

# Factores que predicen el fracaso de las interrupciones del tratamiento antirretroviral (TAR) en los pacientes con infección por el VIH

Miguel Cervero-Jiménez, Rafael Torres-Perea, Juan José Ruiz-Capillas, Manuel del Álamo, José Luis Agud, Javier Solís y Elisa Bouzas

Servicio de Medicina Interna. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

**INTRODUCCIÓN.** La interrupción del tratamiento puede ser una alternativa terapéutica al tratamiento antirretroviral en el manejo de la infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana. Para estudiar esta opción, se ha diseñado un estudio de predicibilidad.

**MÉTODOS.** Se incluyeron a pacientes que pararon el tratamiento por abandono de la medicación, toxicidad o por haber iniciado el tratamiento con una cifra de CD4+ > 350 cél./ $\mu$ l (criterio inmunológico).

**RESULTADOS.** Se seleccionaron de forma prospectiva 41 pacientes y la mediana de seguimiento fue de 13 meses. El fracaso se relacionó con el criterio de suspensión ( $p = 0,0063$ ). En aquellos que abandonaron el tratamiento por criterio inmunológico el fracaso fue del 14,3% y en los que pararon por toxicidad o por abandono, el 40%. Las causas que motivaron la suspensión fueron: 11 (26,8%) por toxicidad; 9 (21,9%) por abandono y 21 (51,2%) por criterio inmunológico. Aunque en el análisis univariado, en el grupo que paró el tratamiento por "criterio inmunológico" la variable CD4+ nadir inferior a 350 cél./ $\mu$ l (*odds ratio* [OR] 16;  $p = 0,054$ ) fue estadísticamente significativa, y en los otros pacientes lo fue el tratamiento con inhibidores de proteasa (OR 14;  $p = 0,032$ ), en el análisis multivariable sólo CD4+ nadir inferior a 350 cél./ $\mu$ l se asoció de forma independiente con el fracaso.

**CONCLUSIONES.** El fracaso se relacionó con el criterio de suspensión, y fue mayor cuando se suspendió por toxicidad o por abandono. El factor que predijo el fracaso en los pacientes que pararon por "criterio inmunológico" fue una cifra de CD4+ nadir inferior a 350 cél./ $\mu$ l. En el otro grupo de pacientes, ninguna variable se relacionó con el fracaso.

**Palabras clave:** Interrupción del tratamiento. Factor pronóstico. Modelo predictivo.

Factors predicting the failure of interruption of highly active antiretroviral treatment (HAART) in HIV-infected patients

**INTRODUCTION.** Treatment interruptions may be an alternative to HAART in the management of chronically infected HIV-patients. We designed this study in an attempt to assess the predictability of this strategy.

**METHODS.** We recruited HIV-infected patients whose treatment had been suspended. Interruption was due to the patient's own decision, or toxicity, or because the patient had started the treatment with more than 350 CD4+ cells/ $\mu$ L (immunologic criteria).

**RESULTS.** Forty-one consecutive patients were included, with a median follow-up of 13 months. Failure was associated with the reason for interruption ( $p = 0.0063$ ). Failure occurred in 14.3% of those who interrupted treatment due to immunological criteria and in 40% of those who interrupted treatment due to their own decision or toxicity. The reasons for interruption were: toxicity in 11 patients (26.8%), personal decision in 9 (21.9%) and immunological criteria in 21 (51.2%). In the univariate analysis, the nadir CD4+ cell count < 350 cél./ $\mu$ L [OR 16 ( $p = 0.054$ )] was statistically significant in the patients who stopped treatment due to immunological criteria, while treatment with protease inhibitors [OR 14 ( $p = 0.032$ )] was statistically significant in the remaining patients. In the multivariable analysis only nadir CD4+ < 350 cél./ $\mu$ L was independently related with failure.

**CONCLUSIONS.** Failure was related to interruption criteria and was greater in patients who stopped due their own decision or toxicity. When interruption was due to immunological criteria, the factor predicting failure was nadir CD4+ cell count < 350 cél./ $\mu$ L. In the remaining patients, none of the variables was related to failure.

**Key words:** Treatment interruption. Prognostic factor. Predictive model.

## Introducción

Debido a que los regímenes actuales no pueden erradicar la infección por el virus de la inmunodeficiencia huma-

Correspondencia: Dr. M. Cervero-Jiménez.  
Avda. de Portugal, 26. Parquelagos.  
28260 Galapagar. Madrid. España.  
Correo electrónico: cerverofer@telefonica.net

Manuscrito recibido el 17-6-2004; aceptado el 30-12-2004.

na (VIH), los pacientes que viven con el VIH deben asumir tratamientos crónicos que con frecuencia obligan a esquemas terapéuticos complejos con carga elevada de comprimidos. Este entorno puede conducir a una reducción de la adherencia, a una supresión incompleta de la replicación viral y a la emergencia de virus resistentes. Además, con la continuada exposición a los fármacos antirretrovirales los pacientes desarrollan a lo largo de los años efectos adversos que incluyen la redistribución de la grasa corporal, dislipidemia, diabetes, resistencia a insulina y osteopenia<sup>1</sup> y el temor a la aparición de complicaciones no esperadas como la enfermedad cardiovascular<sup>2</sup>.

Una alternativa terapéutica al tratamiento antirretroviral (TAR) es la interrupción del tratamiento. El estudio de esta alternativa es aconsejable para intentar dar respuesta a aquellos pacientes que comenzaron el TAR en una situación inmunológica mejor que la que preconizan las actuales recomendaciones<sup>3</sup>. Los otros escenarios en los que se han probado las interrupciones de tratamiento como en la primoinfección y en enfermos con fallo virológico no han tenido éxito<sup>4</sup>.

Hasta la fecha, existe un número de potenciales riesgos que no se han determinado: el riesgo de exponer a los pacientes a diferentes concentraciones de los fármacos que pueden aumentar la selección de mutantes resistentes<sup>5,6</sup>, los efectos de la resiembra de los reservorios virales y el resultado final de las interrupciones del tratamiento comparado con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) continuo.

Para dar respuesta a estas cuestiones presentamos un modelo predictivo multivariable de los factores que pueden predecir el fracaso de esta estrategia de interrumpir el tratamiento en una cohorte de pacientes infectados crónicamente por el VIH.

## Métodos

### Diseño del estudio y pacientes

Los pacientes procedían de la cohorte dinámica (1.569 pacientes) del Hospital Severo Ochoa, Madrid. En el momento de realizar el estudio, entre los años 2001 al 2003, el número de pacientes en seguimiento era de 729. El diseño utilizado es el correspondiente a un estudio cuasi-experimental. La selección de los pacientes para la incorporación al grupo de intervención "de la estrategia de interrumpir el TAR" se realizó entre los pacientes que habían abandonado la medicación antirretroviral, habían presentado toxicidad o por "criterio inmunológico" cuando habían iniciado el tratamiento con una cifra de linfocitos CD4+ > 350 células/μl, estando en la actualidad con una respuesta inmunológica mantenida (CD4+ > 500 células/μl) durante más de 12 meses. En todos los pacientes se solicitó consentimiento oral. Todos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: a) debían proceder de un solo centro (Hospital Severo Ochoa, Leganés); b) tenían que ser mayores de 18 años; c) debía disponerse en el centro de documentación de infección por el VIH-1 (confirmado al menos en dos ocasiones); d) tenían que tener un régimen estable con al menos tres fármacos como mínimo durante 24 meses, y e) no debían recibir ningún fármaco inmunomodulador ni estar embarazadas. Las pacientes permanecieron sin tratamiento hasta que las cifras de CD4+ descendieron por debajo de 350 células/μl en dos ocasiones con el intervalo de un mes, independientemente de su carga viral, cuando presentaban una enfermedad relacionada con el VIH o cuando habían desarrollado enfermedad categoría C de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

### Monitorización y pruebas de laboratorios

Se incluyeron de forma consecutiva a aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Los pacientes debían acudir a la consulta cada 3 meses y en cada visita se les realizaba un examen clínico, pruebas bioquímicas de rutina, recuento de CD4+ y determinación de la viremia VIH. Las visitas no fijadas se realizaron en función de las necesidades clínicas de los pacientes. El recuento de linfocitos CD4+ se llevó a cabo por citometría de flujo. El ARN VIH en plasma se determinó con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Amplicor® HIV monitor; Roche Diagnostic system, umbral 50 copias/ml). El resto de las otras variables se midieron por las pruebas estandarizadas de laboratorio. Durante el seguimiento se buscaron de forma sistemática las enfermedades relacionadas con el VIH y se diagnosticó como sida en función de la categoría C del sistema de clasificación del CDC para infección por VIH.

### Definición de fracaso de la estrategia de interrupción del tratamiento

El criterio fundamental de valoración fue la proporción de pacientes con fracaso (definido como CD4+ < 350 células/μl, enfermedades relacionadas con el VIH o la presentación de una enfermedad categoría C del sistema de clasificación de CDC para la infección por VIH).

### Análisis estadístico

La descripción de la población del estudio se analizó con la mediana, el rango intercuartílico y las proporciones. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizaron el test de la ji cuadrado ( $\chi^2$ ) y el test exacto de Fisher; y para las cuantitativas el test de la t de Student y el test U de Mann-Whitney. Se consideró como estadísticamente significativo un nivel  $\alpha$  de 0,050 de dos colas. Las variables seleccionadas en el análisis univariable fueron: edad (años) en el momento de suspensión, sexo, grupo de riesgo, CD4+ (cél./μl) y ARN VIH (copias/μl) al iniciar TARGA, CD4+ (cél./μl) y ARN VIH (copias/ml) en el momento de suspensión, CD4+ (cél./μl) nadir, período de tiempo (meses) entre inicio de TARGA y la suspensión, tiempo (meses) con ARN VIH indetectable en el momento de la suspensión, tiempo (meses) hasta el fracaso, descenso de CD4+ (cél./μl) y aumento de ARN VIH (copias/ml) a los 3 meses de la suspensión y el tipo de tratamiento TARGA.

Para realizar el análisis multivariante se categorizaron las variables continuas (CD4+ y ARN VIH al inicio del TARGA, CD4+ y ARN VIH en el momento de la suspensión, CD4+ nadir, tiempo con ARN VIH indetectable en el momento de la suspensión) teniendo en cuenta los datos del estudio y las recomendaciones actuales (Department of Health and Human Services [DHHS] de marzo 2004). Los puntos de corte seleccionados fueron en CD4+ al inicio del tratamiento y en CD4+ nadir la cifra de 350 células/μl; para CD4+ en el momento de la suspensión la cifra de 500 células/μl; para ARN VIH al inicio del tratamiento 100.000 copias/ml, para el tiempo con ARN VIH indetectable en el momento de la suspensión que fuera menor de 6 meses.

Para contestar a la pregunta del estudio y dado que se han medido múltiples variables se realizó un análisis multivariante mediante un modelo predictivo de regresión logística (mediante exclusión secuencial = *backward elimination LR*). Se introdujeron en el análisis multivariante aquellas variables que en el análisis univariante tenían una  $p < 0,20$  o porque fueran variables relevantes. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 10.0.

## Resultados

Se incluyeron 41 pacientes de forma prospectiva a los que se interrumpió el TARGA, con una mediana de seguimiento de 13 meses. Las causas de la interrupción fueron: lipodistrofia, 2 (4,9%); toxicidad hepática (grado 4), 6 (14,6%); complicaciones cardiovasculares, 1 (2,4%); por abandono de la medicación por el paciente, 11 (26,8%); y por "criterio inmunológico", 21 (51,2%). En 11 pacientes

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9277227>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9277227>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)