

Sesión 22

Infección por VIH. Tratamiento

453

DOBLE TERAPIA CON ITIN EN PACIENTES CON INFECCION POR VIH: INACEPTABLE RIESGO DE DESARROLLO DE RESISTENCIAS

J.A. Iribarren, J. Arrizabalaga, I. Arruabarrena, N. Iriondo, F. Rodríguez-Arrondo, M.A. von Wichmann y X. Camino

Introducción: Aunque el estándar de tratamiento antirretroviral es la triple terapia, se ha preconizado, para algunos casos concretos, (problemas de adherencia, pacientes en multifracaso, países con escasos recursos,...) pautas de terapia doble basadas en inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos (DITIN).

Material y métodos: Revisamos la evolución de los pacientes de nuestra cohorte que, a 1 de enero de 2000, estaban en DTIN. Analizamos las siguientes variables: demografía, linfocitos CD4, carga viral, (ambos tanto al inicio como durante el seguimiento), tiempo en tratamiento doble, desarrollo de resistencias y evolución hasta el 31/12/2003. Para el análisis estadístico se ha utilizado, en las variables cualitativas, el test de ji cuadrado o el exacto de Fisher. Cuando se ha comparado una variable cuantitativa con otra cualitativa, se ha utilizado el test de la T de Student, o, en su defecto, un test no paramétrico.

Resultados: De los 803 pacientes en TAR, 43 estaban en doble terapia (4 de ellos habían recibido monoterapia previa), de los que 24 eran varones y 19 mujeres; 29/43 UDVP. La mediana de tiempo en doble terapia ha sido de 67,8 meses. La mediana de CV basal y CD4 fueron de 4,4 logs y de 327/ml respectivamente. A fin de seguimiento, quedan 14 pacientes en DTIN (11/14 pacientes con CV < 1.000 copias/ml; rango < 50-16000).. De los 29 pacientes que han cambiado a triple terapia, la mediana de CV y CD4 al cambio ha sido de 3 logs y 388/ml. Se solicitó estudio de resistencias en 8 pacientes. En 7/8 en los que se amplificó, presentaron 1-6 mutaciones, mediana 4, en el gen de la TI, siendo las más frecuentes las observadas en las posiciones 41, 67, 70, 215 y 219 (presentes cada una de ellas en al menos tres pacientes). No hubo diferencia en el tiempo en tratamiento entre los pacientes con (66,4 meses) y sin (66,9 meses) genotipo.

Conclusiones: A pesar de la ausencia de fracaso inmunológico, los pacientes en DTIN en fracaso virológico acumulan múltiples mutaciones, lo que confirma la contraindicación de iniciar terapias subóptimas en ningún lugar del mundo. Debe considerarse el cambio a triple terapia de los pacientes en doble terapia. En pacientes en DTIN que han acumulado muchas mutaciones, no existe una elevación importante de la carga viral, lo que hace pensar que la capacidad replicativa de estas cepas esté disminuida. Si estos datos se confirmaran, podría ser una terapia útil, a pesar de ser subóptima, en pacientes sin alternativas de tratamiento.

454

LIMITADA EFICACIA DE LA TRIPLE TERAPIA CON ZIDOVUDINA, LAMIVUDINA Y ABACAVIR COMO TRATAMIENTO INICIAL DE PACIENTES CON SIDA

P. Rivas, M. Górgolas, R. García, J. Becares, A. Goyenechea y M.L. Fernández-Guerrero

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Introducción: El tratamiento de los pacientes VIH + con la combinación de zidovudina, lamivudina y abacavir (Trizivir) supone una posibilidad atractiva debido a la sencillez del ré-

gimen y su tolerancia. La eficacia de esta combinación como tratamiento de inicio en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad no ha sido estudiada.

Material y métodos: Se incluyeron 43 enfermos con menos de 200 CD4 y/o cualquier enfermedad diagnóstica de SIDA en un estudio prospectivo de 48 semanas. El período de inclusión fue de mayo de 2001 a abril de 2002. Un estudio genotípico de resistencias previo detectó mutaciones a alguno de los componentes de la terapia en 3 pacientes y fueron excluidos.

Resultados: 34 hombres y 6 mujeres comenzaron el tratamiento (edad media 40,7 ± 8,6 años). La cifra media basal de CD4 fue de 132 ± 92 células/μL y la mediana de carga viral basal de 413.436 copias/ml (intervalo intercuartilico: 60.350-671.750). Un 57,5% eran homosexuales, un 20% heterosexuales y un 19% usuarios de drogas vía parenteral. El 30% de los enfermos se incluían en la categoría A3 de la CDC, el 17,5% en la B3, el 15% en la C2 y un 37,5% en la C3. En 9 pacientes (un 22,5%) se retiró el tratamiento por efectos secundarios (4 reacciones de hipersensibilidad, 3 por síntomas gastrointestinales y 2 por anemia). Un paciente retiró el consentimiento y dos fueron perdidos durante el seguimiento. Tras 48 semanas, un 95,6% (22/23) y un 69,5% (16/23) de los pacientes en tratamiento tenían menos de 400 y 20 copias/ml respectivamente. En el análisis por intención de tratar (pérdida o cambio de tratamiento = fallo) un 55% (22/40) y un 40% (16/40) tenían menos de 400 y menos de 20 copias/ml respectivamente. Hubo 6 casos de fracaso virológico, 3 con mala adherencia pero en los otros 3 se objetivó una adherencia mayor del 95% (los 3 tenían una carga viral basal mayor de 100.000 copias/ml). El incremento medio de CD4 fue de 130 ± 109 células/μL ($p < 0,001$). La adherencia fue mayor del 90% en 33 de los 40 pacientes. No hubo cambios significativos en el perfil lipídico y hubo un caso de lipodistrofia.

Conclusiones: El tratamiento con Trizivir no parece una opción inicial adecuada para la mayoría de enfermos con SIDA. Observamos una tasa alta de efectos secundarios y, a pesar de una buena adherencia, en una apreciable proporción de pacientes no se consigue un adecuado control virológico.

455

RAZONES POR LAS CUALES NO RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR) PACIENTES VIH (+) VISITADOS EN 3 HOSPITALES COMARCALES

S. Vega, J. Cucurull, J. Vilaró y M.A. Masabeu

Introducción: El TAR es básico en el manejo de los pacientes VIH (+). Sin embargo en nuestras consultas visitamos pacientes que no lo reciben.

Objetivo: Descripción de los pacientes que acuden regularmente a la Consulta de VIH de 3 Hospitales Comarcales y no reciben TAR y de los motivos por los cuales están sin él.

Material y métodos: Revisión de la Historia Clínica de los pacientes que no recibían TAR en diciembre 2003, recogiendo sus características y estado inmunológico, si nunca habían recibido TAR o si se había suspendido y el motivo.

Resultados: De 499 pacientes, 105 (21%) estaban sin TAR, 73 hombres (H) y 32 mujeres (M), edad media 39,2 a. (21-74). El mecanismo de contagio: UDVP 50%; relaciones heterosexuales (HTX) 37%; relaciones homosexuales 10%; desconocido 3%; un paciente con dos posibles mecanismos de transmisión (UDVP/HTX). El 14% fueron diagnosticados entre los años 1985-1989 (73% UDVP, 20% transmisión sexual (TS)); el 31% entre 1990-1994 (72% UDVP, 25% TS); el 24% entre 1995-1999 (56% UDVP, 36% TS); el 31% entre 2000-2003 (12% UDVP, 88% TS). El motivo de diagnóstico fue: conducta de riesgo 53% (56/105), de ellos 80% son H; contacto con paciente VIH (+) 30% (31/105), de ellos el 69% son M; infección no oportunista 8% (9/105); infección oportunista 2% (2/105); embarazo 2% (2/105); otros motivos 5% (5/105). El 59% eran VHC (+) (50% de los M y 63% de los H). En 67 pacientes

(63%) no se había iniciado TAR (naive), 45 H (62%) y 21 M (66%); en el 62% porque no procedía; 14% indicación dudosa, diferida; 12% por negativa del paciente; 9% patología concomitante; 3% otras causas. En 39 (37%) el TAR se había suspendido (TAR-SUSP), 28 H (38%) y 11 M (34%); 49% por abandono; 18% por decisión compartida médico-paciente (DMP); 18% por toxicidad; 15% por multiresistencia. El 79% de los abandonos fueron por decisión del paciente. En los naive la mediana de CD4 fue 430 (36-1830) y la mediana de Carga Viral (CV) fue 18.100 (< 200-2850000). En el grupo TAR-SUSP la mediana de CD4 fue 405 (14-811) y la mediana de CV 85.300 (< 200-710000). En el grupo DMP la mediana de CD4 fue 570 (330-811) y la mediana de CV 20600 (332-85300). Había 12 progresores lentos (12%), 8H y 4M.

Conclusiones: 1) El 21% de nuestros pacientes están sin TAR, de ellos, 2 de cada 3 son naive. 2) Un 24% de los pacientes naive cumplen criterios para iniciar TAR. 3) La causa más frecuente de la suspensión del TAR por abandono del tratamiento es por decisión del paciente, en el 80% de los casos sin ningún efecto adverso acompañante. 4) Todos los pacientes en los que se ha suspendido TAR por DMP tienen cifras de CD4 y CV favorables. 5) Aunque sólo sea un subgrupo de pacientes, se observa una tendencia, con los años, a un cambio en los mecanismos de contagio.

456

INFLUENCIA DE LA DROGADICCIÓN EN LA RECUPERACIÓN INMUNE DE PACIENTES VIH (+) QUE INICIAN SU PRIMERA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COMBINADA

F. Drona, J. Zamora, S. Moreno, A. Moreno, J.L. Casado, A. Muriel, M.J. Pérez-Eliás, A. Antela, L. Moreno y C. Quereda

Fundamento: La reconstitución inmunológica de los pacientes infectados por el VIH-1 que inician terapia antirretroviral combinada (ARV) es muy heterogénea. Se evalúa el impacto de la práctica de riesgo en la adquisición del VIH-1 [adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) vs otras], así como la coinfección por virus de la hepatitis (VHC), en la recuperación de linfocitos CD4+ a corto y largo plazo.

Métodos: Estudio prospectivo y observacional de cohortes. Los pacientes incluidos eran "naive", iniciaron ARV después de marzo de 1996, tuvieron un seguimiento prolongado (>24 meses) y supresión virológica mantenida. La evolución de los CD4+ se analizó según la práctica de riesgo en la adquisición del VIH-1; y se evaluó a los 6, 12, 18 y 24 meses. Se utilizaron modelos de regresión logística para valorar la asociación de ADVP con el principal parámetro evolutivo (incremento de CD4+), tras ajustar para otras posibles variables de confusión.

Resultados: Entre 501 pacientes que iniciaron ARV, se seleccionaron 288 (57%) que mantuvieron adecuada supresión virológica durante >24 meses; 176 (61%) habían sido ADVP. La coinfección por el VHC fue más prevalente en los ADVP (95% vs 16%, $p < 0,001$) así como el tener sida previo (30% vs 28%, $p = 0,65$). El 91% de los pacientes de ambos grupos recibieron pautas con inhibidores de la proteasa. Al comparar los pacientes no-ADVP con los ADVP, la mediana basal de linfocitos CD4+ y carga viral fue: 258 células/mm³ y 214 células/mm³ ($p = 0,41$); 5,07 log₁₀ y 4,87 log₁₀ copias/mL ($p = 0,11$), respectivamente. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las cifras totales de CD4+ a los 6 meses (456/mm³ en no-ADVP vs 341 cells/mm³ en ADVP; $p = 0,037$), 12, 18 y 24 meses (588/mm³ vs 472/mm³, $p = 0,013$). El análisis de regresión logística multivariante reveló que el antecedente de ADVP fue el factor independiente implicado en una peor recuperación inmunológica [OR: 0,23 (IC 95%: 0,076-0,717)], tras ajustar para otras variables.

Conclusiones: El antecedente de ADVP, y no la coinfección por el VHC, deteriora la recuperación inmunológica a corto y largo plazo en pacientes VIH (+) que inician su primera pauta antirretroviral de alta eficacia con adecuado control de la viremia plasmática.

457

NEVIRAPINA: SEIS AÑOS DE USO CLÍNICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES

E. Castell, I. Coca, R. Palacios, M. González, J. Ruiz, J. Santos, M. Márquez

Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: Los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de los Nucleósidos han sustituido a los Inhibidores de la Proteasa en muchos pacientes por su fácil posología, menor toxicidad metabólica y similar eficacia virológica-inmunológica.

Objetivo: Conocer los usos clínicos, seguridad y eficacia de la Nevirapina en una cohorte clínica.

Material y método: Estudio retrospectivo de los pacientes en tratamiento con Nevirapina y que tienen al menos un control postinicio, en una cohorte clínica informatizada hasta 31 de Julio 2003.

Resultados: 303 pacientes recibieron Nevirapina en este período, varones 80%, Práctica de riesgo: CDVP 31%, HMX 38%, HTX 29%, coinfectados por el VHC 40% (genotipo 54 p.: 65% uno y 26% tres). Indicación de tratamiento: naïve 19% (82.6% CV ND, media de tratamiento 109 ± 92 semanas), simplificación 45% (85% CV ND, media de tratamiento 121 ± 64 semanas, rescates 17% (35% CV ND, media de tratamiento 84 ± 64 semanas), pretratados 18% (45% CV ND, media de tratamiento 103 ± 73 semanas), 24 pacientes lo tomaron en el contexto de un megaHAART, AZT-3TC fue la combinación más frecuente (33%). Evolución: mantienen el tratamiento 42% (92% tienen CV ND), han suspendido el tratamiento 43%, Perdidos o abandonos 15%. Causa de la suspensión: Toxicidad 35% (25% hepatotoxicidad, 53.33% exantema ± fiebre, resto intolerancias varias), Fracaso 23%, Otros 42% (56% tenían la última carga viral ND). Un solo fallecimiento en el contexto de una Acidosis láctica.

Conclusiones: 1) La Nevirapina es una opción eficaz en pacientes naïve y en simplificación. 2) La toxicidad es controlable en la práctica clínica habitual.

458

EFICACIA Y TOLERANCIA DE LA INCLUSIÓN DE TENOFOVIR EN TERAPIA DE RESCATE EN PACIENTES CON MÚLTIPLES FRACASOS VIROLÓGICOS

J. Moya, J.L. Casado, A. Antela, L. Aranzabal, A. Moreno, S. Diz, F. Dronda, M.J. Pérez-Elías y S. Moreno

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramon y Cajal. Madrid.

Objetivos: La inclusión de tenofovir DF (TDF) se ha demostrado eficaz en disminuir la carga viral en pacientes pretratados. Sin embargo, existen pocos datos sobre su eficacia en la práctica clínica cuando se utiliza en pacientes con múltiples fracasos previos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 70 pacientes VIH con múltiples fracasos previos que recibían TDF 300 mg/día como un componente en una terapia de rescate. La respuesta virológica se definió como un descenso de al menos 0.5 log copias/ml a las 24 semanas. En todos los casos se determinó la resistencia genotípica a la inclusión.

Resultados: La edad media fue 41 años, 74% eran varones, la mediana de carga viral fue 4,3 log (2,1->5,7 log) y el recuento de CD4+ fue 264 cels/mmc (37-776). Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con análogos de nucleósidos (mediana, 88 meses) y habían fracasado en varios regímenes con inhibidores de proteasa, con un número medio de 10,5 regímenes previos (2-20). La media de mutaciones en la retrotranscriptasa fue de 12 (4-23) y de 11,5 (2- 18) en el gen de la proteasa. TDF se incluyó en un regimen nuevo con una media de 2,7 fármacos (r/lopinavir en 19%, r/amprenavir

en 44%, r/lopinavir-amprenavir in 9%). En general, hubo un descenso medio de -0,96 log y -0,82 a los 3 y 6 meses de tratamiento. Seis pacientes (7%) tuvieron efectos adversos, pero solo 1 paciente tuvo que interrumpir terapia por un efecto adverso atribuido a TDF (síndrome nefrótico). Mutaciones en los codones 210, 41 y 215 de la RT se encontraron en el 46%, 62%, y 78% de pacientes a la inclusión, respectivamente, con 44% de pacientes presentando las 3 mutaciones de forma simultánea. La eficacia virológica se relacionó con la presencia de la mutación 210 (-0,41 vs -1,21 log, p = 0,03), y un período más largo de tiempo en análogos de nucleósidos (p = 0,01). Hubo una tendencia a menor respuesta en pacientes con un alto número de mutaciones en el gen de la proteasa (p = 0,06), con mayor número de regímenes previos (-0,55 vs -1,18, p = 0,07)., o en aquellos con las mutaciones 41 o 215.

Conclusiones: Tenofovir DF puede mejorar la tasa de respuesta en una terapia de rescate. Sin embargo, la eficacia se relaciona con la historia de tratamiento y la presencia de NAMs en la transcriptasa inversa, especialmente en el codon 210.

459

IDENTIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LAS TOXICIDADES RELACIONADAS CON EL EMPLEO DE ITIANS QUE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA OCASIONAN SU SUSTITUCIÓN POR TENOFOVIR DF (ESTUDIO RECOVER)

M.J. Pérez Elías, A. Antela, J. Sanz Sanz, I. Ocaña, A. Vergara de Campos, R. Hervás, A. Ocampo, A. Lorenzo, P. Ferrer, S. Moreno, en representación del grupo RECOVER.

Antecedentes: Estudios In vitro y clínicos han demostrado que Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) presenta un buen perfil de seguridad así como un bajo potencial para desarrollar toxicidad mitocondrial e incrementar los niveles de ácido láctico. Todos los datos disponibles hasta la fecha sugieren que TDF es una alternativa válida cuando es necesario sustituir un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH- 1 análogo de los nucleósidos (ITIAN) por toxicidad en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Objetivo: Evaluar la estrategia de cambio del ITIAN responsable de la toxicidad por TDF en pacientes infectados por el VIH-1 con supresión virológica.

Métodos: Desde septiembre de 2002, estamos llevando a cabo un estudio prospectivo, multicéntrico, nacional, para identificar las toxicidades más frecuentes asociadas a ITIANs que causan la retirada de los mismos. Hemos incluido 1350 pacientes a los cuales se les había sustituido un ITIAN por TDF a causa de la presencia de alguna toxicidad. El estudio RECOVER se encuentra actualmente en marcha en 120 centros españoles. Se prevé un seguimiento de 48 semanas de todos los pacientes.

Resultados: Hasta la fecha disponemos de datos de los primeros 531 pacientes que han alcanzado las primeras 12 semanas de tratamiento. La edad media fue de 42 años (rango 22-67), 69% varones y 48% ADVP. El 72% estaban en su 3ª línea de tratamiento o superior. Todos los pacientes tenían carga viral indetectable en el momento del cambio y la media de CD4 fue de 552 cel/μL (DE 13). La estavudina fue el fármaco sustituido con más frecuencia (71%) seguido de didanosina (12%) y zidovudina (12%). Tras el cambio, los regímenes más frecuentes fueron tenofovir + lamivudina + efavirenz (n = 120), tenofovir + didanosina + efavirenz (n = 88) y tenofovir + lamivudina + nevirapina (n = 72). Tras las primeras 12 semanas todos los pacientes excepto 3 mantuvieron carga viral indetectable y se produjo un incremento medio de CD4 de 23 cel/μL (p < 0,001). La evolución de las 2 toxicidades más frecuentes (lipoatrofia y lipodistrofia) no ha empeorado. En cuanto a los pacientes que presentaban neuropatía periférica (n = 54) resolvió el 33%, mejoró el 50% y se mantuvo sin cambios el 17%. Todos los pacientes incluidos

con anemia, náuseas, hiperlactatemia asintomática, vómitos, diarrea, pancreatitis, fiebre, astenia, rash, o hipersensibilidad resolvieron su problema. Durante el período de seguimiento no se reportaron nuevos eventos adversos asociados a la terapia.

Conclusiones: La toxicidad más frecuente asociada al tratamiento con ITIANs que originó su sustitución fue la lipotrofia, seguida de la neuropatía periférica. En este estudio, el fármaco más frecuentemente sustituido por tenofovir fue estavudina. Tenofovir ha mostrado ser una alternativa segura y eficaz cuando un único ITIAN debe ser sustituido debido a un efecto adverso.

460

ESTUDIO PILOTO SOBRE LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DOBLE CON LOPINAVIR/rtv MÁS TENOFOVIR EN PACIENTES CON AUSENCIA DE RESISTENCIAS EN EL GEN DE LA PROTEASA

J. Arrizabalaga, J.A. Iribarren, F. Rodríguez Arrondo, M.A. von Wichmann y X. Camiño

Hospital Donostia. San Sebastián.

Introducción: La estrategia de tratamiento de inducción seguida de mantenimiento fue desechada a mediados de los 90. La potencia de las medicaciones actuales ha vuelto a abrir el debate. Por otro lado la ausencia de resistencias en regímenes con LPV/rtv como primer tratamiento antirretroviral, hacen más segura esta opción.

Pacientes y métodos: Se trata de un estudio piloto con la combinación LPV/rtv y TDF. Para ser incluido en el estudio, el gen de la proteasa debía estar intacto o el paciente no debía haber presentado fracaso estando en tratamiento con IP. Aquellos pacientes que presentaran la mutación L210W asociada a otras tres mutaciones del gen de la TI eran excluidos del estudio. La inclusión era independiente de que los pacientes se encontraran en fracaso de tratamiento o estuvieran indetectables (Carga viral inferior a 50 copias/mL).

Resultados: Se incluyeron 14 pacientes (6 mujeres). La mediana de CD4 a la inclusión fue de 426 (47-993). En 7/14 pacientes el tratamiento se inició tras fracaso del previo, siendo las causas: 4 presencia de la mutación Q151M y 3 la presencia de NAMS. La CV mediana de este grupo era 6700 (1700-20000). La otra mitad, correspondían a pacientes que en el momento del cambio se encontraban con CV \leq 50 copias/mL, todos ellos presentaban toxicidad importante: 2 hepatitis por NVP y ABC, 1 esteatosis debida a ITIAN y 4 lipotrofias severas. 13 pacientes han alcanzado los tres meses de seguimiento de los cuales 12 (92%) se encuentran con CV \leq 50 copias/mL. El restante era un paciente simplificado que al tercer mes presentaba una CV de 250 copias/mL. CD4 mediana 477 (47-908).

Conclusiones: En Tanto los pacientes que presentan la mutación Q151M, como aquéllos con menos de 4 NAMS en el gen de la TI y que tienen el gen de la proteasa intacto, la biterapia LPV+TDF es segura a corto plazo. Asimismo en los pacientes que se simplifican. Alcanzando niveles de indetectabilidad por debajo de 50 copias que se encuentran al nivel de las terapias triples. Son necesarios ensayos clínicos que demuestren, al menos, la no inferioridad de esta terapia con respecto a las triples clásicas

461

EXPERIENCIA CON TENOFOVIR EN NIÑOS CON INFECCIÓN VIH

J.T. Ramos Amador, M.I. González Tomé, P. Rojo, S. Guillén, M. Fernández Ibieta y M.A. Marín

Introducción: La experiencia en niños con Tenofovir (TDF) es escasa. Sin embargo, aunque aún no está aprobado en menores de 18 años, su empleo en niños va en aumento tanto en

terapias de rescate como de simplificación, para conseguir pautas más simples o menos tóxicas.

Pacientes y métodos: Se han revisado retrospectivamente las historias clínicas de todos los niños seguidos en el hospital hasta diciembre del 2003.

Resultados: Sobre un total de 66 niños en tratamiento antirretroviral, 7 (11%) han recibido una terapia que incluye TDF. Todos adquirieron la infección por transmisión vertical. La mediana de TARGA previa era de 47 meses. En 5 pacientes, la indicación fue como terapia de rescate tras múltiples fracasos previos con las tres familias de fármacos. En un caso como parte de un cambio terapéutico a una pauta una vez al día para mejorar adherencia, y en otro caso como sustitución de d4T por lipodistrofia. La mediana de edad al comienzo de la terapia con TDF fue de 14 años (rango 6-19). Cinco pacientes adolescentes recibieron una dosis de 300 mg y dos menores de 10 años, medio comprimido. Mediana de dosis: 7 mg/kg (rango 4.9- 10 mg/kg), 204 mg/m² (rango 186-244 mg/m²). La mediana de CD4 basal fue de 535 (222-821) y de carga viral plasmática de 4,36 log₁₀ (1,76-5,7). Todos los pacientes habían recibido ITIAN e IP y tenían resistencias genotípicas asociadas. Sólo una niña era naíve a ITINN, por lo que se pautó ddI, EFV y TDF, una vez al día. El resto recibieron pautas que incluía también lopinavir/ritonavir como fármaco nuevo para el paciente. Tras una mediana de tratamiento con TDF de 9 meses (rango 6-22), se produjo un aumento de CD4 de 42 células/ml y un descenso de carga viral de 1,21 log₁₀. A los 6 meses, 5 pacientes alcanzaron carga viral por debajo de 50 copias/ml de ARN plasmático, manteniéndose indetectables durante el seguimiento. La tolerancia fue aceptable, sin objetivarse alteraciones analíticas significativas ni afectación renal.

Conclusiones: Nuestra experiencia preliminar con TDF en niños y adolescentes indica que es un fármaco bien tolerado, útil, en pautas de rescate, incluso en niños con múltiples fracasos previos, así como tratamiento de simplificación para mejorar adherencia y disminuir toxicidad. Son necesarios estudios en niños con TDF para definir la dosis idónea, la efectividad y seguridad a largo plazo.

462

EFICACIA DE ENFUVIRTIDE POTENCIANDO LA MEJOR OPCIÓN TERAPÉUTICA ANTIRRETROVIRAL EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN VIH MULTIRRESISTENTE

J. López Aldeguer¹, M.J. Galindo², J. Flores³, F. Baldoví², J. Lacruz¹, M. Masiá⁴, C. Ricart⁵, S. Padilla⁴, E. Ortega⁶, F. Bellver³ y J. Carmena⁵

¹Hospital La Fe, Valencia. ²Hospital Clínico Universitario, Valencia. ³Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ⁴Hospital General Universitario, Elche. ⁵Hospital Dr. Peset, Valencia. ⁶Hospital General Universitario, Valencia.

Antecedentes: La asociación de enfuvirtide (T-20) a la mejor opción terapéutica en el tratamiento de enfermos VIH+ multirresistentes produce una mejora inmunológica y virológica frente a la opción terapéutica sin T-20. En nuestro país se inició un programa de uso compasivo con T-20 asociado a la mejor opción terapéutica según criterio del clínico que indicaba el tratamiento.

Pacientes y métodos: Pacientes que habían recibido tratamiento con las tres familias de fármacos antirretrovirales y con resistencia documentada a las tres familias, muy inmunodeprimidos y con CV detectable. Se recogen prospectivamente los datos de eficacia y seguridad de los enfermos que han llevado al menos 4 semanas de tratamiento en varios hospitales de nuestra comunidad autónoma. Los datos se recogieron según el protocolo Gesida 35- 03. Se consideró la fecha de seguimiento hasta el 31.12.03.

Resultados: Veinticuatro pacientes recibieron tratamiento con T-20 además de la mejor opción terapéutica. El seguimiento medio ha sido de 30 semanas (12-48). En el momen-

to inicial el log de la carga viral (media) era 5,55, el número de linfocitos CD4 70,4 (10-204) y el promedio de fármacos (de las tres familias) que habían recibido era de 11,6. La mayoría (18/24 pacientes) habían tenido eventos tipo C. Los resultados obtenidos a las 12, 24 y 36 semanas de tratamiento son: descenso de CV 0,55, 0,68 y 0,49 log, proporción de pacientes con CV < 400 copias/μL 25, 33 y 38%, incremento medio de CD4 72, 89 y 113 céls/μL y proporción de pacientes con CD4 superiores a los del inicio 70, 89 y 73%. Los efectos adversos más frecuentes fueron la reacción local en el punto de inyección (nódulos) que fue la causa de suspensión del tratamiento en 2 casos. Dos pacientes presentaron eventos infecciosos tipo C, dos neumonía y dos eventos tipos B.

Conclusiones: El enfuvirtide asociado a la mejor opción terapéutica por vía oral, es un fármaco seguro y eficaz desde el punto de vista virológico e inmunológico en los pacientes multitratados y con multiresistencia a los antirretrovirales clásicos.

463

ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DE FUZEON® + TERAPIA OPTIMIZADA (TO) FRENTE A TO EN PACIENTES INFECTADOS DE VIH-1 / SIDA RESISTENTES A LAS TERAPIAS ANTIRRETROVIRALES (AVR)

D. Serrano¹, S. Magaz¹, X. Badia², C. Álvarez³ y J. Green⁴

¹Health Outcomes Policy & Economics, Barcelona, España,

²Health Outcomes Research Europe, Barcelona, España,

³Roche Farma S.A, Madrid, España, ⁴Hoffmann-La Roche INC, Nutley, NJ, EE.UU.

Fuzeon® (enfuvirtide; ENF), es la primera de una nueva clase de terapias antirretrovirales (ARV) conocidas como inhibidores de fusión. Ha demostrado elevadas tasas de eficacia en pacientes infectados por VIH-1 / SIDA que presentan resistencias a los actuales tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) en ensayos a 48 semanas.

Objetivos: Analizar la eficiencia en términos económicos de añadir ENF a una terapia TARGA optimizada (TO) en pacientes infectados por VIH-1.

Métodos: Se elaboró un modelo de Markov para predecir el progreso clínico de los pacientes, y evaluar los costes asociados a los tratamientos comparados. Con este fin se obtuvo el coste-efectividad (C/E) de ENF en función del coste incremental por año de vida ganado (AVG). Se consideró un horizonte temporal de 10 años, y la perspectiva del análisis fue la del sistema nacional de salud español. Las tasas de eficacia y las probabilidades de transición se obtuvieron a partir de resultados de ensayos epidemiológicos y clínicos publicados. El uso de recursos sanitarios se obtuvieron a partir de una revisión de la literatura y bajo la supervisión de un panel de 6 expertos clínicos líderes de opinión. Los costes unitarios de los recursos fueron obtenidos a partir de recursos publicados para el entorno español, y se actualizaron a euros de 2.003.

Resultados: Añadir ENF a la TO incrementa la esperanza de vida en 1,6 años (4,7 años con la TO frente a 6,3 años con EFV + TO). Los costes totales del tratamiento fueron de 117.375 € para la TO frente a 159.121 € para EFV + TO. Esta diferencia es debida sobretodo a que al incremento en la esperanza de vida de los pacientes tratados con EFV origina un aumento en el consumo de recursos sanitarios. El coste incremental por AVG con ENF fue de 25.687 €.

Conclusiones: ENF en pacientes infectados por VIH-1 resistentes a las nuevas terapias ARV, y en combinación con una TO, beneficia a los pacientes tratados aumentando la supresión de la carga viral, incrementando el tiempo hasta que se produce fallo inmunológico y aumentando el recuento de linfocitos CD4+. Todos estos beneficios clínicos se reflejan en un aumento en la esperanza de vida. Los resultados de la evaluación económica se encuentran dentro del rango considerado como eficiente en el ámbito español, por lo que ENF en combinación con la TO resulta una opción adecuada frente a la TO desde el punto de vista clínico y económico.

464

EFICACIA Y SEGURIDAD DE UNA PAUTA DE SAQUINAVIR 1600 MG/RITONAVIR 100 MG QD MAS DOS ANÁLOGOS DE NUCLEOSIDOS EN PACIENTES VIH+ NAIVE. RESULTADOS FINALES

J. González-García¹, J. Frías², V. Estrada³, J.R. Arribas¹, B. Duque², A. Carcas², J.M. Peña¹, P. Vicianá⁴, E. Perez-Guzmán⁵, A. Vergara⁶, J. Rodríguez⁷, J. Marín⁸, J. Sanz⁹ y F. Orihuela¹⁰

¹H. La Paz Madrid, ²Departamento Farmacología UAM, ³H. San Carlos Madrid, ⁴H. Virgen del Rocío Sevilla, ⁵H. Puerta del Mar Cádiz, ⁶H. Puerto Real Cádiz, ⁷H. Virgen de la Macarena Sevilla, ⁸H. La Princesa Madrid, ⁹H. La Merced Sevilla, ¹⁰H. Carlos Haya Málaga. España.

Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad del tratamiento con saquinavir (SQV) potenciado administrado una vez al día con dos análogos de nucleósidos como primer TARV y confirmar si las concentraciones valle de SQV en período de equilibrio se encuentran por encima de la CI50 de las cepas VIH *wild-type*.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, multicéntrico y prospectivo. *Pts:* varon/mujer: 38/8; edad media 39; peso mediana 65 kg. *Características VIH:* ADVP 53%, heterosexual 29%, homosexual 18%; estadio CDC (n): A:16, B:18, C:10; CD4+ y viremia VIH basal: 129 cel/μL y 5,05 log (copias/ml). *Protocolo visitas:* basal, semana (s)4, s16 y cada 12 s hasta s52. *Valoración eficacia:* viremia VIH < 50 cop/ml, descenso de viremia VIH e incremento de CD4+. *Criterio buena adherencia:* cumplimiento > 90% de las dosis.

Resultados. *Eficacia:* Viremia < 50 cop/ml (por intención de tratar y por protocolo) en s4 20 y 27%, s16 41 y 66%, s28 50 y 77%, s40 46 y 77% y s52 40 y 90%. Disminución de viremia VIH basal en s4 -2.4, s16 -2.8, s28 -3.3, s40 -3.2 y s52 -3.3 log (p < 0,005). El incremento de CD4 fue en s4 +72, s16 +105, s28 +136, s40 +160 y s52 +158 cel/μL (p < 0,005). *Adherencia:* > 90% de los pts en tratamiento referían adherencia > 90% en cada visita. *Tolerancia:* 30% de los pts presentaron un efecto adverso grado (EA) III o IV, pero solo en un 5% el EA grado III/IV estaba al menos probablemente relacionado con el TARV. Los EAs más frecuentes fueron diarrea, dispepsia y vómitos. Diecinueve pts interrumpieron el tratamiento antes de finalizar el protocolo, 12 de ellos antes de s4 y otros 5 entre s4 y s16. En 2/3 de los casos las interrupciones se justificaron por EAs. *Farmacocinética:* Los 32 pts analizados presentaron una concentración valle de SQV > 50 ng/ml (mediana 212, rango 58-994 ng/ml). No hubo correlación entre los niveles de SQV y la aparición de EAs.

Conclusiones. El tratamiento con SQV potenciado una vez al día asociado con dos análogos de nucleósido es potente y relativamente seguro en el tratamiento inicial de pacientes infectados por VIH+. La adherencia al tratamiento es buena y los niveles de fármaco suficientes para la inhibición de cepas de VIH no resistentes a inhibidores de proteasa. Nuevas posologías (tabletas de SQV de 500 mg) de más fácil administración y menos efectos secundarios podrían incrementar la eficiencia de las pautas QD basadas en SQV potenciado.

465

ENSAYO ALEATORIZADO, ABIERTO, PROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH SIN TRATAMIENTO PREVIO, QUE COMPARA ZDV/3TC FRENTE A D4T/DDI, MÁS EFAVIRENZ, NEVIRAPINA O INDINAVIR/RITONAVIR (ESTUDIO AMADEUS 01)

A. Antela, J.A. Iribarren, B. Mahillo, I. Santos, E. Ribera, C. Gutierrez, H. Esteban, P. Labarga, J. González, A. Andia y P. Marti-Belda

Introducción: La eficacia, tolerabilidad y barrera genética son factores fundamentales al escoger un régimen antirretroviral inicial.

Métodos: Se analiza la eficacia, tolerabilidad y aparición de resistencias en un estudio, aleatorizado, abierto, prospectivo y comparativo entre ZDV/3TC y d4T/ddI, más Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP) o Indinavir/Ritonavir (IDV/RTV), en pacientes sin tratamiento previo. Se realizó secuenciación completa de los genes de la retrotranscriptasa (RT) y de la proteasa (PRO), en el momento basal y tras fracaso.

Resultados: Se incluyeron 69 pacientes, con una media de edad de 37 años, el 77% varones, el 33% con SIDA previo, el 35% ex-UDVP. Lasa medianas de carga viral (CV) y recuento de CD4+ basales fueron de 4,92 log₁₀ copias/ml y 180/mm³. En las muestras basales se detectó una mutación mayor en la RT en dos pacientes (M41L y V118I) y en el 28% había una mutación mayor en la PRO (17% M36I, 7% L10I, 4% K20M). Tras 12 meses de seguimiento, presentaban una CV inferior a 50 copias/ml el 85% de los pacientes en tratamiento (ET) y el 48% por intención de tratamiento (IT), con mejor respuesta en los pacientes con ZDV/3TC que aquellos con d4T/ddI, en el análisis por IT [62% vs 34%, OR: 3,1 (1,2-8,3), p: 0,02], sin diferencias significativas al comparar NVP vs EFV, ni NVP/EFV vs IDV/RTV. La mediana de incremento en la cifra de CD4+ fue de 195/mm³, significativamente mayor con d4T/ddI al compararlo con ZDV/3TC (206 vs 116/mm³, p: 0,025), sin diferencias entre NVP, EFV e IDV/RTV. En 17 pacientes, el fracaso se debió a eventos adversos, significativamente más frecuentes entre los que recibieron IDV/RTV. Dos pacientes presentaron fracaso virológico, con la aparición de una nueva mutación (M184V) en uno de ellos.

Conclusiones: La prevalencia de resistencias basales es baja. La eficacia virológica global después de 1 año fue del 48% en el análisis por IT, con mejor respuesta virológica en los pacientes que recibieron ZDV/3TC frente a los que recibieron d4T/ddI. La recuperación inmunológica fue significativamente mejor entre los pacientes que recibieron d4T/ddI. El fracaso virológico fue infrecuente con sólo una nueva mutación (M184V) en un paciente. La mayoría de los fracasos se debieron a eventos adversos, siendo este hecho mucho más frecuente entre los pacientes con IDV/RTV, que tuvieron una tasa de abandono del 36% debido a intolerancia.

466

EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN REGIMEN "UNA VEZ AL DÍA" CON NNRTIS COMO SIMPLIFICACIÓN DE UNA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA

J. Moya, J.L. Casado, A. Marin, L. Aranzabal, A. Moreno, A. Antela, F. Dronda, M.J. Perez-Eliás y S. Moreno

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Objetivos: La dosificación "una vez al día" (régimen QD) de la terapia antirretroviral podría mejorar la adherencia y la calidad de vida de los pacientes VIH-positivos. Sin embargo, pocos estudios han demostrado la eficacia y la seguridad de dichos regímenes terapéuticos, así como los potenciales riesgos de una mayor incidencia de hepatotoxicidad y fracaso.

Material y métodos: Estudio prospectivo, no randomizado de 56 pacientes NNRTIs-naïve incluidos en un régimen QD con ddI (400 or 250 mg) más 3TC (300 mg) junto a nevirapina (400 mg, 23 pacientes) o efavirenz (600 mg, 33 pacientes), después de un régimen terapéutico con un inhibidor de la proteasa. La eficacia virológica fue definida como la persistencia de carga viral VIH indetectable (< 50 copias/ml), después de 48 semanas desde el inicio de la terapia en estudio. La adherencia se calculó mediante un cuestionario validado, y se definió como la relación resultante entre las dosis prescritas y las perdidas.

Resultados: La media de edad fue de 39 años y el 52% adquirieron la infección VIH por uso de drogas vía parenteral. Al inicio del estudio, la mediana de CD4+ era de 393 cels/mm

(99-1292), y el 70% de los pacientes presentaban una carga viral < 50 copias/ml después de un tiempo medio de uso de inhibidores de la proteasa de 16 meses. El 39% de los pacientes habían recibido previamente mono o biterapia con antirretrovirales. El 16% de los pacientes presentaban unos niveles de adherencia menores del 95%. Tras 48 semanas, el 87% de los pacientes estaban por debajo de 50 copias/ml (análisis OT, 68% por intención de tratamiento). No se encontraron diferencias significativas en eficacia virológica en relación con cifras de CD4+ basales, o en el uso de nevirapina o efavirenz. La cifra de CD4+ ascendió a 435 cels/mm. Se documentó rash en 1 paciente (2%), hepatotoxicidad en 2 casos (4%), y síntomas relacionados con el sistema nervioso central en 8 casos (14%). Tras la simplificación, el porcentaje de pacientes con adherencia < 95% disminuyó del 16% al 2%, y se observó un importante descenso de las cifras de triglicéridos (media, 246 a 179, p = 0,01).

Conclusiones: El uso de un régimen QD con nevirapina o efavirenz es eficaz a la hora de mantener la supresión de la replicación viral e incrementa de forma importante la adherencia a la terapia antirretroviral tras la simplificación de un régimen con inhibidores de la proteasa.

467

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y TOLERANCIA DE UN REGIMEN QD CON ddI+3tC+NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS EN PACIENTES NAÏVE VIH-POSITIVOS Y TRAS SIMPLIFICACIÓN DE UNA TERAPIA CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA

J. Moya, J.L. Casado, A. Marin, L. Aranzabal, A. Moreno, A. Antela, M.J. Perez-Eliás, F. Dronda y S. Moreno

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Objetivos: Podría plantearse la hipótesis de que la dosificación "una vez al día" (QD) de la terapia antirretroviral, debería ser más eficaz en los casos de simplificación desde una terapia con inhibidores de la proteasa que en pacientes naïve VIH-positivos, especialmente en términos de adherencia y mejora de la calidad de vida.

Material y métodos: Estudio prospectivo, no randomizado de 77 pacientes naïve para NNRTIs incluidos en un régimen QD con ddI más 3TC junto a nevirapina o efavirenz, después de una terapia con inhibidores de la proteasa (56 pacientes) o como terapia de inicio (21 pacientes). La eficacia virológica se definió como la presencia de carga viral de VIH indetectable (< 50 copias/ml) a las 48 semanas de inicio de la terapia en estudio. La adherencia se calculó mediante un cuestionario validado, y se definió como el porcentaje de dosis tomadas la última semana.

Resultados: Tras una mediana de 16 meses de terapia con inhibidores de la proteasa, la cifra mediana de CD4+ era de 393 cels/mm³(99- 1292), y el 70% de los pacientes presentaban una carga viral < 50 copias/ml. Además, el 16% de los pacientes declararon una adherencia por debajo del 95%. A las 48 semanas, el 87% y el 68% de los pacientes estaban por debajo de 50 copias/ml (análisis OT y análisis por intención de tratar, respectivamente), y los niveles de adherencia por debajo del 95% se observaron solamente en el 2% de los pacientes. A la inclusión, en pacientes naïve, la mediana de carga viral era de 5,2 log y las cifras de CD4+ eran de 218 cels/mm. A las 48 semanas de inicio de la terapia, el 95% y el 81% de los pacientes estaban por debajo de 50 copias/ml (análisis OT y por intención de tratamiento, respectivamente), y el 3% declaraban una adherencia por debajo del 95%. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre los dos grupos, pero sí se objetivó un descenso significativo en las cifras de triglicéridos (p < 0,01) tras abandono de la terapia con inhibidores de la proteasa en comparación con un incremento de los niveles de colesterol tras el inicio de terapia en los pacientes naïve (164 a 213), p = 0,001).

Conclusiones: Los regímenes QD con ddI, 3TC, y nevirapina o efavirenz son útiles a la hora de conseguir y mantener una buena adherencia cuando se utilizan como simplificación o terapia inicial en pacientes VIH-positivos. Además, dichos regímenes fueron eficaces y bien tolerados en ambos grupos de pacientes.

468

VALORACIÓN DE LA EFICACIA, TOLERANCIA, FARMACOCINÉTICA Y CAMBIOS EN ADHERENCIA EN PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DOS VECES AL DÍA (BID) Y SIMPLIFICAN A UN REGIMEN UNA VEZ AL DÍA (QD)

J.L. Casado, J. Moya, A. Marin, L. Aranzabal, A. Moreno, A. Antela, F. Dronda, M.J. Perez-Eliás y S. Moreno
Dpto. de E. Infecciosas Hospital Ramon y Cajal. Madrid.

Objetivos: La dosificación una vez al día podría permitir mejorar la adherencia y la calidad de vida en pacientes con infección VIH que precisan terapia antirretroviral. Sin embargo, no hay estudios específicamente diseñados para valorar la mejoría que se produce en el caso de estar recibiendo ya una terapia BID.

Material y métodos: Estudio prospectivo, no aleatorizado de 60 pacientes que fueron incluidos en un regimen QD con la combinación de ddI, 3TC, y nevirapina (42) o efavirenz (18), tras recibir un régimen BID (AZT o d4t más 3TC más nevirapina o efavirenz o abacavir). Se definió eficacia virológica como alcanzar o mantener carga viral indetectable (<50 cop/ml) a las 48 semanas de terapia. Se midió adherencia a través de un cuestionario validado. Los niveles valle de nevirapina se realizaron antes del cambio (BID, 26 casos) y tras el cambio al régimen QD (11 pacientes).

Resultados: Durante el régimen BID, la mediana de CD4+ era de 421 cels/mmc (193-999), y el 72% de los pacientes tenían una carga viral < 50 copias/ml. A las 48 semanas del cambio a QD, 82% y 70% de pacientes presentaban carga viral indetectable (análisis OT e ITT, respectivamente), y la cifra de CD4+ se incrementó a 560 cels/mmc. No se observaron diferencias en la eficacia virológica según el uso de nevirapina o efavirenz, o CD4+ basales. Catorce pacientes (23%) abandonaron el regimen, 5 por fracaso virológico y 3 por efectos adversos. Específicamente, se observó exantema en 1 paciente (2%), hepatotoxicidad en 4 casos (7%), y síntomas del SNC en 2 casos (3%). En el regimen QD, solamente 2% de pacientes tuvieron niveles de adherencia menores del 95% de las dosis prescritas. Los niveles de triglicéridos descendieron de forma significativa (212 a 163, p = 0,04) sin cambios en los niveles plasmáticos de colesterol. El estudio farmacocinético no objetivó diferencias significativas en los niveles valle de nevirapina durante el tratamiento con este fármaco BID o QD (3941 vs 4659 ng/ml, respectivamente).

Conclusiones: La combinación de ddI+3TC+no análogos de nucleósidos una vez al día es eficaz, bien tolerada, e incrementa la adherencia incluso en pacientes que reciben un regimen BID. Los datos farmacocinéticos de nevirapina apoyan su uso en un regimen QD.

469

FACTORES QUE PREDICEN EL FRACASO EN LAS INTERRUPCIONES DEL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES ESTABLES CON INFECCIÓN VIH

R. Torres Perea, M. Cervero Jiménez, J.J. Jusdado Ruiz-Capillas, M. Del Alamo Rodríguez*, C. Vicente Martín, P. del Valle Loarte y J. Solís Villa

Servicio De Medicina Interna/Unidad VIH. *Servicio de Microbiología. Hospital Severo Ochoa. Madrid.

Justificación: Las interrupciones del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) para pacientes con buen

estado clínico y sin compromiso inmunológico es una estrategia atractiva en el manejo de pacientes infectados- VIH que conlleva efectos favorables en relación con la toxicidad, la calidad de vida y los costes.

Métodos: Evaluamos este enfoque en pacientes infectados por VIH que suspendieron el tratamiento TARGA por decisión propia, toxicidad o por haber iniciado el tratamiento con una cifra de CD4 > 500 cel/ml, estando en la actualidad con una respuesta inmunológica mantenida (CD4 >500 cel/ml). Mediante regresión logística construimos un modelo predictivo de fracaso (definido como CD4 < 350 cel/ml o la presentación de un evento clínico relacionado con la infección VIH), introduciendo en el modelo las variables cifra de CD4 al inicio del tratamiento, CD4 nadir, CD4 en el momento de la suspensión, RNA VIH al inicio del tratamiento, RNA VIH en el momento de la suspensión y período de tiempo que ha estado indetectable RNA VIH antes de la suspensión.

Resultados: Estudiamos a 44 pacientes de forma prospectiva a los que se suspendió el tratamiento TARGA, con un seguimiento mínimo de más de 6 meses desde la suspensión: mediana 13 meses. Las causas de la suspensión fueron: 2 (4,5%) lipodistrofia; 6 (13,6%) toxicidad hepática grado 4; 2 (4,5%) complicaciones cardiovasculares; 11 (25%) por decisión del paciente; y 23 (52,3%) por decisión del médico al haber iniciado el tratamiento con una cifra de CD4 >500 cel/ml. A 12 pacientes (27,3%) hubo que reintroducir el tratamiento: 6 pacientes por eventos clínicos (muguet 1, trombopenia 1, síndrome retroviral agudo 2, neumonitis por *P. Carinii* 1 y tuberculosis pulmonar 1); y los otros 6 por descenso de CD4 por debajo de 350 cel/ml. Con la reintroducción del tratamiento la carga viral se negativizó (< 50 copias/ml) en todos aquellos que en el momento de la interrupción ésta era < 50 copias/ml y en todos volvieron a subir los CD4 a cifras similares a la suspensión. De las variables que en el análisis univariante tenían p < 0,20 [CD4 nadir (p = 0,003), CD4 inicio del tratamiento (p = 0,73), CV previa a la suspensión (p = 0,021) y tiempo indetectable (p = 0,011)], sólo CD4 nadir < 350 cel/ml y un tiempo de indetectabilidad de la carga viral < 6 meses permanecieron en el modelo predictivo. OR CD4 nadir 7,45 (IC 95% 1,48-37,5) y OR de indetectabilidad de < 6 meses 5,9 (IC 95% 0,97- 35,9). AUC 0,82 (IC 95% 0,68-0,95).

Conclusiones: Los factores que predicen el fracaso de las interrupciones del tratamiento son una cifra de CD4 nadir < 350 cel/ml y un tiempo de indetectabilidad de RNA VIH < de 6 meses. En presencia de estos 2 factores, nuestro modelo predictivo predice que la probabilidad de fracaso es de 0,73 (AUC 0,81 IC 95% 0,68-0,95).

470

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR) EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH CON UN BUEN CONTROL DE LA REPLICACIÓN VÍRICA Y BUENA RECONSTITUCIÓN INMUNE TRAS EL TRATAMIENTO

S. Hernangómez*, T. Prazuck**, J. Cosin*, L. Hocqueloux**, K. DeLuca** y J.C. López Bernaldo de Quirós*

*Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

**Centre Hospitalier Regional, Orleáns, Francia

Objetivo: Estudiar la evolución de los pacientes infectados por VIH-1 que suspenden TAR tras un prolongado período de control de la replicación viral.

Métodos: El TAR fue suspendido si los pacientes tenían un número de células CD4 >450 células/μL y una carga viral < 50 copias/mL durante al menos 6 meses. El TAR era reintroducido si el número de CD4 descendía por debajo de 350, ante la aparición de una enfermedad oportunista o a petición del paciente.

Resultados: 94 pacientes fueron incluidos. La mediana de edad fue de 37 años, 31 eran mujeres y 17 estaban clasificados como categoría C. El nadir de CD4 fue 347 (rango 14-

813), y la mediana de CD4 en el momento de la suspensión fue de 866 (459-2116). Ocho pacientes desarrollaron un síndrome retroviral agudo tras la discontinuación del tratamiento. La mediana de la evolución de los CD4 fue: 689 al mes, 595 a los 3 meses, 596 en el mes 6, 529 en el 12. La evolución de la CV fue: 23.422 copias al mes, 29.979 a los 3 meses, 29.444 al 6º mes y 32.375 en el mes 12. Solo un paciente desarrolló una enfermedad oportunista durante el seguimiento (2 lesiones de S. de Kaposi a los 34 meses y con CD4 > 500). Tras una mediana de seguimiento de 15 meses (rango 1-44), 33 pacientes reintrodujeron TAR. La mediana de reintroducción del TAR en estos enfermos fue a los 12 meses (rango 3-37). Después de reintroducción ningún paciente presentó fracaso virológico. Factores asociados con una precoz reintroducción de TARGA durante los primeros 12 meses fueron: el nadir de CD4 (216 vs 384 células/ μ L), CD4 en el momento de iniciar TARGA (492 vs 692 células/ μ L), CV al mes (63.524 vs 16.629 copias/mL) y a los 3 meses de suspensión (92.375 vs 16.194 copias/mL).

Conclusiones: La suspensión del TAR es una práctica segura en pacientes con un buen control de la replicación viral y buena reconstitución inmunológica tras el tratamiento. La mayor disminución de la cifra de CD4 e incremento de CV se aprecia en los primeros 3 meses con una estabilización posterior. La reintroducción precoz del TAR está asociada con un menor nadir de CD4, una menor cifra de CD4 en el momento de iniciar el TAR y una mayor CV durante los primeros 3 meses de suspensión.

471

INTERRUPCIÓN ESTRUCTURADA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (IET) EN PACIENTES VIH

J. Parra-Ruiz*, S. Carlos**, M. Martínez**, L. Muñoz-Medina*, M. Benticuaga*, A. Peña-Monje**, M.A. Martínez-Pérez* y J. Hernández-Quero*

*Unidad de Enfermedades Infecciosas y **Servicio de Microbiología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada

Introducción: El TARGA conlleva una serie de limitaciones, tales como toxicidad a largo plazo, aparición de virus resistentes, mala adherencia a regímenes de larga duración y elevado coste económico. Todo esto ha derivado en un retraso progresivo en el comienzo del tratamiento. Muchos pacientes que comenzaron un tratamiento basándose en las recomendaciones anteriores, más agresivas, actualmente no se habrían tratado. Se evaluó la duración y la seguridad de la IET en estos pacientes con infección crónica por VIH.

Material y métodos: Estudio prospectivo de 27 pacientes con, al menos, 6 meses de carga viral indetectable, que interrumpieron el tratamiento antirretroviral. Se realizó un seguimiento y se reanudó el TARGA cuando los pacientes alcanzaron los criterios actuales para comenzar el tratamiento. Los pacientes recibieron los mismos tratamientos que habían tomado antes de la IET.

Resultados: La duración media de la infección por VIH fue de 112 ± 46 meses. La media de recuento de linfocitos T-CD4 nadir fue 312 y en la IET fue de 905 células/ μ L. La estabilidad viro-inmunológica anterior a la IET fue de $38,3 \pm 4$ meses. Durante el seguimiento retomaron el tratamiento 14 pacientes (51%). No identificamos ningún factor que pudiese predecir la duración de la IET. Entre aquellos que reanudaron el tratamiento ninguno lo hizo por un descenso en el recuento de células CD4. En 3 pacientes (21%) se reestableció el tratamiento por trombocitopenia asociada a VIH, y hubo dos casos de síndrome retroviral agudo, uno de ellos con meningoencefalitis viral. Después de volver a introducir el tratamiento el tiempo medio para alcanzar una carga viral < 200 copias/mL fue de 2 meses (rango 1-5). En 3 pacientes se observó una resistencia de la transcriptasa inversa no conocida previamente.

Conclusiones: La IET se debe llevar a cabo con precaución, incluso en pacientes con un buen estado viro-inmunológico,

debido a la posible aparición de resistencias, desarrollo de síndrome retroviral agudo y retraso en la restauración del estado viro-inmunológico previo.

472

INTERRUPCIONES PROLONGADAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SEGÚN RESPUESTA DE LINFOCITOS CD4+

C. Amador, J. Ena, F. Pasquau, C. Benito y R.F. Ruiz de Apodaca
Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

Objetivo: Describir la evolución inmunológica, virológica y clínica de los pacientes (pts) con infección crónica por VIH que suspenden tratamiento antirretroviral (TARV) de forma prolongada e identificar los factores asociados a durabilidad de la interrupción.

Método: Estudio retrospectivo de pts que suspenden TARV tras haber alcanzado niveles de linfocitos CD4+ ≥ 500 células/ μ L y RNA VIH (CV) < 5.000 copias/mL ($3,7 \log_{10}$).

Resultados: En Dic-03, 38 pts de un total de 366 en seguimiento (10,4%) habían suspendido TARV durante al menos 3 meses. La media (DE) de nadir de CD4+ fue 363 (211) células/ μ L y la CV basal 5,09 (0,78) \log_{10} copias/mL. En el momento de la suspensión la media de CD4+ fue 817 (313) células/ μ L y de CV 2,64 (0,64) \log_{10} copias/mL. Tras la retirada de TARV el descenso más acusado de CD4+ se observó al 3º mes: 532 (287) células/ μ L así como el mayor ascenso de CV: 4,44 (0,85) \log_{10} copias/mL. La duración media de la interrupción fue de 19 (10) meses. Un total de 7/38 (18,4%) pts reiniciaron TARV durante los primeros 12 meses por disminución de CD4+ < 300 células/ μ L. Un paciente presentó un Sdr. retroviral agudo y otro una neumonía por *P. carinii*. Los niveles de colesterol con TARV fueron 199(42) mg/dL y de triglicéridos 254 (271) mg/dL disminuyendo significativamente durante el primer año de suspensión hasta alcanzar 155 (38) mg/dL y 165 (122) mg/dL respectivamente. Sólo un nadir de CD4+ < 200 células/ μ L se asoció significativamente con la probabilidad de reinicio de TARV en el 1º año de suspensión (OR: 6,75; IC: 0,99-45,76).

Conclusiones: 1) Las interrupciones prolongadas de TARV guiadas por la respuesta de CD4+ son una estrategia terapéutica que conlleva una baja morbimortalidad. 2) El nadir de linfocitos CD4+ puede predecir la durabilidad de la suspensión. 3) Se observa una mejoría metabólica durante el período libre de tratamiento.

473

SEGURIDAD DE UNA ESTRATEGIA DE INTERRUPCIÓN PROGRAMADA DEL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL (IPT) GUIADA POR LAS CIFRAS DE LINFOCITOS CD4+ Y FACTORES PREDICTIVOS DE SU FRACASO

A. Rivero, J. Santos, J.M. Cisneros, E. Pujol, A. Camacho, M. Márquez, J. de la Torre y M. González
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba,
Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga,
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla,
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

Objetivo: Evaluar la seguridad de una estrategia de IPT guiada por las cifras de linfocitos CD4+ y detectar los factores asociados a un fracaso precoz de la misma.

Método: Estudio observacional y multicéntrico. Criterios de inclusión: haber recibido tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) durante más de 12 meses, presentar cifras de linfocitos CD4+ > 500 cel/mL, carga viral < 50 copias/mL, haber iniciado una IPT bajo supervisión médica, consentimiento informado. Criterios de reinicio del TARGA: presencia de cifras de linfocitos CD4+ < 350 cel/mL, retirada del consentimiento por el paciente ó criterio médico.

Resultados: Nº pacientes: 94 (64 varones), edad media: 38,9+8 años. Prácticas de riesgo: transmisión heterosexual 56 (59,4%), consumo de drogas por vía parenteral 22 (23,4%), recepción de hemoderivados 15 (15,9%), otras:1. Cifra nadir de linfocitos CD4+ (mediana): 332 cel//mL. Nº de pacientes con linfocitos CD4+ nadir < 350 cel/mL: 52. Sida previo: 10 (10,6%). Tiempo de TARGA antes de la IPT: 45,6+19 meses. Síndrome retroviral agudo tras la IPT: 13 (13,9%). A los 12 meses de la IPT 67(71%) pacientes seguían sin TARGA y con cifras de linfocitos CD4+ > 350/mL. 27 (28,7%) pacientes reiniciaron el TARGA antes de completar un año de seguimiento. Causas del reinicio de tratamiento: deterioro inmunitario: 21 casos, decisión del paciente 3, otras 3. Tiempo medio sin tratamiento (pacientes que reinician TARGA): 4, 5+3 meses. En el análisis univariante se detectaron como factores predictivos de reinicio del TARGA, antecedentes de infección sintomática por VIH (grupos B ó C de los CDC) y la cifra nadir de linfocitos CD4+. En el análisis multivariante el único factor relacionado con el reinicio precoz del tratamiento fue la cifra nadir de CD4+. El 10% (4/39) de los pacientes con cifras nadir de linfocitos CD4+ > 350 y el 44% (23/52) de los pacientes menos de 350 linfocitos CD4+ el reiniciaron TARGA antes del año de seguimiento (p < 0,001). **Conclusión:** Nuestro estudio identifica como único factor predictivo de reinicio precoz del TARGA, y por tanto de fracaso de la estrategia de IPT, el nadir de linfocitos CD4+ de los pacientes. La IPT, en pacientes virológica e inmunológicamente controlados que iniciaron el TARGA en fases precoces de la infección fue segura y permitió disminuir la exposición al TARGA.

474

RIESGO DE SELECCIÓN DE MUTACIONES DE RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES (FARV) DURANTE LAS INTERRUPCIONES ESTRUCTURADAS DEL TRATAMIENTO (IET) EN LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIH-1

M. Arnedo-Valero, F. García, M. García, C. Hurtado, C. Gil, M. Guilà, E. Joseph, P. Castro, J.L. Blanco, J.M. Miró, T. Pumarola y J.M. Gatell

Introducción y objetivos: Determinar si las IET pueden ser causa de selección de mutaciones de resistencia a los FARV.

Métodos: Se han estudiado 112 ciclos de IET en un total de 35 pacientes. Se recogieron muestras de plasma en el punto basal anterior al inicio del tratamiento, antes de empezar el protocolo de IET y transcurridas dos semanas después de IET. También se estudió la presencia de mutaciones en el ADN proviral. El análisis de las mutaciones de resistencia se realizó mediante el ensayo TruGene HIV-1 Assay (Bayer).

Resultados: Ningún paciente presentó mutaciones previas al inicio del tratamiento antirretroviral. Grupo A (TARGA que incluyó un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos, n = 17): En tres de los pacientes se seleccionaron mutaciones no detectadas previamente, K103N, Y181C, L210W, T215Y; K101E/D,V108I,Y181C y K103N respectivamente. En 2 pacientes la mutación M184V fue seleccionada de novo durante las IET Grupo B (TARGA que incluyó un inhibidor de la proteasa, n = 26): No se detectaron mutaciones de resistencias a los IP en ningún paciente. En 7 pacientes se detectó la mutación M184V de la transcriptasa inversa previamente al inicio de las IET, seleccionándose, en 4 de ellos, a lo largo de los ciclos de IET. En 2 pacientes la mutación M184V fue seleccionada de novo durante las IET. El riesgo de desarrollar nuevas mutaciones durante los ciclos de IET fue del 12% (95% IC: 6-21). Este riesgo fue significativamente superior para el grupo A [44% (95% IC: 21-69)] que para el grupo B [3% (95% IC: 0,4-11)]; riesgo relativo 13.2 (95% IC: 3-57, p < 0,0001). El patrón de resistencias no incrementó a lo largo de las interrupciones.

Conclusiones: Las resistencias que surgen durante las IET no indican necesariamente que estas sean la causa de su se-

lección. El riesgo de seleccionar mutaciones de resistencia es significativamente mayor en pacientes que reciben antirretrovirales de vida media larga.

475

EVOLUCIÓN INMUNOVIROLÓGICA TRAS LA INTERRUPCIÓN DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (ART) EN NIÑOS CON INFECCIÓN VIH

M.I. González Tomé, J.T. Ramos Amador, M. Fernández, M. Marín, P. Rojo Conejo y J. Sánchez Granados

Introducción: La retirada de la ART es cada vez más frecuente en la práctica clínica. La falta de adherencia y la toxicidad metabólica, son los motivos que con más frecuencia conllevan a la retirada de la ART en pacientes inmunoviológicamente estables.

Metodología: Seguimiento prospectivo de los niños controlados en el S. Inmunodeficiencias del Hospital 12 de Octubre hasta Dic 2003.

Resultados: De 72 niños seguidos en consulta, se suspendió la ART a 8 (7 niñas, un niño). 7 de raza blanca, 1 de raza negra. La mediana de edad en el momento de la interrupción fue 85 meses, rango (46,129). Todos adquirieron la infección por transmisión vertical. La razón de la suspensión fue mala adherencia en 5 pacientes, en uno lipodistrofia evidente, en otro recibir biterapia con dos análogos de nucleósidos y en otro resistencias al tratamiento que recibía. El estadio clínico era A1 en 3, A2 en 1, B2 en 2 y A3 en 1. La mediana de CD4 en el momento de la interrupción fue de 926cel/ml (34%), rango (613,1174) y la mediana de carga viral fue de 2249cop/ml, rango (284,45.700). Dos de ellos habían recibido únicamente biterapia y los otros seis TARGA. La mediana de tiempo de tratamiento con dos o más antirretrovirales era de 54 meses rango (21,63 m). En dos pacientes fue necesario reintroducir ART a los 5 y 7 meses por descenso la cifra de CD4 (descenso medio: 195 cel/ml). De los que no reintrodujeron ART, la mediana de tiempo sin tratamiento hasta Dic 03 fue 13.5 meses (10,20). En ese momento, la mediana de carga viral fue 6310 copias/ml, rango (681,17109) y la mediana de descenso de CD4 141 cel/ml, un 3,5% (0-6%). Se produjo deterioro inmunológico en dos pacientes, que pasaron de A2 a A3, por lo que se les reintrodujo tratamiento. Los dos habían recibido previamente TARGA y tras la reintroducción de ART la respuesta inmunoviológica a los 6 meses es favorable. Uno de los pacientes presentó más de dos infecciones bacterianas y otro un aumento de los procesos intercurrentes víricos y bacterianos. En ambos casos, no se acompañaron de un deterioro en el número de CD4. **Conclusiones.** Aunque la experiencia es aún escasa, la interrupción de tratamiento antirretroviral podría ser una opción en pacientes muy seleccionados. Sin embargo, es precisa una vigilancia cercana ya que pueden producirse progresiones clínicas, incluso, con un número adecuado de CD4.