años (DE:1.66).

En un estudio realizado en pacientes de Estados Unidos en Denver Colorado, se reportaron 1.7 años promedio en el primer esquema, 1.2 años en el segundo esquema y 1.5 en el tercer esquema [iv-ix]. Mientras que un estudio, en España, reportó una duración promedio menor a 1.5 años del primer esquema antirretroviral [iv-ix].

En la regresión de Cox para primer cambio de tratamiento, se observó que iniciar después del 2001 estaba asociado a menor riesgo de cambio, esto posiblemente debido al inicio del acceso universal a tratamiento antirretroviral. Inicio de primer esquema con INN se mostró asociado al riesgo de cambio de forma negativa, pudiéndose explicar por la barrera genética baja de este grupo de medicamentos y que si el paciente muestra una baja adherencia desarrolla con mucho más facilidad mutaciones que confieren resistencia; mientras que menor

escolaridad estuvo asociada a mayor riesgo de cambio, es decir a menor durabilidad. Otros estudios reportan como factores de riesgo el inicio de tratamiento con menor edad [iv-ix intolerancia al medicamento y creencias del paciente iv-x]. Este tipo de variables no fueron incluidas en este estudio por lo que no es posible contrastarlas.

Un estudio en España, reportó la intolerancia y toxicidad como principales causas de modificación al tratamiento xxvi]. Información más detallada sobre la razón de cambio de tratamiento no fue incluida en el modelo de este estudio por falta de variabilidad en el registro. La gran mayoría de los cambios referían falla virológica o inmunológica.

Las limitaciones de este estudio fueron que los pacientes no se reclutaron en un solo tiempo sino que al ser un estudio retrospectivo la situación del tratamiento antirretroviral en el país ha cambiado y ha evolucionado con la entrada de nuevos fármacos y también es muy importante diferenciar la era pre-TARAA y post-TARRA.

En general los resultados indican una durabilidad promedio de casi 3 años, que parece indicar la existencia de un buen apego en el estado de Morelos al tratamiento ARV, se busca integrar a los pacientes a un grupo de apoyo para unificar así el conocimiento y hacer que los pacientes se involucren más en su tratamiento, lo anterior con el fin de aumentar la expectativa de

vida y calidad de vida de las personas viviendo con VIH en el estado de Morelos.

## Bibliografía

---

<sup>i</sup>JoseAngel Córdova Villalobos, Samuel Ponce de Leon Rosales, jose Luis Valdespino. 25 Años de SIDA en México Logros, desaciertos y retos. Segunda edición.

<sup>ii</sup>Valdespino J L, Garcia M L, Conde C, Olaiz G, Velásquez O, Tapia R, et al. Misleading low HIV prevalences in concentrated epidemics.The case of Mexico.XIV IntConf on HIV/SIDA.Abstract ThpeC7447. Barcelona, July 2002. Disponible en: [http://www.iasociety.org/abstract/show.asp?abstract\\_id=6705](http://www.iasociety.org/abstract/show.asp?abstract_id=6705). Última visita: Agosto de 2009.

<sup>iii</sup> Rivera-Reyes P, Magis-Rodríguez C, Saavedra J. Diagnóstico y tendencias de largo plazo del VIH/SIDA y su impacto en la salud pública de México. En Elena Zúñiga Herrera (coord.) México, ante los desafíos de desarrollo del milenio. México, DF: Consejo Nacional de Población, 2005: 237-261.

---

<sup>iv</sup>Dourado I, Veras MA, Barreira D, de Brito AM. AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. *Rev Saude Publica* 2006; 40 (Suppl.):9–17.

<sup>v</sup> Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis* 2005; 9:9–19.

<sup>vi</sup> Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD. Mortality in the highly active antirretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:27–34.

<sup>vii</sup> Kohli R, Lo Y, Howard AA, Buono D, Floris-Moore M, Klein RS, Schoenbaum EE. Mortality in an urban cohort of HIV-infected and at-risk drug users in the era of highly active antirretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41:864–872.

<sup>viii</sup> Wang C, Vlahov D, Galai N, Baretta J, Strathdee SA, Nelson KE, Sterling TR. Mortality in HIV-seropositive versus –seronegative persons in the era of highly active antiretroviral therapy: implications for when to initiate therapy. *J Infect Dis* 2004; 190:1046–1054.

<sup>ix</sup> McConnel MS, Byers RH, Frederick T, Peters VB, Dominguez KL, Sukalac T, et al. Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium. Trends in antiretroviral therapy use and survival rates for a large cohort of HIV-infected children and adolescents in the United States, 1989–2001. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:488–494.

<sup>x</sup> Vincent B, Timsit JF, Auburtin M, Schortgen F, Bouadma L, Wolff M, Regnier B. Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intens Care Med* 2004; 30:859–866.

- 
- <sup>xi</sup> Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001; 135:17–26.
- <sup>xii</sup> Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338(13):853-860.
- <sup>xiii</sup> Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997; 337:725-733.
- <sup>xiv</sup> Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*. 1999; 341:1865-1873.
- <sup>xv</sup> Farmer P, Leandre F, Mukherjee J, et al. Community-based treatment of advanced HIV disease: introducing DOT- HAART (directly observed therapy with highly active antiretroviral therapy). *Bull World Health Organ*. 2001; 79(12):1145-1151.
- <sup>xvi</sup> Sierra-Madero JG. Atención de la Persona Infectada por HIV. *Salud Publica Mex*. 1995; 37(6):520-524.
- <sup>xvii</sup> Villasis-Keever A, Rangel-Frausto MS, Ruiz-Palacios G, et al. Clinical manifestations and survival trends during the first 12 years of the AIDS epidemic in Mexico. *Arch Med Res*. 2001; 32(1):62-65.

---

<sup>xviii</sup> Jáuregui L, Ruiz-Palacios G, Guerrero L, et al. Evaluación de la terapia antirretroviral muy activa (TARMA) en una cohorte de pacientes con infección por HIV en México. *Revista de Investigación Clínica*. 2003; 55(1):10-17.

<sup>xix</sup> Gratacòs L, Tuset M, Codina C, Mirò JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Medclin (Barc)* 2006; 126:241-5

<sup>xx</sup> Gratacòs L, Tuset M, Codina C, Mirò JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Medclin (Barc)* 2006; 126:241-5

<sup>xxi</sup> Arribas López JR, Sanz Baena S, Hernández Albuja S, Lorenzo Hernández A, Montes Ramírez ML, Palacios Muñoz R, et al. Retrospective epidemiological study on the durability of the treatment of VIH infection or AIDS in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2002 Nov 30; 119 (19): 721-4

<sup>xxii</sup> Palella Jr FJ, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD, HIV Out patient Study Investigators. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS* 2002 Aug 16; 16 (12):1617-26

<sup>xxiii</sup> Gardner EM, Burman WJ, Maravi ME, Davidson AJ. Durability of adherence to antiretroviral therapy on initial and subsequent regimens. *AIDS Patient Care STDS*. 2006 Sep; 20 (9):628-36.

<sup>xxiv</sup> Vo TT, Ledergerber B, Keiser O, Hirschel B, Ferrer H, Battegay M, Cavassini M, Bernasconi E, Breñaza P, Weber R, Swiss HIV Cohort study. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000-2005 by patients in the Swiss HIV Cohort study. *J Infect Dis*. 2008 Jun 15; 197 (12):1685-94.

<sup>xxv</sup> Hawkins C, Achenbach C, Fryda W, Ngare D, Murphy R. Antiretroviral durability and tolerability in HIV-infected adults living in urban Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Jul 1; 45(3) :304-10

---

<sup>xxvi</sup> de la Torre J, Santos J, Perea-Milla E, Perez I, Moreno F, Palacios R, et al. First antiretroviral therapy regimen in HIV-infected patients. Durability and factors associated with therapy changes. *EnfermInfeccmicrobiolClin*. 2008 Aug-Sep;26(7):416-22.

<sup>xxvii</sup> Willig JH, Abrams S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Varshney M, Allison J, Chatham A, Raper JL, Kaslow RA, Saag MS, Mugavero MJ. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed dose combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008 Oct 1; 22 (15):1951-60.