

# Retos en el manejo de los efectos adversos del tratamiento antirretroviral

Piedad Arazo Garcés.

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.  
Paseo Isabel La Católica 1-3. 50009

Correspondencia: parazo@salud.aragon.es

## Introducción

Desde el año 1987 que apareció la zidovudina los retos del tratamiento de la infección por VIH han ido cambiando. En la década de los noventa el principal era conseguir una potencia suficiente para controlar la infección. En esta época la terapia desencadenaba importantes efectos adversos y tenía esquemas complejos, no solo por el número de comprimidos, sino por su relación con el ayuno o los alimentos. Por esta razón, los objetivos deseados eran conseguir una mejor tolerabilidad y comodidad, lo que se alcanzó con la aparición de los nuevos fármacos. Sin embargo, se observó que los pacientes presentaban fallo virológico en la mayoría de las ocasiones con la presencia de múltiples resistencias. Debido a esta circunstancia, la llegada del siglo XXI planteó un nuevo escenario: vencer las resistencias al tratamiento pero manteniendo los logros que se habían conseguido previamente. En ésta época aparecen fármacos con una mayor barrera genética, además de nuevas familias, como los inhibidores de la fusión, la segunda generación de los inhibidores de proteasa, los inhibidores de integrasa y los inhibidores de los correceptores CCR5. Gracias a la gran eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR) combinado, se produce un importante incremento de la expectativa de vida del paciente VIH, por lo que en la actualidad se nos presenta el reto de la seguridad del TAR a largo plazo.

## Toxicidad a largo plazo: magnitud del problema.

La toxicidad a largo plazo en general no se manifiesta en los ensayos clínicos por su limitada duración; por ello, para valorar cuál es la magnitud de la toxicidad a largo plazo debemos recurrir a los datos que se describen en los estudios de cohortes.

Disponemos de información de la cohorte de EuroSIDA que analizó las causas de interrupción del primer TAR entre los años 1999-2004. El fallo virológico, desde 1999 hasta 2001, fue del 15-16%, y a partir de 2001 descendió al 5%. Cuando se determinó la frecuencia de las interrupciones del tratamiento debidas a toxicidad, éstas fueron similares a lo largo de los años de estudio, oscilando entre el 25%-35%, siendo incluso mayor a partir de 2001, en el que la toxicidad representó la causa más frecuente de interrupción del tratamiento en este período <sup>1</sup>.

En un estudio de la cohorte suiza, que analizó en 1.318 pacientes VIH los motivos de cambio del primer TAR entre enero de 2005 y junio de 2008, se confirmó que el fallo virológico como motivo de cambio se produjo en una mínima proporción (5,9%) de los pacientes. Sin embargo, los cambios por toxicidad se produjeron en el 46,6% de los pacientes y, sobre todo, en las primeras 4 semanas tras el inicio del TAR. Otros motivos para el cambio fueron la decisión del médico o del paciente en un 22,8% y 16,9%, respectivamente<sup>2</sup>.

Disponemos de datos de nuestro entorno derivados de los resultados publicados de la cohorte de CoRIS. En este estudio de Pérez Elías et al, se valoró la durabilidad y motivos de cambio del TAR en pacientes que recibieron su primer tratamiento entre 2004-2008. La toxicidad fue la principal causa de cambio del TAR, similar en hombres (31,1%) que en mujeres (30,8%), Este trabajo también coincide con los previamente comentados en los que el fallo virológico constituye menos del 6% de todos los cambios realizados<sup>3</sup>.

De La Torre-Lima J et al, realizaron un estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico de 600 pacientes que iniciaron TAR entre enero de 2007 a junio de 2010. Los objetivos fueron la durabilidad del primer TAR y los motivos de discontinuación. Fue necesario un cambio de tratamiento por toxicidad en 252 pacientes (49%), siendo los trastornos gastrointestinales, alteraciones cutáneas, trastornos neuropsiquiátricos, alteraciones hepáticas, metabólicas y renales los más prevalentes<sup>4</sup>.

En nuestro hospital se analizaron los cambios de TAR realizados a lo largo de 2013, independiente de la línea que recibía el paciente. Se registraron 263 cambios (23,5% de la cohorte), de estos 123 (47%) fueron cambios por toxicidad, siendo por orden de frecuencia: disfunción renal, alteraciones digestivas, metabólicas, trastornos neuropsiquiátricos, alteraciones óseas y cambios preventivos de toxicidad renal u ósea (datos no publicados).

En resumen, la toxicidad es la primera causa de cambio del TAR en los estudios de cohortes, siendo especialmente una toxicidad precoz o cambios por problemas de tolerabilidad. Sin embargo, en un futuro serán cada vez más frecuentes los cambios por toxicidad a largo plazo, tales como las alteraciones metabólicas, renales, óseas o bien cambios proactivos para prevenir daño a nivel cardiovascular, óseo o renal.

## Abordaje del paciente con comorbilidades

En los pacientes infectados por VIH confluyen diversos elementos que favorecen la aparición de comorbilidades: el VIH y la enfermedad inflamatoria que produce, la necesidad de recibir TAR, y el envejecimiento.

Debido a que los pacientes infectados por VIH viven más, están más expuestos a comorbilidades y a sus respectivos tratamientos<sup>5</sup>. Esto lleva implícito un mayor riesgo de interacciones medicamentosas -por lo que uno de los retos será la evaluación de las mismas en webs específicas para evitar que se generen efectos adversos-, el riesgo de abandono del TAR, o bien la pérdida de eficacia de las terapias que recibe el paciente.

El abordaje del riesgo cardiovascular (RCV) en otro de los grandes retos que tenemos en el manejo del paciente VIH. Además de todos los factores que se dan en la población general, el tabaquismo, la obesidad abdominal, resistencia a insulina y diabetes son más frecuentes en los pacientes infectados. Por otra parte, el propio virus se ha considerado como un factor de riesgo cardiovascular más, sin olvidar el impacto de los fármacos antirretrovirales. Se ha publicado en diferentes estudios que existe una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio en personas con VIH (11,13 x 1.000 personas/año [IC 95% 9,58–12,68]) vs sin VIH (6,98 x 1.000 personas/año [IC 95% 6,89–7,06]), así como una proporción significativamente mayor de hipertensión arterial (21,2 vs 15,9%), diabetes (11,5 vs 6,6%) y dislipemias (23,3 vs 17,6%) ( $p < 0.0001$ )<sup>6</sup>. En la consulta, para la prevención de enfermedad cardiovascular (ECV), debemos valorar los factores de RCV de forma periódica y corregir aquellos que sean modificables, como el tabaquismo, valorar si existe diabetes y/o alteraciones lipídicas y si es necesario además de la dieta y ejercicio, indicar el tratamiento oportuno para conseguir los objetivos re-

comendados por las guías de consenso. Por otra parte, si el riesgo de ECV a 10 años es igual o mayor al 20% debemos plantear un cambio del TAR en curso por otro que tenga un menor impacto en el perfil lipídico<sup>7</sup>.

La alteración de la densidad mineral ósea (DMO) es otro reto que tenemos que plantearnos en el manejo de nuestros pacientes infectados por el VIH. Además de todos los factores asociados a alteración de la DMO observados en la población general, hay que añadir los propios de los pacientes con VIH. Así, hay que sumar el impacto de la activación inmune e inflamación crónica provocada por el VIH, el tiempo de evolución de la infección, la existencia de sida previo, un nadir de linfocitos CD4 inferior a 200/mm<sup>3</sup>, y, por supuesto el TAR, de forma especial los análogos de nucleótidos y también los inhibidores de proteasa. Existen publicaciones en las que se observa una mayor incidencia de fracturas en pacientes con VIH respecto a las personas sin VIH, independientemente del intervalo de edad que se considere. Es de esperar que a medida que envejeczan nuestros pacientes la incidencia será mayor<sup>8</sup>. Para la evaluación del riesgo de osteopatía debe realizarse, en el diagnóstico de VIH y antes de iniciar el TAR, un estudio del perfil óseo con la determinación de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, que repetiremos cada 6-12 meses. En personas mayores de 40 años también se debe calcular el índice FRAX con la misma periodicidad. El DEXA se considerará realizarlo a toda persona que cumpla con uno o más criterios de los siguientes: mujer posmenopáusica, hombres mayores de 50 años, antecedentes de fracturas de bajo impacto, elevado riesgo de caída, hipogonadismo clínico y tratamiento con glucocorticoides con una duración de más de tres meses<sup>7</sup>.

El riesgo de enfermedad renal en los pacientes con VIH se ha demostrado en múltiples publicaciones. En un meta-análisis realizado recientemente se demuestra que el riesgo relativo de enfermedad renal

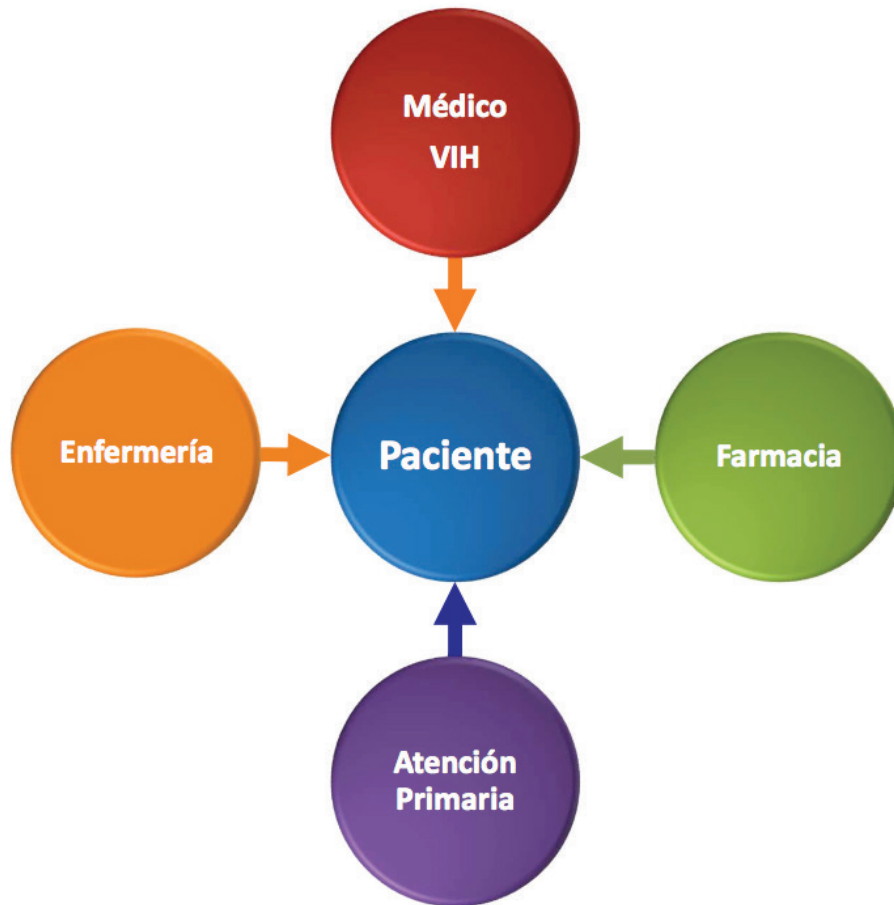
crónica en los pacientes VIH+ vs los VIH- fue de 3.87 (IC 95% 2.18-6,85)<sup>9</sup>. Por otra parte, también sabemos que la nefropatía aumenta el riesgo de mortalidad por cualquier causa<sup>10</sup>. En el documento de consenso de GESIDA y PNS sobre el manejo de las alteraciones renales, publicado recientemente, se recomienda un estudio renal básico en todos los pacientes infectados por el VIH. Este estudio debe incluir: creatinina y fosfato en plasma, estimación del filtrado glomerular (CKD-EPI/MDRD/Cockcroft-Gault), análisis de orina valorando proteinuria (cociente albúmina/creatinina o el cociente proteínas/creatinina en orina) y glucosuria. En cuanto a la frecuencia de este estudio, se hará en el diagnóstico de la infección por VIH una vez al año si no presentan factores de riesgo de nefropatía o cada 6 meses si los hay antes de iniciar el TAR, y después de su inicio en todas las revisiones (sobre todo si toman análogos de nucleótidos)<sup>11</sup>.

La presencia de comorbilidades en ocasiones nos obligará a cambiar el TAR en pacientes con supresión virológica, lo que ya está contemplado en las guías de consenso<sup>7,12</sup>. Las recomendaciones aconsejan un cambio del TAR para prevenir toxicidad a largo plazo (cambio preventivo) o debido a que los fármacos utilizados en la pauta de TAR que lleva el paciente tengan un impacto negativo, ya sea por la presencia de envejecimiento y/o por comorbilidades: en estos casos se debe valorar nueva terapia que sea menos perjudicial para el paciente.

## Retos asistenciales

Con todo lo referido anteriormente, y junto a una mayor prevalencia de pacientes VIH en nuestras consultas, en un futuro muy próximo se plantearán retos asistenciales muy importantes. Así, tendremos la necesidad de aumentar los recursos humanos para que la atención sanitaria cumpla los requisitos de calidad, de formarse en áreas lejanas a las enfermedades infecciosas o bien modificar el modelo asistencial actual con la coordinación de niveles asistenciales dife-

FIGURA 1. ATENCIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH



rentes (atención primaria, otros especialistas). Todo esto enfocado a que el objetivo principal debe ser el paciente, por lo que en su atención deben estar implicados tanto el médico experto en VIH como enfermería, farmacéuticos y atención primaria (figura 1). Será muy importante determinar el pronóstico vital del paciente para estratificar el nivel asistencial<sup>13</sup>, ya que existe una relación entre la gravedad del paciente y la intensidad de la asistencia médica. La presencia de comorbilidades será uno de los factores principales para determinar la planificación de las necesidades asistenciales.

### Bibliografía

1. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, et al.: EuroSIDA Study Group. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005; 21:743-52.
2. Vo TT, Ledergerber B, Keiser O, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, et al.: Swiss HIV Cohort Study. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000-2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis*. 2008; 197:1685-94.
3. Perez Elias MJ, Muriel A, Moreno A, Martinez Colubi M, Blanco JR, Rubio R, and Spanish multicenter Cohorts (CoRIS-MD/CoRIS). Gender Differences in the Pattern of Use and Durability of Initial Antiretroviral Therapy (ART) in the Spanish AIDS Research Network Cohort, CoRIS-MD CoRis,1996-2008). *CROI 2012*. Abstr 1043
4. De La Torre-Lima J, Aguilar A, Santos J, Jiménez-Oñate F, Marcos M, Núñez V, and Málaga Infectious Disease Group. Durability of the First Antiretroviral. Treatment Regimen and Reasons for Change in Patients With HIV Infection. *HIV Clin Trials*. 2014; 15:27-35.
5. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:749-63.
6. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular

- risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2506–12.
7. EACS. Guías Clínicas. Versión 7.01 Noviembre de 2013. Disponible en: [www.eacsociety.org/Portals/0/GUIDELINES/Español%20\(Spanish\).pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/GUIDELINES/Español%20(Spanish).pdf) (Consulta 2 septiembre 2014)
  8. Güerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, Knobel H, Avilés FF, Castro AS, et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2013; 28:1259-63.
  9. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2012; 12:234-48.
  10. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010 12; 375: 2073-81.
  11. Panel de Expertos del Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA), la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Documento de consenso sobre la evaluación y manejo de la afectación renal en pacientes con infección por el VIH. Julio 2014. Disponible en: [www.gesida-seimc.org](http://www.gesida-seimc.org) (Consulta 12 septiembre 2014).
  12. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/ Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). Disponible en: [www.gesida-seimc.org](http://www.gesida-seimc.org). (Consulta 12 septiembre 2014).
  13. Justice AC, Modur S, Tate JP, Althoff KN, Jacobson LP, Gebo K, and for the NA-ACCORD and VACS Project Teams. Predictive Accuracy of the Veterans Aging Cohort Study (VACS) Index for Mortality with HIV Infection: A North American Cross Cohort Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 62: 149-63.