

Tesis Doctoral

Presentada por:

Bernardino Roca Villanueva, licenciado en Medicina

Dirigida por:

D. José María Gatell Artigas, profesor asociado médico
del Departamento de Medicina de la Universidad de
Barcelona

Título:

"Adherencia, efectos secundarios y eficacia de
tres estrategias de tratamiento antirretroviral"

Modelo:

Format nou

Enero de 2001

A Rosa Juliana

A Manuel y Francisco

A Ricardo y Elia

Al recuerdo de mis padres

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros del Hospital General de Castellón, por su participación en la atención de los pacientes, y en la recogida de datos, necesaria para la preparación de los estudios en los que se basa esta tesis.

Al doctor D. Alberto Arnedo, del Departamento de Salud Pública de Castellón, por sus valiosas sugerencias en el diseño de los estudios, y por su colaboración en el análisis estadístico de los datos.

A mis profesores, mis compañeros de trabajo y mis pacientes, todos los cuales, cada uno en su ámbito, han contribuido a mi formación como persona y como médico.

Al profesor D. José María Gatell por su apoyo, estímulo y orientación en la realización de esta tesis.

Índice

Apartados	Páginas
a) Justificación genérica del tema unitario.....	6
b) Trabajos publicados que se han empleado.....	15
c) Discusión conjunta del tema.....	23
d) Conclusiones finales.....	30
e) Referencias.....	32

a) Justificación genérica del tema unitario

En 1981 se describieron los primeros casos de sida, y en 1983 se identificó al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como el agente etiológico de dicha enfermedad.

Desde el inicio de la epidemia se estima que en todo el mundo se han producido más de 16 millones de muertes por sida. En la actualidad se calcula que viven unos 33 millones de personas infectadas por el VIH, más del 90% de ellas en países del Tercer Mundo [1]. España, con más de 50.000 casos de sida declarados, es uno de los países europeos con mayor tasa de incidencia [2].

El VIH es un retrovirus que, gracias a la interacción de la glicoproteína gp 120 de su membrana con los receptores celulares CD4, penetra en las células del organismo, sobre todo en los linfocitos T CD4. En el interior de las células la transcriptasa inversa del VIH transcribe el ARN viral a ADN, que se integra en el ADN celular. En dichas células se forman nuevos viriones, para cuya maduración son fundamentales enzimas como las proteasas. Finalmente las células infectadas se destruyen como consecuencia de la acción patógena del VIH.

Dado que los linfocitos T CD4 juegan un papel fundamental en el sistema inmunitario, su pérdida determina la aparición de las infecciones oportunistas y las neoplasias que caracterizan al sida [3].

En la mayoría de los países desarrollados la principal vía de transmisión del VIH es la homosexual. Sin embargo, en España el mecanismo más importante es la adicción a las drogas parenterales. En

los países del Tercer Mundo predomina la transmisión heterosexual.

Otras formas de contagio son la inoculación accidental, la transfusión de sangre o hemoderivados, el transplante de órganos infectados, el parto y la lactancia.

El diagnóstico de la infección por el VIH se realiza habitualmente mediante la detección de anticuerpos contra el virus: en primer lugar se emplea un test ELISA, y si es positivo se efectúa un test confirmatorio, generalmente el *Western Blot*.

La infección por el VIH empieza a manifestarse con un síndrome mononucleósico, que coincide con la aparición de anticuerpos contra el virus, pocas semanas después del contagio, aunque en muchos pacientes este cuadro pasa totalmente inadvertido. Seguidamente los sujetos infectados quedan completamente asintomáticos durante unos 10 años (aunque puede haber grandes variaciones), hasta que la progresiva depleción de linfocitos T CD4 y el deterioro inmunológico que se produce facilitan el desarrollo de las infecciones oportunistas, las neoplasias y otras enfermedades características del sida (tabla 1), que finalmente pueden conducir a la muerte.

El recuento de linfocitos T CD4 en la sangre guarda correlación con el grado de deterioro inmunológico. Los sujetos seronegativos para el VIH y los seropositivos en las primeras fases de la infección poseen recuentos de estas células superiores a $1000/\text{mm}^3$. Cuando dicho recuento cae por debajo de $500/\text{mm}^3$ pueden comenzar a aparecer las manifestaciones

clínicas relacionadas con el VIH, y por debajo de 200/mm³ el riesgo es máximo.

Tabla 1. Enfermedades más importantes relacionadas con la infección por el VIH.

Infecciones

Candidiasis oral
Leucoplasia vellosa
Candidiasis esofágica *
Criptococosis meníngea *
Toxoplasmosis cerebral *
Criptosporidiasis intestinal *
Isosporiasis intestinal *
Neumonía por *Pneumocystis carinii* *
Leishmaniasis sistémica
Bacteriemia recurrente por *Salmonella* spp. *
Angiomatosis bacilar
Neumonías recurrentes *
Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar *
Enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium-intracellulare* *
Retinitis por citomegalovirus *
Infecciones crónicas por Herpes simplex *
Herpes zóster recidivante

Neoplasias

Sarcoma de Kaposi *
Linfoma no Hodgkin *
Linfoma cerebral primario *
Carcinoma invasivo de cérvix *

Otras enfermedades

Síndrome consuntivo *
Leucoencefalopatía multifocal progresiva *
Encefalopatía por el propio VIH *
Trombocitopenia asociada al VIH

* Enfermedades que permiten establecer el diagnóstico de sida.

La cuantificación de ARN del VIH en el plasma posee importante valor pronóstico. Con niveles inferiores a 1000 copias/ml (3 logaritmos decimales) el riesgo de progresión es bajo, mientras que con tasas superiores a 100.000 copias/ml (5 logaritmos decimales) el riesgo de progresión es alto [4].

La profilaxis de determinadas infecciones oportunistas y el adecuado diagnóstico y tratamiento de las enfermedades asociadas, permiten mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los sujetos con infección por el VIH [5]. Pero han sido los medicamentos antirretrovirales, activos contra el propio VIH, los que han hecho que mejore sustancialmente el pronóstico de la infección por el VIH en los últimos años.

Los fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad pertenecen a dos grupos principales: los inhibidores de la transcriptasa inversa (TI) y los inhibidores de la proteasa. Los inhibidores de la TI a su vez pueden ser análogos de los nucleósidos o no análogos de los nucleósidos. En la tabla 2 se resumen las características de los principales fármacos de ambos grupos.

Para que sean realmente eficaces, estos medicamentos deben emplearse en combinaciones, que se conocen con el nombre de tratamiento antirretroviral de gran actividad [6]. Las combinaciones más recomendadas en la actualidad son la asociación de dos análogos de los nucleósidos con un inhibidor de la proteasa o bien con efavirenz [7].

Tabla 2. Resumen de las características de los antirretrovirales disponibles en la actualidad.

Fármaco	Dosis habitual	Comentarios	Principales efectos secundarios
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos			
Zidovudina (AZT)	250 mg /12 h o 200 mg /8 h	Eficacia en la prevención de la transmisión vertical del VIH	Anemia, macrocitosis, neutropenia, miopatía
Didanosina (ddl)	200 mg (125 mg si peso < 60 Kg) /12 h	Debe tomarse con amortiguador del pH gástrico	Pancreatitis, neuropatía periférica
Zalcitabina (ddC)	0,75 mg /8 h	-	Neuropatía periférica, úlceras orales
Estavudina (d4T)	40 mg (30 mg si peso < 60 Kg) /12 h	-	Neuropatía periférica
Lamivudina (3TC)	150 mg /12 h	El mejor tolerado del grupo	Escasos
Abacavir	300 mg /12 h	El más potente del grupo	Reacción de hipersensibilidad
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos *			
Nevirapina	200 mg /12 h	Rápido desarrollo de resistencias	Erupciones cutáneas
Delavirdina	400 mg /8 h	Rápido desarrollo de resistencias	Erupciones cutáneas
Efavirenz	600 mg /día	El más potente del grupo	Erupciones cutáneas, confusión, mareo
Inhibidores de la proteasa *			
Saquinavir	600 mg /8 h	Escasa biodisponibilidad	Diarrea, náuseas, cefalea
Ritonavir	600 mg /12 h	El más potente y el que presenta más interacciones medicamentosas	Frecuentes. Vómitos, diarrea, parestesias, hipertrigliceridemia, etc.
Indinavir	800 mg /8 h	-	Hiperbilirrubinemia, nefrolitiasis
Nelfinavir	750 mg /8 h	-	Diarrea
Amprenavir	1200 mg /12 horas	-	Diarrea, vómitos

* Los fármacos de estos grupos, sobre todo los inhibidores de la proteasa, pueden presentar importantes interacciones con otros medicamentos.

La mayoría de pacientes que toman correctamente los tratamientos mencionados consiguen reducir sustancialmente el ARN del VIH en el plasma, con lo que el deterioro inmunológico que provoca el VIH se detiene o incluso revierte parcialmente, y las complicaciones características del sida no aparecen.

Por el contrario, en 1994, cuando iniciamos el estudio correspondiente al primero de los trabajos en los que se basa esta tesis [8], el panorama era completamente diferente. Entonces únicamente se disponía de tres fármacos antirretrovirales, zidovudina, didanosina y zalcitabina, y todavía no se había demostrado que las combinaciones de antirretrovirales eran más eficaces que la monoterapia [9].

En este primer estudio comparábamos la respuesta clínica al tratamiento más convencional que se recomendaba en aquella época, es decir, zidovudina, que podía sustituirse por didanosina en caso de progresión clínica o inmunológica o en caso de efectos secundarios, con una modalidad de tratamiento secuencial que consistía en utilizar los tres fármacos disponibles entonces, un tipo de terapéutica que pocas veces ha sido estudiado.

Entre las ventajas teóricas de la terapia secuencial podría encontrarse la disminución de los efectos secundarios de los fármacos, lo cual probablemente redundaría en una mejor adherencia al tratamiento.

Este primer estudio concluyó a finales de 1996, cuando dos importantes ensayos clínicos demostraron que las combinaciones de

antirretrovirales eran más eficaces que la monoterapia [10,11], y, por tanto, era evidente que los tratamientos que estábamos utilizando en nuestros pacientes debían sustituirse por otros más eficaces.

Debido a los efectos secundarios, las interacciones entre los distintos antirretrovirales, el elevado número de pastillas que deben tomarse cada día, la necesidad de ingerir los fármacos con comida o bien con el estómago vacío, según los casos, y otros factores, los tratamientos antirretrovirales de gran actividad que se recomiendan en la actualidad son difíciles de tomar correctamente para los pacientes. Por ello, en nuestros dos siguientes estudios, nos centramos principalmente en la valoración de la adherencia.

El segundo de los trabajos se llevó a cabo en 1997 y 1998 [12]. En el mismo se evaluaba la adherencia y la respuesta clínica a una de las modalidades de tratamiento antirretroviral de gran actividad de las que todavía siguen vigentes, y se comparaban los resultados en pacientes adictos a drogas parenterales y en pacientes con otros factores de riesgo de infección por el VIH.

El tercero de los trabajos se realizó en 1998 y 1999 [13]. En el mismo se comparaba la adherencia y la respuesta clínica a dos de las modalidades de tratamiento antirretroviral que siguen utilizándose en la actualidad.

Así pues, los trabajos que componen esta tesis son fruto de una misma línea de investigación, ya que los tres son el resultado de estudios

comparativos de tratamientos antirretrovirales, realizados en los últimos años. La adherencia es uno de los principales factores determinantes de la respuesta a los tratamientos antirretrovirales [14,15], por ello su evaluación ocupa un lugar destacado en nuestros estudios.

Los tres estudios se han realizado con los pacientes que se atienden en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General de Castellón, donde se realiza el seguimiento de la mayoría de pacientes seropositivos de la provincia de Castellón.

b) Trabajos publicados que se han empleado

Reseñamos a continuación las referencias bibliográficas, el factor de impacto y el resumen en castellano de cada uno de los tres artículos que integran esta tesis. En el anexo final aparecen los artículos completos en su versión original en inglés.

Trabajo número 1

Roca B, Olmos P, Mínguez C, Arnedo A, Usó J, Teruel C, Segarra M, Sáez-Royuela A, Simón E. A trial comparing nucleoside monotherapy with sequential therapy with 3 drugs in HIV-infected patients. *Scand J Infect Dis* 1998; 30; 426-8.

Factor de impacto: 1,173.

“Monoterapia comparada con terapia secuencial con tres análogos de los nucleósidos en pacientes con infección por el VIH. Un ensayo clínico”.

Objetivo: ensayo clínico aleatorizado y abierto, para comparar la eficacia clínica e inmunológica y la tolerancia de dos modalidades de tratamiento antirretroviral.

Método: cincuenta y tres pacientes con infección por el VIH y recuento de linfocitos CD4 inferior a $500/\text{mm}^3$ recibieron uno de los dos tratamientos siguientes: a) monoterapia con zidovudina (AZT), que podía sustituirse por didanosina (ddI) si se producía intolerancia al AZT o bien

un descenso del recuento de linfocitos CD4 del 50 % o mayor, o b) monoterapia secuencial con AZT durante 15 días, ddl durante los 15 días siguientes, zalcitabina (ddC) durante los 15 días siguientes, y a continuación el mismo ciclo repetido indefinidamente. Veinticinco pacientes recibieron el tratamiento a) y 28 el b). Las dosis empleadas fueron: AZT 250 mg cada 12 horas, ddl 200 mg cada 12 horas y ddC 0,75 mg cada 8 horas. La eficacia clínica se evaluó mediante el número de pacientes que permanecieron vivos y no desarrollaron enfermedades de la categoría C de la clasificación de los CDC de 1993. La eficacia inmunológica se evaluó mediante la variación en el recuento de linfocitos CD4 y mediante el número de pacientes que no presentaron un descenso del recuento de linfocitos CD4 del 50 % o mayor. También se evaluaron los efectos adversos de los fármacos.

Resultados: fallecieron cuatro pacientes que tomaban el tratamiento a) y un paciente que tomaba el b). La tendencia del recuento de linfocitos CD4 fue mejor en los pacientes con el tratamiento b) que con el a) ($P = 0.001$). El descenso del recuento de linfocitos CD4 del 50 % o mayor fue más frecuente en los pacientes que tomaban el tratamiento a) que en los que tomaban el tratamiento b) ($P = 0.03$). Desarrollaron alteraciones analíticas 17 pacientes de los que tomaban el tratamiento a) y 10 pacientes de los que tomaban el b) ($P = 0.028$).

Conclusiones: la monoterapia secuencia con AZT, ddl, y ddC parece superior a la monoterapia con AZT o ddl.

Trabajo número 2

Roca B, Gómez CJ, Arnedo A. Stavudine, lamivudine and indinavir in drug abusing and non-drug abusing HIV-infected patients: adherence, side effects and efficacy. J Infect 1999; 39: 141-145.

Factor de impacto: 1,437.

"Adherencia, efectos secundarios y eficacia del tratamiento con estavudina, lamivudina e indinavir en pacientes con infección por el VIH adictos a drogas y no adictos a drogas".

Objetivo: comparar la adherencia y la respuesta clínica a una modalidad de tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes adictos a drogas parenterales (ADP) y en pacientes con otros factores de riesgo de infección por el VIH (no-ADP).

Método: se estudiaron 133 pacientes con infección por el VIH que habían recibido otros tratamientos previamente; 95 (71 %) eran ADP y 38 (29 %) no-ADP. Todos ellos recibieron triple terapia con estavudina, lamivudina e indinavir. Se evaluaron la adherencia, los efectos adversos y la eficacia inmunológica y virológica cada 3 meses.

Resultados: Tras un seguimiento medio de 12 meses, 43 pacientes (32 % del total) mostraron una adherencia adecuada en todas las visitas. La adherencia fue superior en los no-ADP que en los ADP en cada una de

las visitas, pero la diferencia sólo fue significativa a los 6 meses, en que 22 (58 %) no-ADP frente a 37 (39 %) ADP mostraron adecuada adherencia ($P = 0,047$). En 69 pacientes (52 %) se produjo un aumento ligero de la bilirrubina, y 34 pacientes (26 %) sufrieron cólicos renales. No se observaron diferencias en los efectos secundarios entre ADP y no-ADP. Tras 6 meses de tratamiento, 35 pacientes (43 %) presentaron un aumento en el recuento de linfocitos CD4 superior a $100/\text{mm}^3$, y 47 (58 %) consiguieron una carga viral del VIH indetectable (límite de detección 200 copias/ml). La respuesta del recuento de linfocitos CD4 y de la carga viral fue similar en ADP y no-ADP.

Conclusiones: la adherencia a la modalidad de tratamiento antirretroviral de gran actividad empleada fue baja. Los pacientes no-ADP mostraron mejor adherencia que los ADP, pero la diferencia entre ambos grupos fue pequeña. Los efectos secundarios y la eficacia fueron similares en los ADP y los no-ADP.

Trabajo número 3

Roca B, Gómez CJ, Arnedo A. A randomized, comparative study of lamivudine plus stavudine, with indinavir or nelfinavir, in treatment experienced HIV-infected patients. AIDS 2000; 14: 157-161.

Factor de impacto: 6,109.

"Estavudina y lamivudina con indinavir o nelfinavir en pacientes con infección por el VIH previamente tratados. Un estudio comparativo aleatorizado".

Objetivo: estudio prospectivo, aleatorizado y abierto, para comparar la adherencia y la respuesta clínica a dos modalidades de tratamiento antirretroviral de gran actividad, en pacientes con infección por el VIH.

Método: desde marzo hasta agosto de 1998 se incluyó a un total de 112 pacientes con infección por el VIH, que previamente habían recibido otros tratamientos. Los participantes recibieron triple terapia con estavudina, lamivudina e indinavir o estavudina, lamivudina y nelfinavir. Se evaluaron la adherencia, los efectos secundarios y la eficacia inmunológica, virológica y clínica cada 3 meses.

Resultados: Tras un seguimiento medio de 9 meses, 18 pacientes (32 %) del grupo del indinavir, frente a 28 (50 %) del grupo del nelfinavir mostraron una adecuada adherencia en todas la visitas ($P = 0.0559$). La adherencia fue mejor en el grupo del nelfinavir en cada una de las visitas. Tras 6 meses de tratamiento el 48 % de los pacientes del grupo del indinavir frente al 70 % de los del grupo del nelfinavir mostraron una adecuada adherencia ($P = 0.0311$). Tras 9 meses el 35 % de los

pacientes del grupo del indinavir frente al 59 % de los del grupo del nelfinavir mostraron una adecuada adherencia ($P = 0.0291$). Los efectos secundarios fueron los causantes del abandono del tratamiento en el 34 % de los pacientes del grupo del indinavir y en el 12 % de los del grupo del nelfinavir ($P = 0.0073$). La eficacia inmunológica y viral fue similar en ambos grupos.

Conclusiones: la adherencia al tratamiento con estavudina, lamivudina y nelfinavir fue superior a la del tratamiento con estavudina, lamivudina e indinavir. Los efectos secundarios ocasionaron más abandonos del tratamiento en el grupo del indinavir que en el grupo del nelfinavir.

Posibles conflictos de intereses.

Los tres artículos utilizados para esta tesis son resultado de estudios diseñados y llevados a cabo por los autores de los mismos, con la colaboración imprescindible del personal de distintos servicios del Hospital General de Castellón, aunque ninguno de ellos ha recibido remuneración alguna por la participación en la realización de los estudios.

La industria farmacéutica no ha intervenido en ninguna de las fases de la elaboración de los tres estudios, y tampoco ha proporcionado financiación económica alguna para llevarlos a cabo.

Por tanto, los autores han estado en todo momento libres de compromisos e intereses ajenos, y han disfrutado de absoluta imparcialidad para efectuar los tres estudios.

c) Discusión conjunta del tema

El tratamiento secuencial que utilizamos en nuestro primer estudio no se encuentra entre los recomendados en la actualidad [16]. Esta

modalidad de tratamiento se diseñó dentro de los esquemas vigentes en 1994, en los que todavía no se contemplaban tratamientos diferentes a la monoterapia en la práctica clínica. En aquella época se recomendaba utilizar zidovudina como primera opción de tratamiento, la cual podía sustituirse por didanosina o zalcitabina si se producía fracaso terapéutico o bien aparecían efectos secundarios

Utilizar los medicamentos de un modo secuencial podría tener la ventaja teórica de impedir que el VIH se hiciera resistente a los mismos, ya que empleándolos durante cortos periodos, el virus no tendría tiempo suficiente para hacerse resistente. Además, como según algunos estudios el VIH tiende a recobrar la sensibilidad a los medicamentos cuando éstos dejan de utilizarse [17], esta estrategia facilitaría la reversión de la resistencia, en el caso de que existiera.

Los resultados de nuestro estudio sugerían cierta superioridad del tratamiento secuencial respecto a la monoterapia convencional de aquella época. La respuesta clínica e inmunológica fueron mejores con el tratamiento secuencial, y los efectos secundarios también fueron menos frecuentes con dicho tratamiento.

Otros estudios realizados muestran resultados similares a los nuestros, aunque debe tenerse en cuenta que los estudios de tratamientos secuenciales que se han publicado son escasos. En la literatura sólo aparece otro artículo en el que se evalúa el tratamiento secuencial con tres fármacos [18]. Se trata de un estudio en el que se

analiza la respuesta a una modalidad de tratamiento secuencial prácticamente idéntica a la empleada por nosotros, si bien dicho estudio no es comparativo, como era el nuestro. Tampoco son muchos los estudios en los que se compara la monoterapia con el tratamiento secuencial o alternante con dos fármacos [19-26]. En general estos estudios concluyen que la terapia secuencial es algo más eficaz que la monoterapia.

En cualquier caso, todo tipo de monoterapia quedó desfasada al aparecer estudios en los que se demostraba que la terapia combinada era claramente superior a la monoterapia [10,11].

No obstante, más recientemente, algunos autores han propuesto la utilización de distintas combinaciones de terapia antirretroviral de gran actividad de un modo secuencial, con la finalidad fundamental de evitar el desarrollo de resistencias por parte del VIH [27,28]. El objetivo sería, por tanto, muy similar al que perseguía el tratamiento secuencial de nuestro estudio, aunque considerando la demostrada superioridad de las combinaciones de tratamientos frente a la monoterapia.

En una línea parecida, también se ha propuesto en los últimos años la utilización de la denominada interrupción estructurada del tratamiento. Se trata de una estrategia que consiste en el empleo del tratamiento antirretroviral de gran actividad de un modo intermitente, generalmente tras la obtención de una respuesta favorable y prolongada con el tratamiento convencional. Con esta modalidad terapéutica el

objetivo fundamental que se pretende es estimular la respuesta inmunológica frente al VIH [29-32]. En cualquier caso, este tipo de tratamiento se considera por ahora experimental, y su utilización únicamente es aconsejable dentro de ensayos clínicos [33].

Los dos estudios siguientes de que consta esta tesis se centraron en buena medida en la evaluación de la adherencia a distintos tratamientos antirretrovirales de gran actividad.

La adherencia es difícil de medir, y no existe consenso sobre la forma más adecuada de valorarla [34].

En estos dos estudios nosotros evaluamos la adherencia del siguiente modo: consideramos que la adherencia era adecuada cuando 1) el paciente acudía a la consulta programada, 2) decía que había tomado más del 80 % del tratamiento y 3) el ARN del VIH era al menos 1,5 log₁₀ inferior al existente antes de iniciar el tratamiento; consideramos que la adherencia era inadecuada cuando no se cumplían las condiciones 1) o 2); y consideramos que la adherencia era indeterminada cuando se cumplían las condiciones 1) y 2), pero no se cumplía la 3). De este modo pudimos clasificar la adherencia como adecuada o inadecuada la inmensa mayoría de las veces.

Nuestro segundo estudio comparaba la adherencia, los efectos secundarios y la eficacia de una modalidad de tratamiento antirretroviral de gran actividad, en pacientes con antecedentes de adicción a las drogas parenterales y pacientes con otros factores de riesgo de infección

por el VIH. Los resultados pusieron de manifiesto que la adherencia a este tipo de tratamiento era alarmantemente baja en ambos grupos. En los distintos controles, con frecuencia menos de la mitad de los pacientes mostraron adecuada adherencia.

Otros autores han encontrado porcentajes similares de falta de adherencia en sus pacientes [35-37]. Por tanto, todos estos estudios ponen en evidencia que sería fundamental realizar investigaciones para conocer mejor los determinantes de la falta de adherencia a los tratamientos antirretrovirales de gran actividad, con la finalidad de elaborar estrategias para mejorarla [38-40].

Por otra parte, los resultados de este segundo estudio, al igual que los de otros [35,41] indicaban que los pacientes con antecedentes de adicción a las drogas parenterales eran menos adherentes que los pacientes con otros factores de riesgo de infección por el VIH. No obstante, en nuestro estudio las diferencias entre ambos grupos de participantes no fueron importantes, y un porcentaje considerable de pacientes con antecedentes de drogadicción mostraron una buena adherencia. Ello indica que en absoluto debe restringirse el tratamiento a esos enfermos simplemente por su condición de ex-adictos a las drogas.

Al igual que en otros estudios [42], los efectos secundarios y la eficacia fueron similares en ambos grupos de nuestros pacientes.

Existen muy pocos estudios que analicen cuáles de las combinaciones recomendadas como tratamientos antirretrovirales de gran

actividad son más adecuadas para los pacientes en la práctica clínica.

Nuestro tercer estudio comparaba la adherencia, los efectos secundarios y la eficacia de dos de estas combinaciones: estavudina, lamivudina e indinavir con estavudina, lamivudina y nelfinavir.

De nuevo los resultados de este estudio ponían de relieve el problema de la falta de adherencia. Globalmente, en los distintos controles, se obtuvo una adherencia adecuada en sólo alrededor de la mitad de los pacientes, si bien el resultado fue significativamente mejor en el grupo de pacientes que tomaron nelfinavir que en el de los que tomaron indinavir.

Los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo del indinavir, y provocaron más abandonos de tratamiento en dicho grupo que en el grupo del nelfinavir.

Estos resultados indican que la investigación para la obtención de fármacos con menos efectos secundarios debe formar parte de las estrategias para intentar mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral [43].

La eficacia, tanto inmunológica como virológica, fue similar con ambos tipos de tratamiento.

d) Conclusiones finales

Conclusiones principales

- El tratamiento secuencial con análogos de los nucleósidos parecía ligeramente superior a la monoterapia con dichos fármacos. Aunque ambas modalidades de tratamiento se vieron superadas por la terapia combinada, otras estrategias similares al tratamiento secuencial diseñadas recientemente, como la interrupción estructurada del tratamiento, parecen eficaces para mejorar la respuesta inmunológica frente al VIH.
- La falta de adherencia a los tratamientos antirretrovirales de gran actividad constituye un gran problema. Los pacientes con antecedentes de adicción a las drogas fueron menos adherentes que los que tenían otros factores de riesgo de infección por el VIH, pero las diferencias entre ambos grupos de pacientes no fueron muy importantes.
- La adherencia al tratamiento con estavudina, lamivudina y nelfinavir fue superior a la obtenida con estavudina, lamivudina e indinavir.

Otras conclusiones

- Los efectos secundarios y la eficacia obtenidos con estavudina, lamivudina e indinavir fueron similares en los pacientes con antecedentes de adicción a las drogas y en los pacientes con otros factores de riesgo de infección por el VIH.
- Los efectos secundarios fueron menores con la combinación estavudina, lamivudina y nelfinavir que con la combinación estavudina, lamivudina e indinavir. La eficacia obtenida fue similar con ambos tratamientos.

e) Referencias bibliográficas

[1] Global summary of the HIV/AIDS epidemic. UNAIDS, December 1999. En: <<http://hivinsite.ucsf.edu/social/un/2098.44d3.html#3>>.

[2] Secretaría del Plan Nacional sobre SIDA. Casos de SIDA notificados en España a 30 de Junio de 1999. Ministerio de Sanidad y Consumo. En: <<http://www.msc.es/sida/enlaces/home.htm>>.

[3] Oldstone MBA. HIV versus cytotoxic T lymphocytes – The war being lost. *New Engl J Med* 1997; 337: 1306-8.

[4] Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54.

[5] 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1999; 48:1-67.

[6] Moyle GJ, Gazzard BG, Cooper DA, Gatell J. Antiretroviral therapy for HIV infection. A knowledge-based approach to drug selection and use. *Drugs* 1998; 55: 383-404.

[7] Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM et al. Antiretroviral therapy in adults: updated

recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 381-90.

[8] Roca B, Olmos P, Mínguez C, Arnedo A, Usó J, Teruel C et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with sequential therapy with 3 drugs in HIV-infected patients. *Scand J Infect Dis* 1998; 30; 426-8.

[9] De Clercq E. Antiviral therapy of HIV infections. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 200-39.

[10] Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335: 1081-90.

[11] Delta Coordinating Committee. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-91.

[12] Roca B, Gómez CJ, Arnedo A. Stavudine, lamivudine and indinavir in drug users and non-drug users HIV-infected patients: adherence, side effects and efficacy. *J Infect* 1999; 39: 141-5.

[13] Roca B, Gómez CJ, Arnedo A. A randomized, comparative study of lamivudine plus stavudine, with indinavir or nelfinavir, in treatment experienced HIV-infected patients. *AIDS* 2000; 14: 157-61.

[14] Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G et al. Mechanisms of Virologic Failure in Previously Untreated HIV-Infected Patients From a Trial of Induction-Maintenance Therapy. *JAMA* 2000; 283: 205-11.

[15] Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS* 1999; 13 Suppl 1: S61-72.

[16] Panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Enero de 2000. Disponible en: <<http://www.hivatis.org>>.

[17] Land S, McGavin R, Lucas R, Birch C. Incidence of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus isolated from patients before, during and after therapy. *J Infect Dis* 1992; 166: 1139-42.

[18] Nguyen BY, Shay LE, Wyvill KM, Pluda JM, Brawley O, Cohen RB et al. A pilot study of sequential therapy with zidovudine plus acyclovir, dideoxyinosine, and dideoxycytidine in patients with severe human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1993; 168: 810-7.

[19] van Leeuwen R, Bonsel GJ, Reiss P, Danner SA, Lange JM. Additive or sequential nucleoside analogue therapy compared with continued zidovudine monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients with advanced disease does not prolong survival: an observational study. *J Infect Dis* 1997; 175: 1344-51.

[20] Gerstoft J, Melander H, Bruun JN, Pedersen C, Gltzsche PC, Berglund O et al. Alternating treatment with didanosine and zidovudine versus either drug alone for the treatment of advanced HIV infection. The Alter Study. Nordic HIV Therapy Group. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 121-8.

[21] Brouwers P, Hendricks M, Lietzau JA, Pluda JM, Mitsuya H, Broder S, Yarchoan R. Effect of combination therapy with zidovudine and didanosine on neuropsychological functioning in patients with symptomatic HIV disease: a comparison of simultaneous and alternating regimens. *AIDS* 1997; 11: 59-66.

[22] Spector SA, Ripley D, Hsia K. Human immunodeficiency virus inhibition is prolonged by 3'-azido-3'-deoxythymidine alternating with 2',3'-dideoxycytidine compared with 3'-azido-3'-deoxythymidine alone. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 920-3.

[23] Husson RN, Shirasaka T, Butler KM, Pizzo PA, Mitsuya H. High-level resistance to zidovudine but not to zalcitabine or didanosine in human immunodeficiency virus from children receiving antiretroviral therapy. *J Pediatr* 1993; 123: 9-16.

[24] Skowron G, Bozzette SA, Lim L, Pettinelli CB, Schaumburg HH, Arezzo J. Alternating and intermittent regimens of zidovudine and dideoxycytidine in patients with AIDS or AIDS-related complex. *Ann Intern Med* 1993; 118: 321-30.

[25] Mazzulli T, Rusconi S, Merrill DP, D'Aquila RT, Moonis M, Chou TC, Hirsch MS. Alternating versus continuous drug regimens in

combination chemotherapy of human immunodeficiency virus type 1 infection in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 656-61.

[26] Nielsen C, Bruun L, Mathiesen LR, Pedersen C, Gerstoft J. Development of resistance of zidovudine (ZDV) and didanosine (ddl) in HIV from patients in ZDV, ddl and alternating ZDV/ddl therapy. *AIDS* 1996; 10: 625-33.

[27] Wein LM, Zenios SA, Nowak MA. Dynamic multidrug therapies for HIV: a control theoretic approach. *J Theor Biol* 1997; 185: 15-29.

[28] Oh M, Merrill DP, Sutton L, Hirsch MS. Sequential versus simultaneous combination antiretroviral regimens for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection in vitro. *J Infect Dis* 1997; 176: 510-4.

[29] Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, Robert C, Li TS, Agut H et al. HIV-1 rebound during interruption of highly active antiretroviral therapy has no deleterious effect on reinitiated treatment. Comet Study Group. *AIDS* 1999; 13: 677-83.

[30] García F, Plana M, Ortiz GM, Soriano A, Vidal C, Cruceta A et al. Structured cyclic antiretroviral therapy interruption (STI) in chronic

infection may induce immune responses against HIV-1 antigens associated with spontaneous drop in viral load. Programs and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2, 2000; San Francisco, Calif. Abstract LB 11.

[31] Ruiz L, Martinez-Picado J, Romeu J, Paredes R, Zayat MK, Marfil S et al. Structured treatment interruption in chronically HIV-1 infected patients after long-term viral suppression. *AIDS* 2000; 14: 397-403.

[32] Haslett PA, Nixon DF, Shen Z, Larsson M, Cox WI, Manandhar R et al. Strong Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Specific CD4+ T Cell Responses in a Cohort of Chronically Infected Patients Are Associated with Interruptions in Anti-HIV Chemotherapy. *J Infect Dis* 2000; 181: 1264-72.

[33] Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, Chun TW, Metcalf JA, Dewar R et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 15109-14.

[34] Tuldrà A, Fumaz CR, Ferrer MJ. Cómo evaluar la adhesión a los "HAART": un interrogante pendiente. *AIDS Cyber J* 2000; 3: 53-62.

[35] Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1763-9

[36] Kalichman SC, Ramachandran B, Catz S. Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 267-73.

[37] Holzemer WL, Corless IB, Nokes KM, Turner JG, Brown MA, Powell-Cope GM et al. Predictors of self-reported adherence in persons living with HIV disease. *Aids Patient Care STDS* 1999; 13: 185-97.

[38] Sorensen JL, Mascovich A, Wall TL, DePhilippis D, Batki SL, Chesney. Medication adherence strategies for drug abusers with HIV/AIDS. *AIDS Care* 1998; 10: 297-312.

[39] Erlen JA, Mellors MP. Adherence to combination therapy in persons living with HIV: balancing the hardships and the blessings. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1999; 10: 75-84.

[40] Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30.

[41] Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999; 131: 81-7.

[42] Mocroft A, Madge S, Johnson AM, Lazzarin A, Clumeck N, Goebel FD et al. A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART, and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22: 369-78.

[43] Chesney MA, Ickovics J, Hecht FM, Sikipa G, Rabkin J. Adherence: a necessity for successful HIV combination therapy. *AIDS* 1999; 13 (Supl A): S271-8.