



**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología**

**SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización  
y farmacoeconómico de tenofovir en el tratamiento  
antirretroviral de gran actividad (TARGA)**

**TESIS DOCTORAL**

**Luis Carlos Fernández Lisón**

**Sevilla, 2005**

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---



Campus Universitario Macarena  
Avda. Sánchez-Pizjuán s/n  
41009 SEVILLA  
TELEFONOS: 954551775  
954551776  
954551778  
[www.us.es/dfpr/](http://www.us.es/dfpr/)

**DEPARTAMENTO DE  
FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y  
RADIOLOGÍA**

FACULTAD DE MEDICINA

**ANTONIO HEVIA ALONSO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA Y  
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y  
RADIOLOGÍA**

**CERTIFICA:**

Que bajo mi dirección el Licenciado D. **Luis Carlos Fernández Lisón**, ha realizado el trabajo titulado “***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)***”

El trabajo reúne en mi criterio todas las características exigibles desde el punto legal y científico para que con su defensa pueda alcanzar el Título de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Lo que firmo en Sevilla a 19 de mayo de 2005

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---



**DEPARTAMENTO DE  
FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y  
RADIOLOGÍA**

FACULTAD DE MEDICINA

Campus Universitario Macarena  
Avda. Sánchez-Pizjuán s/n  
41009 SEVILLA  
TELEFONOS: 954551775  
954551776  
954551778  
[www.us.es/dfpr/](http://www.us.es/dfpr/)

**EMILIO PUJOL DE LA LLAVE, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA Y JEFE  
DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL JUAN RAMÓN  
JIMÉNEZ DE HUELVA**

**CERTIFICA:**

Que bajo mi dirección el Licenciado D. **Luis Carlos Fernández Lisón**, ha realizado el trabajo titulado “***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)***”

El trabajo reúne en mi criterio todas las características exigibles desde el punto legal y científico para que con su defensa pueda alcanzar el Título de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Lo que firmo en Sevilla a 19 de mayo de 2005

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
*SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).*

---

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y**  
**RADIOLOGÍA**



**“SIDA, UN PROBLEMA POR RESOLVER: ESTUDIO DE UTILIZACIÓN Y**  
**FARMACOECONÓMICO DE TENOFOVIR EN EL TRATAMIENTO**  
**ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA)”**

Tesis presentada por  
**LUIS CARLOS FERNÁNDEZ LISÓN**

Para optar al grado de Doctor

**Sevilla, 2005**

## **Agradecimientos**

Para la elaboración de esta tesis doctoral he contado con la ayuda de numerosas personas a las que quisiera expresar mi agradecimiento, por el tiempo dedicado, su perseverancia, apoyo y motivación:

Al **Prof. Dr. Antonio Hevia Alonso**, pues gracias a su trabajo, consejo y dedicación pude dar forma a esta tesis. Por su interés en tres años de discusión y perfeccionamiento del trabajo en su despacho de la facultad.

Al **Dr. Emilio Pujol de la Llave**, por abrirme las puertas del conocimiento de un mundo tan apasionante como es el SIDA. Por su dedicación, consejo y estar siempre ahí, cuando lo necesité.

A **mis compañeros del Servicio de Farmacia Hospitalaria del hospital Juan Ramón Jiménez (Casimiro, Ignacio, Salvador, Maite, Pepe y todos los residentes con los que coincidí)**, por prestarme su experiencia y ayuda desinteresada.

A **toda la gente de archivo del hospital Juan Ramón Jiménez** por su desinteresada colaboración en la búsqueda de historias clínicas.

A **Miguel**, de la Unidad Docente por su orientación en la presentación de datos y el manejo de los programas estadísticos.

Y muy especialmente a **Beatriz, mis padres, hermana y resto de familiares** por su apoyo y motivación en tantas tardes de trabajo y fatigoso camino.

# **INDICE**

## **I. INTODUCCIÓN.....13**

### **A. SIDA, UN PROBLEMA POR RESOLVER: MARCO HISTÓRICO E INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD Y SU TRATAMIENTO**

#### **1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA AL SIDA.....15**

#### **2. ORIGEN DEL SIDA ..... 17**

#### **3. CRONOLOGÍA DEL SIDA; MÁS DE VEINTE AÑOS DE LUCHA..... 19**

##### **1981 ..... 19**

- Primeros casos de pneumocystis carinii en homosexuales
- Síndrome de inmunodeficiencia relacionada con los homosexuales o cáncer rosa

##### **1982 ..... 20**

- SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- El “club de las cuatro haches”
- TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN DEL SIDA
  - Mecanismos de transmisión
  - Conclusión

##### **1983 ..... 29**

- Montagneir, del Instituto Pasteur detecta el retrovirus que lo denominará LAV  
(virus de la linfodenopatía)

##### **1984 ..... 29**

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

- Muere el “paciente cero”
- Robert Gallo anuncia el descubrimiento del HTLV-3 (virus linfotrópico humano de células T tipo III)
- RETROVIRUS
  - HIV-1
  - Ciclo vital del HIV-1

**1985..... 40**

- Primera prueba de anticuerpos de SIDA
- Estudios epidemiológicos y clínicos
- DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD
  - Métodos directos
  - Métodos indirectos

**1986..... 42**

- SINTOMATOLOGÍA, FASES DE LA ENFERMEDAD Y CLASIFICACIÓN
  - Fases evolutivas de la infección
  - Clasificación de la infección por el VIH.

**1987..... 48**

- El recuento de linfocitos CD4 como marcador de la progresión de la enfermedad.
- Gallo y Montagnier “co-descubridores del VIH”
- Primer fármaco contra el sida: AZT o zidovudina
- INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA. (INTI.

**1988..... 49**

- Interés universal en la lucha coordinada contra el SIDA.

**1989..... 50**

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

- Reducción del coste de AZT.

**1990..... 50**

- Terapia antirretroviral secuencial.

**1991..... 50**

- Didanosina o ddi

- Listón rojo como símbolo de solidaridad

**1992..... 51**

- Zalcitabina o ddc.

- Tratamientos combinados de dos antirretrovirales

**1993..... 52**

- Importancia de las infecciones oportunistas

**1994..... 52**

- Estavudina o d4t

- Utilización de azt en mujer embarazada como profilaxis de transmisión materno infantil.

**1995..... 53**

- INHIBIDORES DE LA PROTEASA. (Primer inhibidor de la proteasa, saquinavir)

- Lamivudina o 3tc un INTI novedoso.

**1996..... 54**

- Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), combinación de 3 fármacos.

- La carga viral como marcador de la enfermedad.

- Se crea ONUSIDA

- Indinavir, nuevo inhibidor de la proteasa.



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

- INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA. (Primer inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa; Nevirapina).	
<b><u>1997</u> .....</b>	<b>56</b>
- Delavirdina y ritonavir	
- La triple combinación demuestra eficacia	
<b><u>1998</u> .....</b>	<b>57</b>
- Se detectan fallos en el TARGA	
- Aids vax, la primera vacuna fallida.	
- LA IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:	
-Introducción	
-Sistemas para evaluar la adherencia	
<b><u>1999</u> .....</b>	<b>62</b>
- Abacabir, efavirenz y combivir®.	
- Dos nuevos inhibidores de la proteasa: nelfinavir y amprenavir.	
- LA IMPORTANCIA DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS EN EL TRATAMIENTO	
<b><u>2000</u> .....</b>	<b>64</b>
- Acercamiento al mundo subdesarrollado	
- Trizivir®	
<b><u>2001</u> .....</b>	<b>65</b>
- Profundo y fuerte enfoque político del SIDA.	
- Un nuevo inhibidor de la proteasa: lopinavir.	
- TENOFOVIR, PRIMER NUCLEÓTIDO INHIBIDOR DE TRANSCRIPTASA INVERSA.	

**DEL 2002 HASTA LA ACTUALIDAD..... 66**

- La farmacología de terapias frente al SIDA busca nuevas dianas

**4. EPIDEMIOLOGÍA DEL SIDA..... 68**

A) CIRCULACIÓN DE SUBTIPOS DE VIH EN EL MUNDO

B) CONSECUENCIAS Y EXPECTATIVAS DE LA EPIDEMIA EN EL MUNDO.

-PAISES EN DESARROLLO

-PAISES DESARROLLADOS

C) CARÁCTERÍSTICAS DE LA EPIDEMIA DE SIDA EN ESPAÑA.

**5. RESUMEN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DISPONIBLE.....72**

**6. ANÁLISIS DE LAS ESTRATEGIAS DEL TRATAMIENTO VIH..... 75**

-PACIENTE VIRGEN DE TRATAMIENTO (NAIVE)

-PACIENTE PRETRATADO

-LAS MEJORAS EN EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

-PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN PERINATAL

-TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS

-PROCESOS NEOPLASICOS Y VIH

-PROCESOS PSIQUIATRICOS Y VIH

**B. ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE TENOFOVIR EN EL HOSPITAL JUAN**

**RAMON JIMÉNEZ**

**1. INTRODUCCIÓN AL TENOFOVIR.....85**

- LA FDA APRUEBA TENOFOVIR
- ACCIÓN Y MECANISMO
- FARMACOCINÉTICA
- INDICACIONES
- POSOLOGÍA
- EFECTOS ADVERSOS
- USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA
- TENOFOVIR Y LOS ENSAYOS CLÍNICOS
- VENTAJAS TERAPEUTICAS DE TENOFOVIR

**II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....95**

A. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

B. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- OBJETIVO PRINCIPAL
- OBJETIVOS SECUNDARIOS

**III. MATERIAL Y MÉTODOS.....99**

A. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

B. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN
- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
- CRITERIOS DE RETIRADA

C. TAMAÑO DE LA MUESTRA

D. RECOGIDA DE DATOS

E. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

-VARIABLE PRINCIPAL

-VARIABLES SECUNDARIAS

F. ASPECTOS ÉTICOS: CONSIDERACIONES GENERALES

G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**IV. RESULTADOS.....120**

**V. DISCUSIÓN.....146**

**VI. CONCLUSIÓN.....155**

**VII. ANEXOS.....158**

**VIII. BIBLIOGRAFÍA.....170**

**IX. RESUMEN.....192**

# I. INTRODUCCIÓN

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
*SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).*

---

**A. SIDA, UN PROBLEMA POR RESOLVER: MARCO HISTÓRICO E**

**INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD Y SU TRATAMIENTO**

## **1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA AL SIDA<sup>1</sup>**

En 1981, se describió, por primera vez, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en varones jóvenes y homosexuales que padecían sarcoma de Kaposi y/o neumonía por *Pneumocystis carinii*. Ambas enfermedades ya eran procesos conocidos.

El descubrimiento reveló que los pacientes presentaban un cuadro de inmunodeficiencia con disminución de linfocitos CD4, de ahí su nombre.

Poco tiempo transcurrió hasta observar el mismo cuadro en usuarios de drogas por vía parenteral, hemofílicos y personas a las que se les había realizado una transfusión de sangre.

Debido a la forma explosiva con que apareció la epidemia en 1981, muchos científicos pensaron que se enfrentaban a una nueva enfermedad provocada por un nuevo agente infeccioso inédito.

La epidemia es reciente, los primeros casos notificados en África y Europa datan de 1959, y en Norteamérica de 1968. Los virus del SIDA, el VIH-1 y el VIH-2, pertenecen a la familia de los retrovirus, virus cuya información genética está contenida en una molécula de ARN en vez de ADN, como es habitual en la mayoría de los seres vivos.

En los últimos años, los científicos han identificado en simios africanos numerosos virus emparentados con los VIH, aunque no provocan ninguna enfermedad grave salvo en el caso de los macacos. Desde el punto de vista genético, los dos virus del SIDA están más próximos a algunos de ellos que entre sí mismos.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

El VIH-2, endémico en África occidental y que se ha propagado principalmente a la India y Europa, está emparentado con el virus SIVsm del mono mangabey y el SIVmac del macaco<sup>2</sup>. Y el pariente simiesco más próximo del VIH-1, endémico en África central, desde donde se ha extendido a América del Norte y Europa, es el virus SIVcpz del chimpancé. El estudio de los genes de estos virus y de otros hallados más recientemente, como el SIVmnd del mandril y el SIVagm del mono verde, apunta a que todos ellos se separaron al mismo tiempo de un antecesor común. El descubrimiento en 1989 del VIH-2 ALT, una variante del VIH-2 más remota que algunos SIV, parece indicar que el virus del SIDA existía en el continente africano casi un siglo antes de que surgiera la epidemia.

Con el tiempo por tanto se pensó que el causante de la enfermedad podría ser un agente infeccioso, y más específicamente, un retrovirus por dos razones: el único agente conocido capaz de infectar células T era un retrovirus que se transmite a través de contactos sexuales y sanguíneos y porque el retrovirus que se conocía como "virus de la leucemia" puede causar inmunodepresión.

Eran las primeras pinceladas de lo que se avecinaba, la mayor pandemia infecciosa de las últimas décadas, pandemia que actualmente aunque bien controlada sigue sin resolverse, pero empezamos por el principio.



## **2. ORIGEN DEL SIDA** <sup>1,3</sup>

Actualmente se ha demostrado que el virus del SIDA procede de una evolución de un virus que afecta a los simios que pudo haber mutado hace más de 100 años.

La investigadora Beatrice Hahn de la Universidad de Alabama, EE.UU. ha confirmado esta teoría e identificado la subespecie exacta de chimpancé que alberga el virus primitivo del VIH: *pan troglodytes troglodytes*.

Amandine fue el primer chimpancé que se descubrió que estaba infectado por el Virus de Inmunodeficiencia Símica (VIS)<sup>2</sup>, el equivalente al VIH. Vivía en Gabón. Por la similitud genética entre los virus del chimpancé y del hombre, parece que el VIH ha tenido su origen en los chimpancés.

Existen pruebas contundentes de que el virus ha pasado de los animales a los seres humanos en, al menos, siete ocasiones bien a través de la caza, bien a través del descuartizamiento de chimpancés. Sin embargo, los cazadores africanos dicen que llevan años comiendo chimpancés y monos y nunca se ha puesto nadie enfermo de SIDA, por lo que lanza algunas dudas al respecto<sup>4</sup>.

*La primera hipótesis* es la de la "transmisión temprana" que sostiene que el virus pudo haber sido transmitido a los hombres a principios de siglo, o incluso a finales del siglo pasado, a través de la caza de chimpancés como alimento. Este virus pudo permanecer aislado en una población pequeña, local, hasta alrededor de 1930, fecha en la que empezó a expandirse hacia otras poblaciones humanas y a diversificarse. En este caso, su expansión se vio favorecida por el desarrollo socioeconómico y político del

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

continente africano. Ésta es la hipótesis preferida, por adecuarse más a los datos extraídos posteriormente en estudios.

*La segunda hipótesis*, menos probable, pero que tampoco se descarta, sostiene que la transmisión del chimpancé al hombre pudo producirse ya avanzado el siglo, en 1930, momento en que empezó a expandirse y diversificarse en amplios sectores de la población humana.

*Por último*, los científicos hacen referencia a la debatida posibilidad de que el VIH-1 fuese introducido en la población humana a través de la actuación médica. En este caso, a través de la vacuna de la polio desarrollada en cultivos de células renales derivadas de chimpancés infectados por el VIS. Una hipótesis que hoy en día considera improbable.

Otras de las teorías apuntan que todo empezó en Los Ángeles, con la comunidad homosexual, o que se trata de un virus que han producido los americanos para la guerra biológica. Pero muchos autores insisten en que pensar que el SIDA ha sido creado en un laboratorio es improbable ya que hace más de mil años que el síndrome está entre los monos de África.

Actualmente son muchos los misterios que rigen el origen del SIDA, pero poco a poco se conoce mucho más del mismo.

### 3. CRONOLOGÍA DEL SIDA: MÁS DE VEINTE AÑOS DE LUCHA<sup>1,4,5</sup>.

En este apartado se abordarán todos los acontecimientos relevantes desde la aparición de los primeros casos de SIDA, citas históricas, científicas e incluso anecdóticas que servirán para presentar en los años más adecuados todo lo referente al VIH, desde la transmisión y prevención, presentación del virus, sintomatología y fases de la enfermedad, diagnóstico y como no, la farmacología y el abordaje terapéutico en cada uno de los años, desde 1981 hasta la actualidad.

#### 1981

En Junio el Centro para el Control de Enfermedad de Atlanta en Estados Unidos (CDC), publica el primer reportaje sobre un tipo raro de neumonía: "**Pneumocystis Carinii**" en cinco jóvenes, todos homosexuales activos residentes en Los Ángeles. No se frecuentaban entre ellos, no tenían amigos comunes y no tenían conocimiento de enfermedades similares entre sus compañeros sexuales. Dos de ellos informaron haber mantenido relaciones homosexuales con diversas personas.

También surgen casos de **Sarcoma de Kaposi** en pacientes con similares características.

El cuadro inicialmente fue interpretado de la siguiente forma:

-Todos presentan infecciones oportunistas, por lo tanto, debía existir un trastorno de la inmunidad

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

-Un agente infeccioso sexualmente transmisible, debía ser el responsable de esta nueva enfermedad.

La creencia inicial de limitar esta enfermedad solo a homosexuales llevó a algunos autores a denominarla "**Síndrome de Inmunodeficiencia relacionada con los homosexuales**" o "**Cáncer Rosa**".

En agosto del mismo año, 111 casos similares fueron reportados al CDC, lo que llevó a organizar un registro nacional de casos. Luego, nuevos casos de SIDA fueron descritos en drogadictos Haitianos, hemofílicos, pacientes transfundidos, hijos de madres en riesgo, parejas heterosexuales y trabajadores de la salud, lo que hizo a la comunidad médica y a la sociedad, tomar conciencia de la existencia de una nueva epidemia sin precedentes en la historia de la medicina.

La cuenta fatídica comienza con **alrededor de mil** casos de SIDA en todo el mundo.

## **1982**

El CDC relacionó el contagio de la enfermedad con las transfusiones de sangre. Tras varios casos de contagio de pacientes hemofílicos reportados durante un encuentro de la FDA sobre productos de la sangre, Bruce Voeller, ex director de la National Gay Task Force propuso llamar a la nueva enfermedad **AIDS**, siglas en inglés de "Acquired immuno-deficiency syndrome"; **SIDA** en castellano, "Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida".

Se creó la Gay Men Health Crisis, la primera asociación de lucha contra el SIDA. Su fundación fomentó el desarrollo de un fuerte movimiento de lucha contra la epidemia.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

En Diciembre la primera infección de sida por una transfusión lleva al gobierno de EE.UU. a advertir que los suministros de sangre podrían estar contaminados.

Se encuentran casos entre heroinómanos, hemofílicos y haitianos, además de los homosexuales, por lo que se habla del "**club de las 4 haches**", y se maneja el desafortunado término de "**grupos de riesgo**".

Se detecta una epidemia heterosexual en África de mayores proporciones que la norteamericana.

Se identifican con claridad las vías de transmisión: sexual, perinatal y sanguínea.

El número estimado de casos se eleva a casi **1 millón**.

## **TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN DEL SIDA**

El VIH se ha encontrado en la mayoría de los líquidos y tejidos corporales, entre ellos la sangre, el semen, el flujo vaginal y cervical, las lágrimas, las secreciones óticas, las secreciones bronquiales, la saliva, la leche materna, la orina y el líquido cefalorraquídeo. No obstante, después de numerosos estudios y seguimientos epidemiológicos, se ha podido demostrar que los únicos líquidos corporales que contienen una cantidad de virus eficaz para producir una transmisión son la sangre, el semen y las secreciones vaginales, quizá debido a que en ellos se detecta una cantidad importante de linfocitos. El VIH no se transmite por saliva, sudor, lágrimas, orina, aliento, contacto cutáneo, agua de piscinas o duchas, o a través de los alimentos o bebidas. La concentración de partículas infecciosas o de células infectadas por el VIH

en estas secreciones es muy variable, pudiendo realizarse la transmisión sólo en aquellos casos en que los líquidos muestran una importante concentración del virus <sup>6</sup>.

Uno de los elementos con mayor impacto sociológico es el hecho de que el contagio de la enfermedad se puede producir durante todo su período de duración. La capacidad de contagio no es la misma en todos los casos, existiendo personas que son más eficaces en la transmisión que otras debido a un conjunto de factores como son los siguientes <sup>7</sup>:

- **La cuantía del virus.** Representa el número de copias/ml (es decir, la viremia), lo cual guarda una relación con la fase de la infección. La fase de primoinfección es un momento especialmente crítico, pues es en este momento cuando se presentan viremias muy elevadas, unidas a la ignorancia de padecer la infección, en personas que se mantienen asintomáticas y con una actividad social y sexual muy fuerte, siendo este tipo de individuos los mayores difusores del virus.
- **La compartimentación del virus.** Las concentraciones plasmáticas del virus no siguen un paralelismo absoluto con las concentraciones de virus en otros líquidos.

### **Mecanismos de transmisión <sup>6</sup>**

Según la vía de transmisión, podemos clasificarla en vía de transmisión vertical (en la que se engloba la transmisión materno-infantil) y vía de transmisión horizontal (causada por las transfusiones sanguíneas, la administración de hemoderivados y por los líquidos sanguinolentos y/o genitales). No se han documentado otras vías de transmisión como la transmisión por artrópodos o por contactos sociales.

**Vías de transmisión de la infección por el VIH.**

<b>Vías de transmisión horizontal</b>	<b>Vías de transmisión vertical</b>
<p><b>Transmisión parenteral:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Transfusión de sangre y/o hemoderivados</li><li>• Trasplantes de órganos o tejidos</li><li>• Drogadicción por vía parenteral</li><li>• Exposición parenteral, y/o mucocutánea accidental</li></ul> <p><b>Transmisión por vía sexual:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Relaciones homosexuales</li><li>• Relaciones heterosexuales</li></ul>	<p><b>Transmisión materno / infantil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Infección prenatal, intrauterina o transplacentaria</li><li>• Infección intraparto o perinatal</li><li>• Infección postnatal o posparto</li></ul>

## **Transmisión horizontal**

### Transmisión por vía parenteral

Consideramos que la transmisión por vía parenteral es cualquier tipo de suceso por el cual la sangre de una persona infectada puede llegar al torrente sanguíneo de otra persona que sea vulnerable<sup>8</sup>. Esta definición abarca desde el uso de sangre y hemoderivados a cualquier objeto infectado que pueda penetrar en la piel.

### Transfusión de sangre y hemoderivados

En 1982, se describe el primer caso de SIDA adquirido a partir de la transfusión de sangre contaminada en un hemofílico. No fue hasta 1985 cuando pudo desarrollarse un test serológico de elevada sensibilidad y especificidad que permitió identificar y excluir las donaciones contaminadas. El Real Decreto del 10 de marzo de 1987 establece la obligatoriedad de realizar las pruebas de determinación de los anticuerpos anti-VIH a todas las donaciones de sangre en España realizadas en bancos de sangre y plasmaféresis.

Entre los factores asociados a la transmisión por transfusión de sangre o por hemoderivados destacan<sup>9</sup>:

- Las transfusiones realizadas entre 1978 y 1985.
- La existencia de un elevado número de transfusiones.
- Una inadecuada selección de los donantes.
- La remuneración de las donaciones y la posibilidad de realizar la transfusión de sangre analizada durante el período ventana.



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

- En el año 2001, en España, la transmisión por transfusiones o por hemoderivados fue del 1,9% (ISC III). Pese a todas las medidas que se toman, existe un riesgo, si bien mínimo, de transmisión por el VIH a través de las transfusiones sanguíneas a causa del llamado "período ventana", en el cual el test puede resultar negativo y, por lo tanto, puede producirse la transmisión. Este período ventana dura entre tres y seis semanas.

Las inmunoglobulinas y las vacunas no están relacionadas con la transmisión parenteral del VIH, aunque es posible la transferencia pasiva y temporal de anticuerpos frente al VIH.

La mejora de la preparación de los derivados sanguíneos y la posibilidad de utilizar productos obtenidos por recombinación genética ha hecho disminuir notablemente el contagio en los enfermos hemofílicos <sup>6</sup>.

#### Trasplante de órganos y tejidos

Existen contagios anecdóticos, aunque posibles, en el caso de trasplantes de órganos. Se han descrito sobre todo en caso de trasplante renal, hepático, cardíaco, pancreático y óseo, cuando el donante se puede encontrar en el período ventana y ante la imposibilidad de poder realizar una historia reciente. Se ha observado que las muestras procedentes de donante infectado no vascularizadas, como la córnea, o liofilizadas o tratadas con etanol, no han transmitido la infección. En el caso de donación de semen, hay que actuar de la misma manera y fomentar la autoexclusión<sup>10</sup>

### Drogadicción por vía parenteral

El uso de drogas por vía parenteral causa una parte muy importante de casos de SIDA en el mundo occidental, ya sea de una manera directa por compartir materiales de inyección como de forma indirecta, al transmitirse por vía sexual a las parejas de los usuarios de drogas inyectables. Se trata del principal mecanismo de transmisión de sida en España y en los países mediterráneos, alcanzando el 60% de los casos de sida en España e Italia. Existen una serie de factores que se relacionan con esta vía de transmisión <sup>6</sup>:

- Factores relacionados con el material utilizado para la preparación e inyección de la droga, como el agua, la cucharilla, la aguja, la jeringuilla, etc.
- Factores que conciernen al individuo, como el tiempo de la adicción, la elevada frecuencia del consumo, la politoxicomanía, etc.
- Factores asociados al comportamiento, como la promiscuidad sexual, el sexo comercial, los contactos sexuales con otros drogadictos, la alta incidencia de ETS y la ausencia de métodos barrera para prevenirlas.
- Factores relacionados con el ámbito social, como la clase social baja, el ambiente penitenciario, los usuarios de los "corredores de la muerte", etc.

### Exposición parenteral/accidental

El riesgo de infección por el VIH a partir de una aguja contaminada con sangre de una persona infectada por el VIH se sitúa entre el 0,3% y 0,5%. Sin embargo, aunque el riesgo es pequeño, obliga a una alerta permanente. Estos casos de infección corresponden a casos accidentales graves en los que se encuentran implicados diversos

factores, pero se relacionan principalmente con el personal sanitario, sobre todo personal de enfermería, técnicos, cuidadores y médicos, y en un menor grado, trabajadores dentales y cirujanos. Los factores de riesgo están <sup>11</sup>.

- Relacionados con el material. En los accidentes con aguja hueca y contenido sanguíneo existe un mayor riesgo de transmisión.
- Asociados a la infectabilidad del paciente, como la alta carga viral, el estadio de primoinfección o el estadio muy avanzado de la enfermedad, y la cantidad de inóculo transmitido.

#### Transmisión por vía sexual

La transmisión se realiza por el paso del virus contenido en el semen y/o en las secreciones vaginales o cervicales a las mucosas genitales de la pareja. No es necesario que exista un traumatismo asociado para poder producirse la transmisión, habiéndose probado la transmisión mediante inseminación artificial <sup>6</sup>.

La coexistencia de otras ETS aumenta el riesgo de transmisión. Asimismo, la presencia de microtraumatismos aumenta la transmisión por lesiones de la mucosa anal <sup>12</sup>.

#### **Transmisión vertical o maternoinfantil** <sup>1,13,14</sup>

La mayoría de los niños con infección por el VIH se han infectado por transmisión vertical. Aunque al nacer todos estos niños presentan serología positiva frente al VIH por transmisión pasiva de anticuerpos maternos, éstos se eliminan progresivamente, desapareciendo a los 18-25 meses de vida; estos anticuerpos solamente persisten en los niños infectados.

La transmisión maternoinfantil puede producirse en tres momentos distintos:

- Transmisión prenatal, intrauterina o transplacentaria. Se produce por el paso del VIH materno a través de la placenta, a partir de las 8 semanas.
- Transmisión intraparto o perinatal. El recién nacido puede infectarse durante este período por exposición directa a las mucosas o por vía ascendente. En este período se concentra el mayor porcentaje de contagios, llegando a representar más del 65% de las infecciones.
- Transmisión posparto o postnatal. Durante este período se desaconseja la lactancia materna, ya que el amamantar aumenta un 40% el riesgo de transmisión.

### **Conclusión**

Es necesario dejar claro la inexistencia de otro tipo de vías de transmisión alternativas a las expuestas. La convivencia, el contacto físico habitual, el sudor, la saliva, las lágrimas y la falta de higiene no son fuentes de contagio, ya que no pueden introducir suficiente cantidad de virus en el organismo del huésped como para poder provocar una infección. Los insectos no son vectores de la infección, ni el contagio casual con fómites se ha demostrado como vía de transmisión. La transmisión a través de mordeduras humanas es un tema debatido con un solo caso descrito en la literatura.

## **1983**

En Enero, en Francia, en el hospital parisino de la Pitié, el equipo del profesor W. Rozenbaum extirpa un ganglio cervical a F. Brugière, un paciente de 33 años del que se sospechaba estuviera contaminado por el SIDA. El profesor **Luc Montagnier** del Instituto Pasteur, examina el ganglio enfermo y determina que existían rastros de la actividad bioquímica de un **retrovirus**. Lo denominará virus de la linfadenopatía (**LAV**)<sup>15</sup>.

En Febrero del mismo año, el profesor Charles Daguét, obtiene la imagen de un nuevo virus sirviéndose de un microscopio electrónico, la fotografía es tomada en la misma muestra extirpada al joven francés.

En Mayo, la revista "Science" publica el descubrimiento del profesor Montagnier, quien informa que ha aislado el virus del SIDA y denomina el virus como LAV.

En Estados Unidos la cifra rebasa los 3 mil casos, mientras que en el ámbito mundial se estiman **cerca de un millón y medio**.

## **1984**

Muere Gaetan Dugas, auxiliar de a bordo de Air Canada, quien será considerado durante mucho tiempo como el "**paciente cero**", el que habría comunicado la enfermedad a sus diferentes parejas homosexuales.

En abril Margaret Heckler, secretaria de salud de Estados Unidos, anuncia el descubrimiento del HTLV-3 (virus linfotrópico humano de células T tipo III), por parte

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
*SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).*

---

del equipo de científicos del profesor **Robert Gallo**. En particular se aporta la prueba de que se trata del virus causante del SIDA<sup>16</sup>.

Una polémica se desata entre Francia y Estados Unidos a raíz de la "paternidad" del descubrimiento. Se inicia un pleito, en el que hay de por medio millones de dólares, por la autoría del descubrimiento. Montagnier y Gallo publican las secuencias genéticas de los virus del SIDA que han identificado. Francia y EE.UU. comparten los derechos de la patente.

La cuenta sigue en ascenso: **2 millones 100 mil casos**

Ese mismo año morían, en España, dos hermanos hemofílicos, uno de 9 años, y otro de 14. El origen de tales fallecimientos tuvo confirmación oficial en 1985. Fueron los primeros casos confirmados de VIH en nuestro país.

## **RETROVIRUS**

Los virus del SIDA pertenecen a una familia de virus animales, los retrovirus. Desde hace casi 100 años se tiene el conocimiento de que algunos tipos de cánceres de especies animales (leucemias, sarcomas) están ocasionados por virus lo que ha servido de estímulo durante muchas décadas en la búsqueda de estos virus por los virólogos, especialmente en la década de los 50-60 con los adelantos en microscopía electrónica y en la de los 70 con la demostración de la existencia de la transcriptasa inversa.

Consecuencia de esta búsqueda se aisló en 1.980 el primer retrovirus humano descrito, el HTLV-I. De otro lado el descubrimiento de la interleucina 2 (IL-2) o factor de crecimiento de las células T permitió mantenerlas en cultivo durante largos períodos de

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

tiempo. En 1.982 se aisló otro virus relacionado, el HTLV-II, a partir de un enfermo con leucemia de células peludas.

Poco después, en 1.983, el equipo de Montagnier, como ya vimos, aisló otro retrovirus que denominó LAV a partir de un ganglio linfático de un paciente que presentaba una linfadenopatía persistente generalizada <sup>15</sup> y en 1.984 el equipo de Gallo descubrió otro retrovirus que denominaron linfotrópico humano de células T y al que correspondía el numeral III (HTLV-III)<sup>16</sup>. Posteriormente se comprobó que ambos virus eran en realidad el mismo e internacionalmente se acordó denominarlo virus de la inmunodeficiencia humana 1 o VIH-1 para diferenciarlo de otro retrovirus similar que aislado en 1.986 se denominó VIH-2.

En 1.987 se describió otro retrovirus asociado con un subgrupo de linfomas cutáneos de células T, el HTLV-V (previamente se había descrito el HTLV-IV que resultó ser una contaminación con un retrovirus de la inmunodeficiencia de los simios y que por lo tanto no se acepta como tal HTLV). En la presente década se han aislado otros retrovirus asociados, posiblemente, con enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Graves, la esclerosis múltiple o el lupus eritematoso, pero cuya relación etiológica no se conoce perfectamente.

Los retrovirus están constituidos por un ácido ribonucleico (ARN) que debe copiarse en ácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario para poderse integrar en el núcleo de la célula huésped; por lo tanto su material genético es ARN en la partícula viral y ADN cuando se encuentran en la célula que infectan. El proceso de conversión de ARN en

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

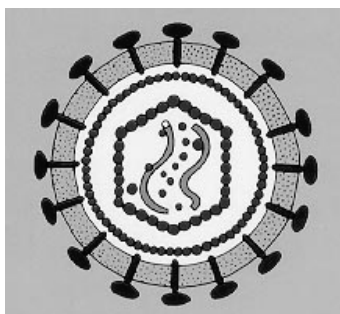
---

ADN es una característica principal de los retrovirus que se lleva a cabo mediante acciones enzimáticas secuenciales; la propiedad de replicarse a través de la transcripción inversa les da su nombre, pero esta propiedad la comparten otros virus animales, como los que producen las hepatitis B, y vegetales.

### **El VIH-1<sup>7</sup>**

Una característica importante del VIH es su extrema variabilidad genética por lo que el VIH-1 forma parte de una población viral heterogénea que dificulta la comprensión de algunos de los mecanismos de interacción entre el virus y su huésped.

En unas condiciones idóneas, académicas, se considera que el VIH es una partícula esférica con un diámetro entre 80 y 110 nanómetros. Esta partícula presenta tres capas concéntricas: la capa interna contiene una especie de nucleóide con forma de cono truncado constituido por el ARN del virus y la nucleoproteína con las enzimas; la capa intermedia es la nucleocápside icosaédrica; la capa externa o envoltura es una bicapa lipídica derivada de la célula huésped; está constituida por la inserción de glucoproteínas del virus constituidas por trímeros de gp120 (gp, abreviatura de glucoproteína) formando 72 proyecciones y por una alta concentración de proteínas celulares entre las que destacan antígenos de histocompatibilidad de clases I y II (HLA I y II)<sup>7</sup>.



*Figura extraída de J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró, J. Mallolas.*

*Guía práctica del SIDA: clínica, diagnóstico y tratamiento. Masson 6ª edición. 2000*



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Existen genes encargados de codificar los componentes de la partícula vírica (genes estructurales) y de regular la expresión de los mismos (genes reguladores).

Los tres genes principales, que codifican las proteínas respectivas correspondientes a los antígenos internos, son comunes a todos los retrovirus y son los que se denominan gag (de grupo), pol (polimerasas) y env (envoltura). De los genes estructurales el gen gag codifica las proteínas del core, el gen pol codifica, fundamentalmente, las enzimas como la transcriptasa inversa y la proteasa y el gen env las proteínas de la envoltura vírica.

Entre las funciones principales del gag se encuentra la de constituir la mayor parte de la estructura del virión participando en la síntesis de ADN y su integración, además de contribuir al ensamblaje de las partículas víricas y su salida de la célula, el pol participa en la síntesis de ADN y su integración en el genoma celular mientras que el env participa en la asociación y entrada del virus en la célula por lo que se considera como el antígeno de entrada.

Entre las proteínas reguladoras las más importantes son las Tat y Rev que son esenciales para la replicación del virus; la Tat actúa como transactivadora de todas las proteínas y la Rev como procesadora del ARNm y su transporte selectivo en el citoplasma.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

En la tabla adjunta los principales genes y funciones de las proteínas que codifican <sup>17</sup>.

<b>Gen</b>	<b>Proteína</b>	<b>Función</b>
env	gp160	Precursor
	gp120	Proteína de la envoltura
	gp41	Interacción con receptores y correceptores. Fusión de membranas
gag	p55	Precursor
	p24	Proteína de la nucleocápside
	p17	Proteína de la matriz
	p9	Ribonucleoproteínas asociadas al ARN viral.
	p6	
pol	Transcriptasa	Retrotranscripción del genoma viral
	inversa	Actividad RNAsa H
	Integrasa	Integración del genoma viral retrotranscrito
	Proteasa	Procesamiento de las proteínas virales que forman la estructura del virión.
tat	Tat	Transactivación
rev	Rev	Regulación del transporte y procesamiento de ARN
nef	Nef	Retrotranscripción. Infectividad
vif	Vif	Infectividad viral
vpr	Vpr	Transactivador
vpu	Vpu	Liberación de viriones
tev	Tev	Activador tat y rev

## **CICLO VITAL DEL HIV-1**

Por alguno de los mecanismos de transmisión conocidos el VIH-1 penetra en el organismo y llega a las células linfoides. Existen dos tipos de células humanas que son blanco principal de la infección VIH, los linfocitos T CD4 y los macrófagos de los tejidos<sup>18</sup>. Como consecuencia de la llegada a las células diana se pone en marcha un conjunto de procesos que tienen como finalidad ocasionar la entrada del virus en la célula y la utilización de los mecanismos bioquímicos de ella para poderse replicar y dar lugar a nuevos virus. El conjunto de los fenómenos que acontecen se conoce como ciclo biológico o vital del VIH y los mecanismos íntimos que lo componen presentan una enorme complejidad de interacciones entre el virus y su hospedador que no son totalmente conocidas en la actualidad.

Para que el VIH penetre en la célula se debe producir la fusión de las membranas viral y celular. La entrada del VIH-1 en la célula se produce por la interacción del virus con al menos dos tipos de receptores. El receptor específico y común a todos los VIH-1 es una proteína que se encuentra en la superficie de las células diana y que se denomina molécula CD4. Se cree que esta molécula CD4 (no confundir con el linfocito CD4) es específica y eficiente y que la afinidad de la gp120 viral por la CD4 es mayor que la afinidad de ésta por su ligando natural, una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase II. Las principales células que poseen este receptor son los linfocitos y los monocitos/macrófagos (CD4+), aunque 'in vitro' otros tipos celulares pueden ser infectados por el VIH y no todos ellos poseen la molécula CD4 (CD4-). Los

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

linfocitos CD8 no expresan en condiciones normales el receptor CD4 pero se sabe que tras la infección de determinados virus como el HHV-6 si pueden expresarlo <sup>19,20</sup>.

Más recientemente se han caracterizado otros correceptores del virus como son los receptores celulares del tipo CC o CXC de ciertas quimioquinas. El correceptor CCR5 es fundamentalmente utilizado por las cepas del VIH con tropismo por los monocitos (monocitotrópicas) mientras que el CXCR4 lo es por las que presentan linfocitotropismo; este receptor CXC también se denomina fusina y su ligando natural es el SDF-1. Se cree que las cepas inductoras de sincitios pueden utilizar ambos correceptores, aunque fundamentalmente utilicen los CXCR4. Otros receptores como el CCR3 podrían ser utilizados por las cepas en las personas que no expresan los anteriores receptores. Se cree que existen algunas sustancias, que se han denominado intracinas, que son capaces de bloquear la expresión de los correceptores a nivel intracelular. También pueden actuar como receptores los fragmentos Fc de las inmunoglobulinas y receptores del complemento utilizados por complejos antígeno-anticuerpo. La presencia en la superficie viral de material celular como los antígenos HLA o la beta2-microglobulina permiten que al ponerse en contacto virus y células la unión se realice a través de zonas de adhesión que permiten la unión gp120-CD4 en los linfocitos o de la gp120-fusina en células del epitelio rectal e incluso al receptor Gal-C de algunas células del sistema nervioso, células que probablemente presenten más receptores <sup>21</sup>

La existencia en el virión de algunas enzimas como la ciclofilina se piensa que permite la interacción con las proteínas de la cápside facilitando la desnudación viral y en este

sentido se han ensayado derivados de la cicloserina A sin acción inmunosupresora, que ejercen acción sobre la ciclofilina, como posibles antirretrovirales <sup>22</sup>.

Una vez que tiene lugar la interacción entre la gp120 y los receptores se produce la fusión entre las membranas de la célula y del virus que tiene como responsable a la gp41 que se insertará en la membrana celular permitiendo la internalización de la nucleocápside del virus y la desencapsidación de su genoma <sup>17</sup>.

Tras la entrada se inicia la reproducción del virus (replicación) por transcripción inversa o retrotranscripción mediada por la transcriptasa inversa del virión y que conduce a la formación de la primera cadena del ADN a partir del ARN viral. La segunda cadena del ADN requiere la acción de la ribonucleasa H. La doble cadena así generada es integrada por medio de la integrasa viral en el ADN de la célula, aunque parte del ADN formado puede persistir en el citoplasma de la célula sin integrarse dentro del genoma celular. La integración del ADN proviral en el genoma celular depende de determinados factores de transcripción

A partir del estado de integración, el VIH puede seguir un comportamiento variable: permanecer latente, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada. Los linfocitos CD4 albergan mayoritariamente el genoma viral en forma latente <sup>23</sup>. A partir del estado de provirus integrado, la replicación del VIH comienza mediante la transcripción del genoma viral. El principal factor celular implicado en el paso de la fase de latencia viral a la de reactivación es NF-kB <sup>24</sup>, una familia de proteínas que regulan la transcripción

de múltiples genes celulares implicados en los procesos de reconocimiento y activación inmunitarias<sup>25</sup>. Este factor no existe en forma activa en los linfocitos CD4 en estado de reposo celular y es inducido únicamente en el curso de los procesos de activación inmunológica. Esto explica que la replicación del VIH dependa de forma absoluta de la activación de los linfocitos infectados<sup>24</sup>

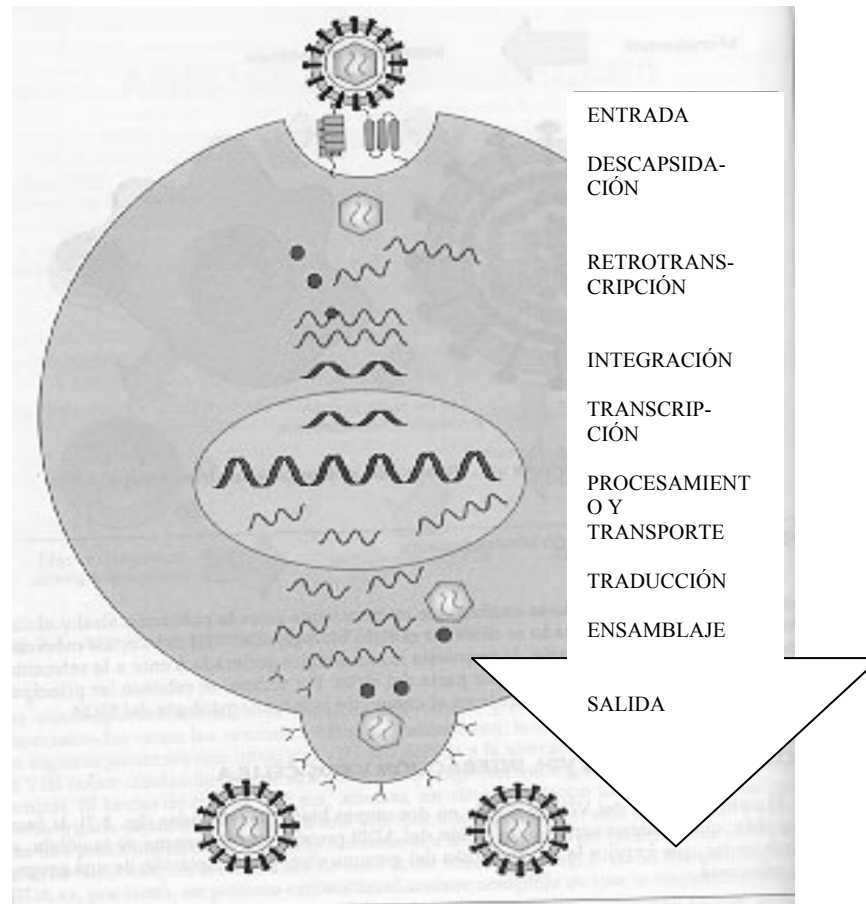
De esta manera, el linfocito CD4 representa un doble nicho ecológico en el ciclo biológico del VIH: En estado de reposo celular permite la latencia viral al carecer de los factores necesarios para permitir la replicación del VIH; por el contrario, la activación celular induce en el linfocito CD4 las proteínas de la familia NF-κB necesarias para iniciar la transcripción del genoma viral transformándose así en una célula muy permisiva para la replicación del VIH<sup>7</sup>.

El ARNm del VIH se sintetiza en forma de un único transcrito que debe ser transportado al citosol y procesado en ARN de distintos tamaños. Ambos procedimientos, procesamiento y transporte son realizados fundamentalmente por otra proteína viral, Rev, que tiene una localización preferentemente nuclear.

Después de su síntesis, las proteínas virales deben ser procesadas de forma post-transduccional antes de ensamblarse en lo que serán las partículas virales maduras.

La maduración final de los viriones y el ensamblaje correcto de las proteínas virales se produce en el momento final del ciclo infectivo, previamente a la gemación de los virus a través de la membrana celular y permite generar una partícula viral madura.

*Ciclo biológico del VIH*



*Figura extraída de J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró, J. Mallolas. Guía práctica del SIDA; clínica, diagnóstico y tratamiento. Masson 6ª edición. 2000*

## **1985**

Marzo, primera prueba de anticuerpos de SIDA en EE.UU. que se utiliza para examinar el suministro de sangre de la nación. Además de la búsqueda de anticuerpos circulantes anti VIH en las personas, se abre un nuevo campo para la prevención, los estudios **epidemiológicos y clínicos**. Aparecen las pruebas diagnósticas bajo los nombres de ELISA y Western Blot. Debido a que en este año se empieza a estudiar el diagnóstico de la enfermedad, se abordará con más detenimiento el mismo diferenciando métodos directos e indirectos.

Se celebra en Atlanta la primera Conferencia Internacional sobre el SIDA en Atlanta, Estados Unidos. La conferencia que empezó con un calendario de reuniones anual, ahora es bienal.

La cifra fatal se eleva a **3 millones de casos**.

### **DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD <sup>7</sup>**

El diagnóstico de la infección por VIH-1, solo puede establecerse de modo definitivo por métodos de laboratorio, ya que las manifestaciones clínicas, aunque sugerentes, son inespecíficas en cualquier estadio de la enfermedad. Las pruebas de laboratorio utilizadas para reconocer las infecciones por retrovirus humanos pueden clasificarse en directas e indirectas, según si persiguen demostrar la presencia del virus o de sus constituyentes (proteínas y ácidos nucleicos) o bien la respuesta inmunitaria (humoral o celular) por parte del huésped.

De manera esquemática y sin entrar en detalles podemos diferenciar entonces:



**Métodos directos**

- Cultivo viral
- Detección de ácidos nucleicos: PCR(reacción en cadena de la polimerasa); bDNA (branched-DNA); NASBA (amplificación basada en la transcripción de ácidos nucleicos) etc.
- Antigenemia (p24)

**Métodos indirectos**

- Detección de anticuerpos específicos:  
Pruebas de screening:  
EIA(enzimoinmunoanálisis): indirecto, competitivo, tipo sándwich o de captura.  
Pruebas de aglutinación  
Análisis por dot-blot  
Otros  
Pruebas de confirmación  
Western blot  
IFI (inmunofluorescencia indirecta)  
RIPA (análisis por radioinmunoprecipitación)  
LIA (inmunoanálisis lineal) y variantes.
- Investigación de la inmunidad celular específica

## **1986**

En mayo, la Comisión de Nomenclatura de Virus decide que el agente del SIDA se llamará definitivamente Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La opinión general es que el VIH está latente durante la fase asintomática. Al principio, cualquier órgano del cuerpo podía verse afectado; sin embargo, el grado de afectación variaba de unos pacientes a otros. De ahí que se hablase de SIDA, PRESIDA y complejo relacionado con el SIDA.

En el momento de descubrirse el agente causal, se realizaron tests para detectar anticuerpos y se vio como existían pacientes infectados por el VIH, pero que no presentaban ningún síntoma. Esto amplió más el espectro clínico de la enfermedad y empezó a hablarse de "infección por el VIH".

Actualmente, se usa la propuesta del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (Estados Unidos) para clasificar a los pacientes. El término SIDA se reserva para aquellos pacientes en los que la enfermedad por VIH se encuentra avanzada con importantes complicaciones del sistema inmune.

Aparecen los primeros datos sobre (monoterapia de AZT).

La Organización Mundial de la Salud, OMS, decreta el día 1º de diciembre "Día Mundial del SIDA".

El número de casos estimados asciende a **4 millones de casos**.

Pero centrémonos más en las fases de la enfermedad y la clasificación que de ella se hace hoy en día, ya que por esta fecha se empieza a objetivar mucho sobre la sintomatología y fases de la enfermedad.

### **SINTOMATOLOGÍA, FASES DE LA ENFERMEDAD Y CLASIFICACIÓN.**

El VIH provoca el deterioro del sistema inmunológico que funciona mediante células sanguíneas blancas llamadas linfocitos (o células B y células T). El VIH destruye lentamente a los llamados linfocitos CD4.

A las semanas de la entrada del virus en el organismo, éste fabrica anticuerpos, que son detectables de tres a seis meses después de la infección. Después, suele haber un periodo de varios años sin síntomas. En este tiempo, las personas infectadas reciben el nombre de "portadores" o "seropositivos"<sup>26</sup>.

El virus puede estar sin provocar la enfermedad en lo que se llama estado latente, pero puede volverse activo y debilitar al sistema inmunológico, dando a algunas enfermedades la oportunidad de desarrollarse (enfermedades oportunistas). Aparecen los síntomas del SIDA.

Lo que ocurre después de que una persona se ha infectado con el VIH es variable, la evolución clínica es diferente para cada persona. Pero algunos de las manifestaciones clínicas que se han descrito asociadas a la infección aguda sintomática por VIH son<sup>27</sup>:

- Diarrea persistente

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

- Fiebre, sudoración
- Artralgias, mialgias, odinofagia
- Anorexia, náuseas, vómitos
- Linfadenopatías
- Cefalea
- Erupción cutánea
- Meningoencefalitis aguda
- Mielopatía aguda
- Candidiasis oral y esofágica
- Trombocitopenia
- Leucopenia
- Hepatomegalia o esplenomegalia

Estos síntomas pueden desarrollarse a las pocas semanas o meses de haberse infectado y no son suficientes para definir el SIDA. Un 10% de las personas empieza con un cuadro similar a la mononucleosis <sup>26</sup>.

Tener el VIH no es lo mismo que tener el SIDA, pueden pasar años desde la transmisión del VIH hasta el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, tanto los pacientes infectados asintomáticos como los que tienen síntomas llevan el virus en sus células, y por tanto pueden transmitir la enfermedad.

### **Fases evolutivas de la infección** <sup>7,28,29</sup>

Existen tres fases: la inicial, precoz o aguda, la intermedia o crónica y la fase final, de crisis o SIDA.

- Fase inicial, precoz o aguda

Las manifestaciones en el organismo pueden guardar relación con la dosis infectante, la virulencia intrínseca de la cepa y la capacidad de respuesta del sujeto infectado. Hay individuos con un mayor o menor grado de resistencia natural a la infección. En esta fase el VIH se disemina e invade muchos tejidos, especialmente el tejido linfoide y los ganglios linfáticos y también el sistema nervioso. Por lo general el paciente infectado permanecerá asintomático o suele presentarse un cuadro de síndrome mononucleósico al que no se le suele prestar demasiada atención.

Pasadas de dos a seis semanas del contagio, se detectan antígenos del VIH (antígeno p24), el cultivo viral se positiviza y existe una elevada proporción de linfocitos CD4 infectados. Progresivamente, van apareciendo los anticuerpos circulantes (de cuatro a doce semanas) y la inmunidad celular y el antígeno p24 desaparecen y descienden las células infectadas. En este periodo puede existir una inmunodepresión pasajera que puede facilitar la aparición o reactivación de algunas infecciones oportunistas, como candidiasis esofágicas o infecciones sintomáticas por citomegalovirus (CMV). No hay signos externos de la infección, la persona no nota nada. Aunque es portadora del virus y puede transmitirlo se encuentra bien. Tiene más de 500 CD4 por metro cúbico.

- Fase intermedia

Tiene una duración variable, estimable en varios años donde persiste la proliferación viral, aunque a bajo nivel. En casi todos los pacientes se puede cultivar el VIH en plasma. Se estima que uno de cada 10.000 linfocitos CD4 circulantes estaría infectado, pero sólo en el 10% de ellos existiría replicación viral. El sistema inmunológico está alterado. Las defensas disminuyen: los CD4 están habitualmente entre 200 y 500.

- Fase final, o de crisis o de SIDA

SIDA significa Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, es la fase más grave de la infección por VIH. Es la consecuencia a largo plazo del trabajo silencioso y destructivo que el VIH hace sobre las defensas.

Esta etapa se caracteriza por el aumento de la replicación del VIH y coincide clínicamente con una profunda alteración del estado general de la persona. Aparecen infecciones oportunistas, alteraciones neurológicas. El recuento de linfocitos T4 es menor de 200.

El pronóstico es variable en cuanto a supervivencia. La edad, el mecanismo de contagio y la forma de presentación parece influir en el tiempo que queda de vida.

### **Clasificación de la infección por el VIH.**

La clasificación de 1986<sup>30</sup> y la definición de SIDA de 1987 de los Centers for Disease Control (CDC)<sup>31</sup> para los adultos ha sido sustituida por otras a partir de enero de 1993.

Actualmente se lleva a cabo una clasificación del SIDA en función del recuento de linfocitos CD4; en función de las situaciones clínicas diagnosticas de SIDA y en función de las enfermedades relacionadas con la infección por VIH.

Se distinguen así las siguientes categorías clínicas<sup>32,7</sup>:

<b>Cifra de CD4</b>	<b><u>Categorías clínicas</u></b>		
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
> o = 500/microlitro	A1	B1	C1
200-499/microlitro	A2	B2	C2
<199/microlitro	A3	B3	C3

La *categoría clínica A* se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes.

La *categoría clínica B* se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionados con la infección por VIH.

La *categoría clínica C* se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA de 1987 más otras tres nuevas que se han añadido y han sido aceptadas también por la OMS para Europa.

Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de SIDA. Las dos últimas categorías (A3 y B3) representan una ampliación respecto a la definición de 1987, basadas exclusivamente en el recuento de linfocitos CD4.

## **1987**

Se reconoce el **recuento de linfocitos CD4** como un marcador de progresión de la enfermedad.

Ese mismo año también, el presidente de Estados Unidos, Ronald Reagan y el entonces, primer ministro francés Jacques Chirac, emiten un comunicado común que pone fin a la controversia sobre la paternidad del descubrimiento del nuevo virus. A partir de ese momento ambos científicos **Gallo y Montagnier** son descritos como los "**co-descubridores" del VIH**".

EE.UU. estableció reglas que no permitían el ingreso de personas infectadas con HIV en el país, a pesar de la existencia de varias denuncias por discriminación realizadas por infectados con HIV.

La OMS puso en marcha su Programa Global sobre SIDA, y la Asamblea de Salud Mundial aprobó una estrategia global para la lucha contra la epidemia.

Se crea la organización Act Up en Estados Unidos, caracterizada por su combatividad, originalidad y su radicalismo contra la apatía gubernamental y la codicia de las industrias farmacéuticas. La FDA, tras la presión de los activistas, redujo el tiempo de aprobación de los fármacos contra el SIDA.

En Marzo se aprueba el primer fármaco contra el SIDA: **AZT o Zidovudina**. Se trataba de un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, con él comienza una primera familia de fármacos antirretrovirales y una lucha farmacológica que sigue sin resolverse en nuestros días.

La cifra a escala mundial aumenta a **5 millones**.



## **INHIBIDORES NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (INTI)**

33.34.

Los primeros inhibidores de la transcriptasa inversa en uso clínico eran todos nucleosídicos (INTI). Por analogía estructural con los nucleótidos naturales, son capaces de impedir la síntesis de DNA viral a partir de la cadena de ARN infectante. Actúan como finalizadores de cadena: la transcriptasa inversa los incorpora como eslabones en la cadena de DNA en formación, pero es incapaz de unir de ellos el eslabón siguiente. Obstaculizan así la incorporación del DNA viral a la dotación genética de la célula infectada.

La **zidovudina** fue el primer medicamento anti-SIDA, el más experimentado y se considera todavía la base del tratamiento. Puesto que los medicamentos de este grupo se usan ahora en parejas, los criterios que deben tenerse en cuenta en la selección son los *efectos adversos* (no deben ser aditivos) y la *inducción de resistencias* (no deben ser cruzada).

## **1988**

El SIDA registra eventos únicos en la historia de la medicina. Una sesión especial de la Asamblea General de la ONU se reunió en 1988, declarando por unanimidad el **interés universal en la lucha coordinada contra la enfermedad**. Por primera vez, los ministros de Salud de todo el mundo se reúnen en Londres para abordar el problema del VIH/SIDA.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Act Up se extiende a unas 130 ciudades del mundo, realiza una acción directa en la Bolsa de Wall Street donde gritan sus protestas por el precio excesivo del AZT, único antirretroviral hasta el momento.

Primer informe sobre **ddC** en monoterapia, otro antirretroviral estaba a punto de salir.

La cifra mundial de casos se eleva a **7 millones**.

## **1989**

Los reclamos de los activistas llegan a los delegados. Burroughs Wellcome se ve obligado a bajar el precio del AZT debido a las protestas de los activistas. Se **reduce** el precio en un **20%**.

La FDA aprueba la Pentamidina aerosolizada para la prevención del "Pneumocystis Carinii", una de las mayores amenazas para los pacientes de SIDA.

El numero de casos estimados en el mundo es de **9 millones 500 mil** casos.

## **1990**

Se introduce la **terapia antirretroviral secuencial**.

Se propone el uso temprano de AZT para controlar la infección por VIH.

## **1991**

Se aprueba el segundo fármaco antirretroviral: **didanosida o ddI**, al igual que el AZT se trata de un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleosídico. De este modo el AZT se vio acompañado por otras drogas contra VIH (ddI, ddC, 3TC, d4T). Esto abrió el

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

camino a tratamientos combinados, es decir, tratamientos basados en el uso de 2 ó más drogas para aprovechar sus efectos terapéuticos, y aminorar sus efectos tóxicos.

La muerte de Freddie Mercury, cantante del grupo de rock Queen, causa consternación mundial.

El grupo de artistas Visual AIDS crea el **listón rojo como símbolo de solidaridad** con las personas afectadas por el SIDA.

El deportista Magic Johnson declara tener VIH.

Se llevó a cabo la VII Conferencia Internacional de SIDA en Florencia: Se informa de la existencia de 9.053 casos de SIDA en Italia, 47.594 en Europa y 380.000 en todo el mundo.

La estimación de casos mundiales se eleva a **14 millones y medio**.

## **1992**

La FDA aprueba el tercer medicamento antirretroviral el **ddc o zalcitabina**, otro inhibidor de la transcriptasa inversa, análogo nucleosídico.

Se publican los resultados del primer tratamiento de fármacos combinados. **Se recomiendan los tratamientos combinados de dos antirretrovirales.**

La FDA puso en marcha un proceso específico acelerado de aprobación de drogas antirretrovirales con el objetivo de agilizar la disponibilidad de nuevas moléculas para la lucha contra el SIDA.

La pandemia sigue su curso ascendente: **17 millones de casos**.

## **1993**

El CDC incorporó una nueva clasificación de los casos de HIV que incluía las **infecciones oportunistas adicionales**. La nueva clasificación destacaba la importancia del recuento de células CD4+ en la definición del SIDA.

Los resultados del ensayo Concorde (monoterapia de AZT vs ddI vs AZT/ddI) demostraron que la monoterapia temprana con AZT no ofrecía ventajas en términos de progresión de la enfermedad y supervivencia.

La cuenta crece: **Más de 20 millones** de casos mundiales.

## **1994**

La FDA aprobó otro inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleosídico: **d4T o estavudina**.

Dos estudios demostraron que el **AZT** permitía disminuir la transmisión del HIV de madre a hijo en más de un 60%. Las autoridades sanitarias reconocieron que la adopción de medidas preventivas adecuadas podría reducir significativamente los nuevos casos de contagio, en particular en los países en vía de desarrollo.

El 1º. De Diciembre de 1994, día mundial de la lucha contra el SIDA, los Jefes de Estado o representantes de 42 países reunidos en Francia, firmaron la Declaración de la Cumbre sobre SIDA en París que declara a la humanidad amenazada por la pandemia del SIDA, y compromete a los países firmantes a implementar estrategias adecuadas para enfrentar la emergencia sanitaria.

El número estimado en el mundo asciende a **24 millones** de personas infectadas.

## **1995**

Los ensayos Delta y ACTG 175 demostraron que la terapia combinada era la forma más adecuada de controlar el HIV.

El **primer inhibidor de la proteasa**, el **saquinavir**, fue registrado junto con el **3TC** o **lamivudina** (otro inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleosídico). De este modo se introduce una nueva clase de fármacos antirretrovirales, los inhibidores de la proteasa (IP) aunque se asocian a altos niveles de resistencia.

### **INHIBIDORES DE LA PROTEASA** <sup>33,34</sup>.

Los inhibidores de la proteasa, utilizados en el tratamiento contra el SIDA, interfieren una etapa vital en el ensamblaje de nuevos viriones y la diseminación del virus. Una particularidad de la dotación genética del VIH es codificar muchas de sus proteínas vitales como precursores que tienen que ser recortados tras la síntesis para obtener las cadenas proteicas útiles. El corte de las cadenas precursoras está catalizado por una proteasa específica. Entre los componentes virales que no se forman sin la proteasa están la propia proteasa, la transcriptasa inversa y varias proteínas estructurales.

Los inhibidores de la proteasa imitan la estructura química de los puntos de la cadena peptídica donde el enzima produce los cortes, bloqueando así la acción. La potencia antiviral es superior a la de los inhibidores de la transcriptasa inversa, pero son también muy susceptibles a las resistencias.

El **saquinavir**, el primer fármaco del grupo, es menos eficaz in vivo que el resto de IP que se descubrirán posteriormente debido a la baja biodisponibilidad.

## **LAMIVUDINA UN INTI NOVEDOSO** <sup>33,34</sup>

La eficacia de la **lamivudina** en pacientes con hepatitis B ha sido confirmada en estudios clínicos controlados con placebo, en términos de mejoría clínica y bioquímica (normalización de los enzimas hepáticos). Además, la mayor parte de los pacientes tratados con lamivudina muestran al principio del tratamiento unos niveles indetectables de carga viral. No obstante, una tercera parte de los pacientes que habían respondido experimentaron la reaparición de los virus a lo largo del tratamiento.

Hay también estudios clínicos comparando la eficacia de lamivudina (52 semanas) e interferón alfa (16 semanas) en pacientes con hepatitis B no tratados previamente. Los resultados con ambas terapias fueron similares, con niveles de seroconversión del 18% (lamivudina) y del 19% (interferón alfa). Sin embargo, los resultados fueron claramente superiores cuando se llevó a cabo una terapia combinada con ambos medicamentos, consistentes en 8 semanas de lamivudina y 16 semanas de interferón alfa, alcanzando cotas de seroconversión al cabo de un año del 29%.

Con todo, el enfoque terapéutico de la hepatitis B sigue pasando fundamentalmente por la profilaxis.

En Europa oriental se detecta un brote de VIH entre los consumidores de drogas intravenosas

**Más de 27 millones** de personas con el virus en el mundo.

## **1996**

Es el año del cambio radical. Ya no se utilizarán la monoterapia ni la terapia dual. En enero, los resultados de los ensayos clínicos demostraron la eficacia de la **Terapia Antirretroviral de gran actividad (TARGA)** o HAART, la combinación de dos

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

inhibidores de la transcriptasa reversa y un inhibidor de la proteasa (terapia triple), que pronto se convirtió en la terapia estándar para el HIV.

Se están desarrollando numerosos ensayos clínicos de terapia antirretroviral combinada ACTG 175 (AZT+ddI vs AZT+ddC vs AZT mono), estudio Delta (AZT+ddI vs AZT+ddC vs AZT mono: pacientes naive y pacientes pretratados). Se publican los informes de los ensayos NUCA 3001 y NUCB 3001 (AZT+3TC/Epivir). •Se publica el informe del estudio INCAS (BI1046) (combinación triple con nevirapina, un ITRNN, en vez de con un IP).

Simultáneamente, se desarrolló un equipo para **monitorizar la carga viral**. Los ensayos clínicos, presentados en la Conferencia Internacional llevada a cabo en Vancouver, demostraron que el conocer la carga viral permitía no solamente predecir la progresión de la enfermedad, sino también monitorizar la terapia por tanto se adopta la carga viral como marcador de la progresión de la enfermedad.

Las Naciones Unidas crean **ONUSIDA**. Las características de la enfermedad hacen que escape a las competencias de la OMS. Se trata de acentuar que la epidemia es más que un problema de salud y requiere una aproximación diferente para combatirla.

Nuevos medicamentos son aprobados, entre ellos: **indinavir**, nuevo inhibidor de la proteasa y **nevirapina** primer inhibidor de la transcriptasa inversa de carácter no nucleosídico, con él aparece la tercera gran familia de tratamiento antirretroviral.

El indinavir parece el mejor IP en términos de relación eficacia/riesgo y por el momento sigue siendo la referencia de todo el grupo.

## **INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA**

**(INNTI)** <sup>33,34</sup>

Un último grupo de fármacos actualmente disponibles en el tratamiento del SIDA lo constituyen los fármacos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa. La mayor peculiaridad de la **nevirapina** y del **efavirenz**, que es el otro INNTI actualmente comercializado en nuestro país y que apareció en 1999 como veremos más adelante, es su estructura química, muy alejada de los nucleósidos antirretrovirales. No parecen presentar resistencia cruzada con los derivados nucleosídicos (zidovudina, especialmente), aunque la resistencia frente a la propia nevirapina aparece de forma relativamente rápida, salvo que se utilice asociado con otros antirretrovirales (dos es el número mínimo recomendado).

Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa se unen al enzima en una zona relacionada pero diferente de la utilizada por los derivados nucleosídicos. Este es el motivo por el que los derivados no nucleosídicos son capaces de evitar la aparición de resistencia asociada a la mutación de la zona de fijación de los inhibidores nucleosídicos. Ello no quiere decir que los derivados no nucleosídicos no induzcan la aparición de resistencia en el VIH, cosa que ocurre muy rápidamente si no se asocian a otros agentes antirretrovirales.

La estimación de infecciones llega a los **30 millones 500 mil** casos.

## **1997**

Los beneficios de las nuevas terapias pronto se hicieron evidentes: Hubo una rápida y firme disminución de la mortalidad y de las hospitalizaciones por SIDA. Los médicos y



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

los enfermos de HIV se encontraban entusiasmados. Ahora había que facilitar el acceso a la terapia y las drogas a todo el que lo necesitase. Pero esto representa un problema hasta para los países industrializados.

Se aprueban un nuevo antirretroviral, **delavirdina**, es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico pero que no se llega a comercializar en nuestro país. La era de la terapia triple empieza. Se empieza a utilizar también **efavirenz** pero en uso compasivo en los EE.UU.

Otro fármaco que aparece este año es un nuevo inhibidor de la proteasa: **ritonavir**, que presenta como problema fundamental una incidencia elevada de efectos adversos.

En ese punto están disponibles 11 agentes antirretrovirales y algunos más están en desarrollo.

Se publica el informe del estudio CAESAR (AZT+lamivudina vs AZT+placebo). Y se informa sobre los resultados de ACTG 152 (AZT vs ddI vs AZT+ddI en niños). Los resultados sobre regímenes de **triple combinación** demuestran una reducción de la carga vírica por debajo de los límites de detección durante prolongados períodos de tiempo.

Aun así el número de casos estimados de SIDA en el mundo es de **33 millones**.

## **1998**

En la XII Conferencia Internacional de sida en Ginebra se expusieron diversos ensayos clínicos sobre terapias combinadas. Sin embargo, los investigadores comenzaron a descubrir los primeras fallos en pacientes que recibían HAART. Dos temas que se

convirtieron en desafíos a resolver durante la Conferencia fueron: si la terapia no bloquea la replicación viral, el HIV puede desarrollar resistencia a las drogas y si existen más células disponibles, debido a la resistencia cruzada dentro de las diferentes clases de antirretrovirales, la posibilidad de que la terapia fracase es elevada, por lo que se requieren terapias salvajes. El optimismo se desvanece por los elevados efectos secundarios de las terapias, fallos terapéuticos, resistencias virales y el elevado costo de la medicación que los vuelve inaccesibles para el 90% de las personas afectadas en todo el mundo.

Por otro lado, la **adherencia** a la terapia se identificó como un tema de gran importancia para el control de la epidemia del HIV.

Se desarrolla **AidsVax**, primera vacuna en ser experimentada a gran escala en humanos.

Los últimos datos nos estiman que **6 mil personas** contraen el virus diariamente en el mundo.

## **LA IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

### **INTRODUCCIÓN**

Tanto las terapias menos activas como el incorrecto cumplimiento con el tratamiento crean las condiciones de presión selectiva que incrementa la posibilidad de aparición de mutantes resistentes <sup>35</sup>. Existen numerosos factores que pueden tener una influencia en la optimización del tratamiento. En este sentido, la adherencia terapéutica constituye un potente predictor de respuesta tanto en el contexto de ensayos clínicos como en estudios

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

de cohortes. Por este papel trascendental, se ha calificado a la falta de adherencia como el "talón de Aquiles" de la terapia antirretroviral <sup>36</sup>

El cumplimiento o la adherencia incorrecta incluye aspectos como la omisión de tomas, reducción de la dosis prescrita, no respetar los intervalos o frecuencias de administración correctas, no ajustarse a los requerimientos de administración en relación con las comidas u otras circunstancias <sup>37</sup>.

El tratamiento de la infección por el VIH presenta todos los factores que dificultan la adherencia: más de un fármaco, más de una toma al día, presencia de efectos adversos y tratamientos prolongados, por lo cual, el alcanzar el objetivo de un cumplimiento óptimo representa un auténtico desafío para el paciente y para el personal sanitario.

La importancia de alcanzar un cumplimiento óptimo proviene, principalmente, de las fatales consecuencias que pueden aparecer por falta del mismo, tanto con relación a la eficacia como a la posibilidad de facilitar el desarrollo de resistencias. Esto último, debido a la aparición de resistencias cruzadas entre los fármacos que actúan sobre la misma diana del ciclo replicativo viral, condiciona que, en los pacientes que han desarrollado resistencias por tratamientos subóptimos, las posibilidades de un tratamiento eficaz sean muy limitadas <sup>38</sup>.

El abordaje de este problema es necesariamente multidisciplinario. La intervención desde distintos estamentos, instituciones gubernamentales y no gubernamentales, industria farmacéutica y grupos de apoyo puede ser de ayuda para conseguir que sea un objetivo alcanzable.

## **SISTEMAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA**<sup>39,40</sup>

Existen diversos sistemas para valorar la adherencia de los pacientes al tratamiento. Sin embargo, dado que ninguno de los métodos existentes presenta una fiabilidad del 100%, se hace necesario combinar varios de ellos para obtener datos de la situación real con la mayor exactitud posible.

El cumplimiento debería expresarse como tasa de adherencia global y si es posible medirlo para cada uno de los medicamentos del régimen terapéutico. Es útil expresar esta tasa de alguna de las tres formas siguientes: como porcentaje de dosis tomadas, como porcentaje de días con el número correcto de dosis o como porcentaje de dosis tomadas a tiempo.

La cuantificación del cumplimiento es de suma importancia. Puede expresarse como variable continua o dicotómica y la elección del tipo de medida depende de varios factores. Por un lado, de la fiabilidad del resultado de medición y, por otro, de la relación dosis/respuesta. Si bien la validez, sensibilidad, especificidad o representatividad de estos métodos de medición no es ideal, parece probado que el punto de corte "90%" se correlaciona de forma significativa con la respuesta virológica. Parece lógico establecer este límite como valor que permita clasificar a un paciente como cumplidor (>90%) o cumplidor parcial (<90%).

Entre los métodos para la valoración de la adherencia se encuentran los directos y los indirectos.

### *A) Métodos Directos*

Consisten en la determinación de los niveles de fármaco presentes en líquidos orgánicos como plasma, saliva u orina.

*B) Métodos Indirectos*

Son métodos menos fiables puesto que la valoración final se ve influenciada por diversas variables, pero tienen la ventaja de su sencilla aplicación en la práctica diaria.

Estos métodos son:

-Entrevista con el paciente, basándose en preguntas sencillas y en un marco de mutua confianza que provoque el referir de la manera más sincera y precisa posible la forma en que se ha tomado la medicación (indicando la frecuencia, los errores u omisiones y los motivos).

-Cuestionario estructurado. Consiste en pedir al paciente que rellene un cuestionario sobre adherencia. En este caso es el paciente el que aporta la información, que es subjetiva, pero por otra parte, los datos obtenidos pueden procesarse de manera más cuantitativa que en la entrevista.

-Asistencia a las citas programadas de dispensación.

-Recuento de la medicación sobrante. Consiste en contar el número de unidades de medicamento que quedan en el envase de la especialidad farmacéutica que el paciente está tomando.

$\% \text{ cumplimiento} = \frac{\text{Unidades dispensadas} - \text{Unidades sobrantes}}{\text{Unidades dispensadas}} \times 100$

-Monitorización electrónica. Es un método más sofisticado. Consiste en utilizar los dispositivos MEMS<sup>®</sup>, que a través de un sistema de tapa electrónica registran la fecha y hora de apertura del frasco, con lo cual se puede conocer la frecuencia con que el paciente toma la medicación y si se producen omisiones de dosis.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

-Evolución clínica y datos analíticos. Determinados datos clínicos y/o de laboratorio pueden hacer sospechar un mal cumplimiento con el tratamiento. Así por ejemplo, en los pacientes tratados con zidovudina se produce una elevación del volumen corpuscular medio. En los pacientes en los que no se altera dicho parámetro se debe sospechar una baja adherencia, así como en aquellos que se observe progresión clínica, virológica o inmunológica, pero siempre teniendo en cuenta que la adherencia no es el único factor que puede intervenir en el fracaso del tratamiento.

## **1999**

Se agregan nuevos antirretrovirales: **abacavir** (un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo nucleosídico), **nelfinavir** (inhibidor de la proteasa) y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa: **efavirenz**. También aparece **combivir**<sup>®</sup> (asociación de AZT y 3TC en un comprimido). La FDA aceleró el proceso para aprobar el **amprenavir**, un nuevo inhibidor de la proteasa, y varios fármacos se hallaban en desarrollo. Además, se han iniciado importantes ensayos con terapias basadas en la inmunidad para demostrar la teoría que las terapias antivirales de alta potencia (HAART) más las terapias basadas en la inmunidad pueden convertirse en un doble ataque frontal (por un lado, porque debilitan el virus y, por la otra, porque sostienen el sistema inmunológico).

## **LOS EFECTOS SECUNDARIOS SON FUNDAMENTALES EN LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL** <sup>33,7</sup>

Cada vez más, se centran en los efectos secundarios de los tratamientos y en la capacidad de los pacientes que tienen acceso a ellos para poderlos mantener a largo

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

plazo. La **lipodistrofia**, la redistribución y, probablemente, la pérdida simultánea de grasa en diferentes partes del cuerpo aún no está bien definida, ni mucho menos resueltas. Como consideración muy general, dentro de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos hay dos perfiles distintos de efectos adversos dentro del grupo: La **zidovudina** y (con menor intensidad) la **lamivudina** tienen toxicidad hematológica (anemia y neutropenia) y gastrointestinal (náuseas). **Didanosina**, **zalcitabina** y **estavudina** presentan, en grados diferentes, riesgo de neuropatía periférica y pancreatitis. Por su parte, **abacavir** produce reacciones hipersensibilidad en un 3% de los pacientes. El criterio de tratar de evitar la asociación de fármacos del mismo perfil tóxico no rige para la lamivudina, que tiene una toxicidad comparativamente baja (es en cambio muy susceptible a la resistencia viral, pero la resistencia no es cruzada con la zidovudina). La asociación zidovudina/lamivudina es más potente que la zidovudina sola sin la incidencia de efectos indeseables empeore demasiado.

El ensayo HIVNET 012 demostró la eficacia de la nevirapina en la prevención del contagio de madre a hijo: los índices de contagio se redujeron a la mitad a pesar de que todas las pacientes que participaban del ensayo amamantaron a sus hijos: el costo de dicho tratamiento es bajo. Por primera vez, se desarrolla una terapia accesible que puede utilizarse en los países más afectados <sup>41</sup>

Crece la transmisión de virus resistentes a los medicamentos.

El número de casos estimados sigue su curso: **36 millones** de infecciones, **16 millones** de muertos.

**2000** 5,42

Los gobiernos de Brasil y Sudáfrica se enfrentan a las grandes compañías farmacéuticas por su política de producir los medicamentos sin respetar las patentes. Crece la presión mundial para que esas compañías rebajen sus precios en los países pobres.

A lo largo del año, en los Estados Unidos como en Europa, se han aprobado nuevos medicamentos y nuevas formulaciones. Al final del año 2000, existe una formulación (**Trizivir®**) asociación de AZT/3TC y abacavir en una cápsula que, en muchos aspectos, puede hacer más fácil la adhesión, aunque el número de pastillas sólo es uno de los aspectos que concurren en la adherencia de manera sostenida a un régimen de medicación.

Un estudio realizado en Barcelona demuestra que existe un 60% de fracasos a los seis meses a causa de los efectos secundarios. La lipodistrofia continúa siendo importante, y empieza a impulsar la búsqueda de métodos alternativos de terapia, incluido el **tratamiento con interrupciones estructuradas**, la cual quiere decir que para cada período de tiempo X se suspende el tratamiento por dos razones: una, para que el paciente pueda disponer de un cierto tiempo para recuperarse un poco de los efectos secundarios; la otra, para probar de estimular su sistema inmunológico para que empiece a reconocer el VIH y construya una respuesta, con una reanudación del tratamiento cuando sea necesario. Actualmente estos estudios están en curso.

La nueva cifra: **37 millones**.



## **2001**<sup>42</sup>

Podemos afirmar que este año se caracterizó por dar un **profundo y fuerte enfoque político al tema del SIDA.**

El Secretario General de las Naciones Unidas, Kofi Annan, lanzó la idea de crear una campaña política para apoyar la lucha contra el sida en todo el mundo.

Como parte de la lucha mundial contra el sida, las compañías farmacéuticas decidieron reducir los precios de las drogas en el sur del mundo para facilitar el acceso a la asistencia a personas que viven con HIV/SIDA y retiran las demandas contra los países productores de genéricos. Además, la Organización Mundial de Comercio anunció que analizará si las normas que protegen las patentes de drogas pueden ser más flexibles, de modo tal de dar respuesta a los países en vías de desarrollo y a los activistas de la salud, que reclaman que los pobres no pueden acceder a las drogas.

En Europa el número de casos de SIDA se ha estabilizado, aunque el índice de muertes por SIDA se mantiene en la actualidad en un 50 % con respecto a los «años de la plaga», es decir, se mantiene en un nivel inaceptablemente alto.

El número de casos estimados mundialmente al final del año: **40 millones** de casos y **20 millones** de defunciones.

Uno de los primeros tratamientos introducidos en 2001 fue **Lopinavir**, inhibidor de proteasa que ha de utilizarse en combinación con otros medicamentos anti VIH. Lopinavir es muy potente y, al parecer, actúa sobre una población muy numerosa, pero un medicamento tan potente ocasiona muchas complicaciones. Algunos han optado por

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

no aplicar este medicamento por la sencilla razón de que, con los efectos adversos que ya se han registrado, no parece el mejor medio para tratar a muchas personas.

El **lopinavir** ha sido formulado conjuntamente con el **ritonavir** (en proporción 4:1). Esta asociación no responde a un planteamiento de tipo farmacodinámico sino farmacocinético. Es decir, no se ha buscado una combinación de diferentes mecanismos de acción o de perfiles de resistencia viral, sino algo mucho más simple aunque no por ello menos eficaz: la obtención de niveles séricos de lopinavir muy superiores a los que se obtendrían si este fármaco fuese administrado en solitario. Algunos estudios clínicos indican una ligera superioridad sobre nelfinavir en términos de reducción de la carga viral.

A finales de 2001 (octubre), se aprobó en Europa **tenofovir (Viread®)**. Tenofovir es un no-nucleótido, similar a los nucleósidos, pero con un singular perfil de resistencia. Resulta muy cómodo (un comprimido al día, aunque, por supuesto, en combinación con al menos otros dos medicamentos anti VIH), y todavía no se le han descrito efectos secundarios. Con él aparece una **nueva familia de antirretrovirales los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleotídicos** o bien se le puede considerar como el primero de una subclase de los INTI, los **derivados nucleotídicos** (a diferencia de los nucleosídicos).

## **DEL 2002 HASTA LA ACTUALIDAD**<sup>42,33,34</sup>

**LA FARMACOLOGÍA DE TERAPIAS FRENTE AL SIDA BUSCA NUEVAS DIANAS.**

**Interleukin-2** es una medida inmunoterapéutica. Aunque sus efectos secundarios presentan dificultades a corto plazo, su efecto general puede ser beneficioso y muy

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

duradero. La idea es que puede restaurar la cantidad de células CD4, recuperando con ello el nivel del propio sistema inmunológico.

El **T20** es una nueva familia de antirretrovirales (inhibidor de la fusión) cuya comercialización se llevo a cabo en 2003. Se administra por vía subcutanea dos veces al día.

**Atazanavir** es un nuevo inhibidor de proteasa. No se conocen sus efectos a largo plazo y no se pueden extraer conclusiones definitivas. Su comercialización en España se llevó cabo en abril de 2004.

Finalmente, **emtricitabina**, es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleosídico, que se comercializó en España en el 2004.

## **IV. EPIDEMIOLOGÍA.**

Las sucesivas revisiones del número de personas infectadas que ha publicado la Organización Mundial de la Salud (OMS) reflejan la rápida progresión de la epidemia de VIH en el mundo. Paralelamente, se observa una marcada tendencia a una mayor afectación de los países en desarrollo<sup>43</sup> y de los grupos menos privilegiados dentro de los países industrializados.<sup>44,45</sup> Aunque la transmisión parenteral del VIH ha tenido importancia en algunos lugares, globalmente la mayoría de los casos se han producido por transmisión sexual.

Según la OMS, hasta noviembre de 1996 se habían notificado en el mundo 1.544.067 casos de SIDA <sup>46</sup>, en 1999 el SIDA es ya la causa de 2.600.000 de muertes en el mundo. Sin embargo, esta cifra sólo supone una parte del número real de casos de SIDA, especialmente en los países en desarrollo donde la subnotificación es importante. <sup>47</sup>

Entre la Europa del este y los países de la antigua Unión Soviética el número de infectados ascendería a 50.000 y hasta la fecha se han producido unos 4.000 casos de SIDA <sup>48</sup>.

### **CIRCULACIÓN DE SUBTIPOS DE VIH EN EL MUNDO <sup>49,50</sup>**

Se conoce la existencia de dos tipos de virus de la inmunodeficiencia humana, el VIH-1 y el VIH-2; pero el primero es el responsable de la pandemia, mientras que el VIH-2 únicamente ha tenido una extensión importante en algunos países de África, y tan solo ocasionalmente aparece en otras áreas.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

El VIH-1 se caracteriza por una gran variabilidad genética, hasta ahora las distintas variedades circulantes en el mundo se han clasificado sobre la base de relaciones filogenéticas en dos grandes grupos, definidos genéticamente como M y O. Dentro de la variante M del VIH-1, se han diferenciado hasta 8 subtipos (de A a H). La distribución geográfica de estos virus es distinta, asociándose diferentes subtipos a distintas epidemias y vías de transmisión.

<b>DISTRIBUCIÓN DE SUBTIPOS CIRCULANTES DE VIH-1 VARIANTE M EN EL MUNDO</b>								
Región	Subtipos de VIH-1 (Grupo M)							
Geográfica	A	B <sup>1</sup>	C	D	E <sup>2</sup>	F <sup>3</sup>	G	H
África								
Norteamérica								
Sudamérica								
Europa Occidental								
India								
Sudeste Asiático								

- (1) Este subtipo se encuentra entre los infectados de EE.UU., Canadá y Europa occidental con cualquiera de las prácticas de riesgo.
- (2) Es el causante del "brote heterosexual" en Tailandia.
- (3) Este subtipo se ha encontrado en Camerún, Brasil y Rumania.

## **CONSECUENCIAS Y EXPECTATIVAS DE LA EPIDEMIA EN EL MUNDO**

### **1-Países en desarrollo** <sup>43,51</sup>

Los mecanismos por los que se transmite el VIH son similares en países desarrollados y en desarrollo; sin embargo las posibilidades de lucha contra la epidemia dependen mucho del nivel de desarrollo económico, social y educativo del país. La transmisión heterosexual es el principal mecanismo de propagación del VIH en estos países, aunque en algunos lugares tiene también importancia la transmisión nosocomial, por transfusiones.

Las consecuencias del SIDA en la sociedad son muy graves, por su elevada letalidad y por afectar especialmente a adultos jóvenes, que constituyen el soporte económico y social de las poblaciones. El SIDA ha venido a sumarse a otros muchos problemas de salud (desnutrición, tuberculosis, enfermedades de transmisión sexual, etc.) que azotan a los países menos favorecidos, y con frecuencia interactúa con ellos produciendo un perjuicio aún mayor.

En todo caso, las expectativas generales para los próximos años son hacia un empeoramiento de la situación actual. El cambio en esta tendencia sólo se podrá lograr con la ayuda masiva por parte de los países desarrollados. Existen ejemplos recientes en países como Méjico, Tailandia, Nigeria y Zaire donde se demuestra la posibilidad de detener la progresión de la epidemia mediante intervenciones enérgicas en el campo de la prevención <sup>43,47</sup>

### **2 - Países desarrollados**

Estados Unidos y Europa occidental son las regiones del mundo desarrollado donde el VIH se introdujo de forma más temprana y ha adquirido una mayor extensión. Otros países, entre los que se incluyen Canadá, Australia, Nueva Zelanda y Japón, presentan

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

características epidemiológicas similares, pero con un grado de penetración mucho menor.

En general la epidemia se desarrolló inicialmente en hombres homosexuales, para posteriormente ampliar su espectro de riesgo a segmentos mucho más amplios de la población a través de la transmisión heterosexual.

Todos estos países cuentan con recursos y medios suficientes para hacer frente a la epidemia, aunque para ello se requiera de un esfuerzo económico y la colaboración de toda la sociedad <sup>44</sup>.

A la vista del panorama mundial que se ha descrito, la solución de la epidemia internamente en un país nunca podrá considerarse definitiva mientras siga progresando en el resto del mundo. El flujo continuo de inmigrantes del tercer mundo hacia el mundo desarrollado es un argumento más que demuestra la ineficacia de cualquier barrera geográfica a la extensión del VIH.

**CARÁCTERÍSTICAS DE LA EPIDEMIA DE SIDA EN ESPAÑA <sup>52</sup>.**

En España, hasta finales del 2000 se habían identificado 54.964 casos de SIDA (81% de hombres y 19% de mujeres) siendo el país europeo con mayor tasa de incidencia de la enfermedad. La magnitud del problema varía de forma importante entre las Comunidades Autónomas (CCAA). Baleares, Madrid, el País Vasco, Cataluña y Ceuta presentan las tasas de incidencia más elevadas. Aparte de la posible influencia que en ello tenga el grado de exhaustividad de los distintos sistemas de vigilancia epidemiológica y el importante efecto de unos pocos casos en las CCAA menos pobladas, como Ceuta, es evidente que la epidemia, por sus formas de transmisión, tiende a concentrarse inicialmente en las áreas más urbanas.

## **V. RESUMEN DE LOS TRATAMIENTOS**

### **ANTIRRETROVIRALES**

Se diferencian actualmente tres grandes familias que se describirán a continuación para entrar en más detalle posteriormente, solamente se especificarán los actualmente comercializados en España <sup>7,33,53</sup>:

#### INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Indinavir (CRIXIVAN<sup>®</sup>)  
Nelfinavir (VIRACEPT<sup>®</sup>)  
Ritonavir (NORVIR<sup>®</sup>)  
Saquinavir (FORTOVASE<sup>®</sup>, INVIRASE<sup>®</sup>)  
Amprenavir (AGENERASE<sup>®</sup>)  
Lopinavir/Ritonavir (KALETRA<sup>®</sup>)

#### NUCLEOSIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Abacavir (ZIAGEN<sup>®</sup>)  
Didanosina (VIDEX<sup>®</sup>)  
Estavudina (ZERIT<sup>®</sup>)  
Lamivudina (EPIVIR<sup>®</sup>)  
Zalcitabina (HIVID<sup>®</sup>)  
Zidovudina (RETROVIR<sup>®</sup>, ZIDOVUDINA COMBINO PHARM<sup>®</sup>,  
ZIDOVUDINA RATIOPHARM<sup>®</sup>)  
Lamivudina/Zidovudina (COMBIVIR<sup>®</sup>)



Abacavir/Lamivudina/Zidovudina (TRIZIVIR®)

NUCLEOTIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Tenofovir (VIREAD®)

NO NUCLEOSIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Efavirenz (SUSTIVA®)

Nevirapina (VIRAMUNE®)

Esquemáticamente las múltiples abreviaturas de los agentes antirretrovirales, tipo, dosificación y toxicidades más importantes quedan reflejadas en el siguiente cuadro:

<b>Agente</b>	<b>Tipo</b>	<b>Dosis</b>	<b>Toxicidades más importantes</b>
<b>AZT/zidovudina</b>	NRTI	250-300 mg /12h	náuseas, dolor de cabeza, recuentos de sangre bajos
<b>DdI/didanosina</b>	NRTI	<60kg:125-250mg /12h >60kg:200-400 mg /12h	diarrea, pancreatitis, neuropatía periférica
<b>DdC/zalcitabina</b>	NRTI	0.750 mg /8h	diarrea, neuropatía periférica
<b>d4T/estavudina</b>	NRTI	<60kg :30 mg /12h >60kg:40 mg/12h	anormalidades de la prueba de la función del hígado, neuropatía periférica
<b>3TC/lamivudina</b>	NRTI	150 mg /12h 300 mg/24h	menores

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

<b>ABC/abacavir</b>	NRTI	300 mg /12h	reacción de hipersensibilidad
<b>AZT/3TC</b>	NRTI	1/12h(300 mg	ver más arriba
<b>(Combivir)</b>		AZT/150 mg 3TC)	
<b>AZT/3TC/abaca</b>	NRTI	1/12h	ver más arriba
<b>vir</b>			
<b>(Trizivir)</b>			
<b>TDF/tenofovir</b>	NRTI	300 mg/24h	Intolerancia digestiva, cefalea, fatiga, dolor abdominal
<b>nevirapina</b>	NNRTI	200 mg /12h	urticaria
<b>delavirdine</b>	NNRTI	400 mg /8h	urticaria
<b>EFV/efavirenz</b>	NNRTI	600 mg /24h	urticaria, mareo, insomnio, sueños anormales
<b>SQV/saquinavir</b>	PI	1200 mg /8h	diarrea
<b>RTV/ritonavir</b>	PI	600 mg /12h	náuseas/vómitos, interacciones con medicamentos
<b>IDV/indinavir</b>	PI	800 mg /8h	cálculos renales
<b>NFV/nelfinavir</b>	PI	750 mg /8h o 1250 mg /12h	diarrea
<b>APV/amprenavir</b>	PI	1200 mg /12h	náuseas/vómitos, diarrea, urticaria
<b>Lopinavir</b>		3 cap/12h	diarrea, náuseas, debilidad,
<b>/ritonavir</b>	PI		dolor de cabeza

## **VI. ANÁLISIS DE LAS ESTRATEGIAS DEL TRATAMIENTO VIH**

En los últimos años, el pronóstico de los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado radicalmente gracias a la introducción de nuevos fármacos y al uso de la terapia combinada. Desde 1996-1997, se ha producido una clara mejoría en la supervivencia de los pacientes seropositivos y una dramática disminución de los nuevos casos de SIDA.

### **PACIENTE VIRGEN DE TRATAMIENTO (NAIVE)**

¿Cuándo y con qué ha de iniciarse el tratamiento? Las tendencias actuales, teniendo en cuenta, por un lado, los efectos secundarios de los fármacos a largo plazo y la dificultad de una adherencia estricta, y, por otro, la posibilidad de reconstitución inmunitaria suficiente como para evitar infecciones oportunistas incluso en pacientes avanzados, ha desplazado el criterio de inicio de tratamiento desde una indicación basada en criterios virológicos a otra basada en criterios clínicos y, sobre todo, inmunológicos, de forma que se acepta que, en pacientes asintomáticos y como norma general no está indicado el tratamiento en pacientes con cifras de linfocitos CD4 cél./ m l de más de 350<sup>54,55</sup>.

### **PACIENTE PRETRATADO**

Como decíamos anteriormente, varias situaciones en las que puede encontrarse el paciente pretratado han de considerarse. Así, el fracaso virológico es algo relativamente frecuentemente en la práctica clínica, motivado principalmente, aunque no de forma

exclusiva, por la subóptima adherencia al tratamiento <sup>39</sup>. En esta situación, algunas herramientas de laboratorio pueden ser útiles para guiar la pauta más adecuada: el estudio de resistencias, cuya principal limitación reside en las dificultades en la interpretación del genotipo y, en menor medida, y en algunas situaciones concretas, la determinación de los niveles plasmáticos de fármacos.

### **LAS MEJORAS EN EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.**

Las innovaciones han sido fundamentalmente:

- Los resultados de ensayos clínicos que demuestran que el **tratamiento combinado** de dos antirretrovirales tiene mejores resultados que la clásica monoterapia con zidovudina.
- La introducción de medicamentos con **mecanismos de acción distinto** de la inhibición de la transcriptasa inversa, notablemente los *inhibidores de la proteasa* (IP).
- La combinación de agentes antirretrovirales *inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa* (INNTI) con los de estructura nucleosídica (INTI) ha permitido **reducir la aparición de resistencia** a estos últimos.
- Se han ensayado combinaciones de hasta cinco antirretrovirales (zidovudina, lamivudina, abacavir, indinavir y nevirapina), que han mostrado incluso **más potencia antiviral** que las combinaciones de dos INTI + IP o de dos INTI y un INNTI, acortando notablemente el plazo requerido para reducir los niveles plasmáticos de copias de ARN del VIH a menos de 50 copias/ml.
- Se están obteniendo resultados muy interesantes con la combinación de dos inhibidores de la proteasa (IP).

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Las circunstancias antes citadas han llevado a un criterio terapéutico *de atacar pronto y con fuerza* al SIDA<sup>7</sup>, usando politerapia para maximizar la eficacia y minimizar la aparición de resistencias. Las limitaciones principales para usar la fuerza terapéutica máxima son de tipo económico y la aparición de efectos secundarios. Esto obliga a individualizar la terapia en función de la carga viral, el recuento de CD4 y los antecedentes de resistencias y de reacciones adversas al tratamiento previo.

Las recomendaciones de tratamiento están en continua revisión.

<b>Recuento CD4</b>	<b>Carga viral</b>	<b>Recomendaciones terapéuticas</b>
<b>&gt; 500</b>	<10.000	Sin tratamiento antiviral.
	10.000-30.000	Uso según el estado general del paciente, de una asociación de dos inhibidores de transcriptasa inversa.
	>30.000	Asociación de dos inhibidores de transcriptasa inversa.
<b>200-500</b>	<10.000	Uso según el estado general del paciente, de una asociación de dos inhibidores de transcriptasa inversa.
	10.000-30.000	Asociación de dos inhibidores de transcriptasa inversa.
	>30.000	Asociación de dos inhibidores de transcriptasa más uno de proteasa. Asociación de dos inhibidores nucleosídicos y uno no nucleosídico.
<b>&lt; 200</b>	Cualquiera	Asociación de dos inhibidores de transcriptasa más uno de proteasa. Asociación de dos inhibidores nucleosídicos y uno no nucleosídico.

## **PREVENCION DE LA TRASMISION PERINATAL**

La mayor parte de los cuadros pediátricos derivan de la transmisión vertical materno-infantil. El índice de infección neonatal está entre el 14% y el 35% según los estudios, y se puede reducir significativamente (pero no eliminar del todo) con una terapia con zidovudina durante el embarazo (100 mg 5 veces al día, oral, desde la semana 14), en el parto (infusión IV) y al recién nacido (2 mg/kg 4 veces al día durante 6 semanas, comenzando antes de las 8-12 horas del nacimiento)<sup>54</sup>.

Este régimen es bastante satisfactorio en madres con recuentos de CD4>200 y sin exposición previa a la zidovudina, pero no hay que contar que lo sea tanto en otras condiciones. Sin embargo el desconocimiento del potencial teratógeno de la mayoría de los antirretrovirales hace que los expertos sean muy cautos en cambiar de régimen. Por consiguiente la zidovudina sigue siendo de momento la base de la prevención.

## **TRATAMIENTO DE INFECCIONES OPORTUNISTAS**

### **Neumonía por *Pneumocystis carinii***

#### ***Episodio agudo:***

- Trimetoprim 5 mg/kg + Sulfametoxazol 25 mg/kg (TMP/SMZ). Cuatro veces al día vía oral o i.v.<sup>58</sup>.
- Pentamidina. 4 mg/kg/día vía i.v.<sup>59</sup>.
- Atovacuona. 750 mg tres veces al día, vía oral<sup>60</sup>.
- Trimetoprim 5 mg/kg, cuatro veces al día + Dapsona 100 mg/día. Ambos vía oral<sup>61</sup>
- Clindamicina 600 mg tres veces al día + Primaquina 15 mg al día. Ambos vía oral<sup>62</sup>

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Los tratamientos deben durar 21 días. En ningún caso menos de 14 días. La mayoría de los autores recomiendan comenzar por TMP/SMZ <sup>58</sup>. Sin embargo hay que considerar que los enfermos de SIDA son mucho más sensibles a los efectos adversos del TMP/SMZ que la población en general. Los episodios de náuseas y vómitos pueden prevenirse administrando antes un antiemético o metoclopramida <sup>63</sup>. El TMP/SMZ es igual de eficaz por vía IV y oral <sup>33</sup>. Es común iniciar el tratamiento por vía IV lenta, debido al estado general del paciente, pero no hay inconveniente en comenzar con las mismas dosis y pautas por vía oral si la hipoxia no es demasiado severa (Pa O<sub>2</sub> >60 mm Hg), o en cambiar a vía oral cuando las condiciones del paciente lo permiten.

**Encefalitis por Toxoplasma gondii**

- ***Episodio agudo***: Sulfadiazina (dosis de carga de 4 g, seguida de 1 g cada 6 horas) + Pirimetamina (dosis de carga de 100 mg, seguida de 25 mg diarios) Ambos vía oral <sup>65</sup>.
- ***Prevención de reactivaciones***: Sulfadiazina (1 g) + Pirimetamina (25 mg) en días alternos. Hay acuerdo en que la asociación sulfadiazina/pirimetamina es el tratamiento de elección <sup>65</sup>, pero existen ligeras discrepancias en lo referente a las dosis. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. Las recomendaciones actuales son entre tres y seis meses <sup>54</sup>. El tratamiento del ataque agudo no logra eliminar los quistes y por ello es preciso instaurar una terapia preventiva de las reactivaciones.

**Candidiasis buco/esofágica**

- ***Cuadro agudos***: Fluconazol 50 mg/día durante 1-2 semanas. Caspofungina (50 mg/24 h), en cuadros refractarios o intolerantes <sup>33</sup>.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

- **Prevención de recurrencias:** Fluconazol 150 mg una vez a la semana. Otros imidazoles como el ketoconazol y el itraconazol son también eficaces, pero requieren dosis altas porque se absorben mal por la deficiente producción de ácido gástrico en muchos pacientes de SIDA. Usar 400 mg/día de ketoconazol o 200 mg/día de itraconazol. Pueden ser eficaces en cepas resistentes al fluconazol, y viceversa. En caso de resistencia generalizada a los antifúngicos imidazólicos usar anfotericina B IV (0,5 mg/kg/día durante 14 días). La recurrencia es frecuente, por lo que muchas veces es necesaria la terapia de mantenimiento y una higiene bucal adecuada <sup>63</sup>.

**Criptococosis (meningitis o enfermedad diseminada)**

- **Episodio Agudo:** Anfotericina B (i.v) + Flucitosina (oral) o Fluconazol 400 mg/día, oral <sup>66</sup>

- **Prevención de recurrencias:** Fluconazol: 200 mg/día oral. Se recomienda normalmente 0,5-0,7 mg/kg/día de anfotericina B y 75-150 mg/kg/día de flucitosina dividida en 4 tomas. Muchos pacientes no pueden tolerar la flucitosina y algunos autores dudan de que merezca la pena <sup>63</sup>.

**Infecciones por Herpes**

- **Ataque agudo:** Aciclovir tópico, oral o i.v.

- **Supresión de recurrencias:** Aciclovir 200 mg 2-3 veces al día, vía oral. Los casos leves de lesiones dermatológicas por herpes simple pueden tratarse con aciclovir tópico cada 2-3 horas. La mayor parte de los casos requieren tratamiento oral (200 mg a 400 mg, según gravedad, cinco veces al día) o en caso de no poder utilizar esta vía, tratamiento IV con 5 mg/kg cada 8 horas. El tratamiento debe durar 10 a 14 días, a



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

veces más. En muchos se necesita un tratamiento preventivo de recurrencias. El herpes zóster suele requerir tratamientos más agresivos: hasta 800 mg oral, cinco veces al día, o 10 mg/kg IV, tres veces al día. Usar **foscarnet** en casos de resistencia al aciclovir .

**Infecciones por Citomegalovirus** <sup>55</sup>

- **Ataque agudo:** Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 horas, en infusión IV de 1 hora durante 14 a 21 días. Foscarnet 60 mg/kg cada 8 horas ó 90 mg/kg cada 12 horas (en infusión IV de 1-2 h) durante 2-3 semanas.

- **Prevención de recurrencias:** Ganciclovir 6 mg/kg/día IV 5 días a la semana, o 5 mg/kg/día IV 7 días a la semana. Foscarnet 90 a 120 mg/kg/día administrados en 2 horas con bomba de infusión. El tratamiento es insatisfactorio.

**Criptosporidiosis** <sup>54</sup>

No hay tratamiento efectivo. La **espiramicina** durante 3 semanas (1g, 3 a 4 veces al día, oral) puede tener un éxito bastante limitado. Mantener el paciente hidratado y el uso de anti diarréicos inhibidores de la motilidad intestinal es la parte más efectiva de la terapia.

**Infecciones por Isospora belli** <sup>68</sup>

-**Tratamiento del ataque:** Trimetoprim (10 mg/kg/día) + Sulfametoxazol (50 mg/kg/día) en tres tomas, oral.

- **Prevención de recurrencias:** TMP (5 mg/kg/día) + SMZ (25 mg/kg/día) en dos tomas, oral.

### **Tuberculosis**

Las profilaxis farmacológica ha demostrado ser eficaz en la prevención de la tuberculosis en pacientes con SIDA, así como en la reducción de la mortalidad por tuberculosis en este tipo de pacientes que den positivo al test de la tuberculina. La eficacia relativa de los diferentes regímenes empleados (isoniazida, isonidazida + rifampicina, isoniazida + rifampicina + pirazinamida o rifampicina + pirazinamida) parece ser similar <sup>63</sup>.

### **Infecciones por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*** <sup>55</sup>

- ***Tratamiento:*** Clofazimina (100-200 mg/día) + Rifampicina (600 mg/día) + Etambutol (15 mg/kg/día) + Ciprofloxacina (750 mg 2 veces al día) + Claritromicina (500 mg 2 veces al día).

- ***Profilaxis:*** Rifabutina 300 mg/día, oral o Claritromicina 500 mg 2 veces al día, oral.

### **PROCESOS NEOPLASICOS Y VIH**

Los principales cuadros neoplásicos asociados a SIDA son el sarcoma de Kaposi y el linfoma no-Hodgkin. Otro proceso, el linfoma primario del SNC sólo aparece en cuadros muy avanzados de la enfermedad y no tiene tratamiento farmacológico satisfactorio <sup>69</sup>.

El tratamiento de cuadros neoplásicos está muy condicionado por el hecho de que los efectos depresores de la médula ósea de los antineoplásicos deterioran las ya gravemente comprometidas defensas orgánicas y aumenta el riesgo de infecciones oportunistas.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Puesto que la mayoría de los cuadros terminales en pacientes con procesos neoplásicos concurrentes están asociados a infecciones y no al proceso neofornativo, la aplicación de tratamientos anticancerosos requiere prudencia y procurar ajustar siempre la terapia al mínimo imprescindible para obtener los efectos deseados <sup>33</sup>.

**PROCESOS PSIQUIATRICOS Y VIH <sup>7,54,70</sup>**

El tratamiento de procesos psicopatológicos es muy complicado por la etiología compleja de la mayoría de ellos. Pueden deberse a:

- El conocimiento o percepción del paciente de la naturaleza de su situación.
- La afectación del SNC por el virus VIH.
- La afectación del SNC por infecciones oportunistas (*Toxoplasma, Criptococos, etc.*).
- Procesos neoplásicos asociados a SIDA.
- Los efectos secundarios a la medicación de procesos infecciosos o neoplásicos.
- Antecedentes psiquiátricos del paciente.
- Deficiencias de nutrición.
- Combinaciones de los anteriores.

La evaluación en profundidad de cada cuadro probablemente requerirá el concurso de personal especializado, pero al menos en una primera fase la sintomatología de *depresión, psicosis o ansiedad* responde bien a la medicación tradicional, incluso mejor que algunos cuadros psiquiátricos convencionales. Tener presente que los enfermos del SIDA son también más sensibles a los efectos secundarios de los psicofármacos, sobre todo a la acción anticolinérgica.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
*SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).*

---

**B. ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE TENOFOVIR EN EL HOSPITAL JUAN**

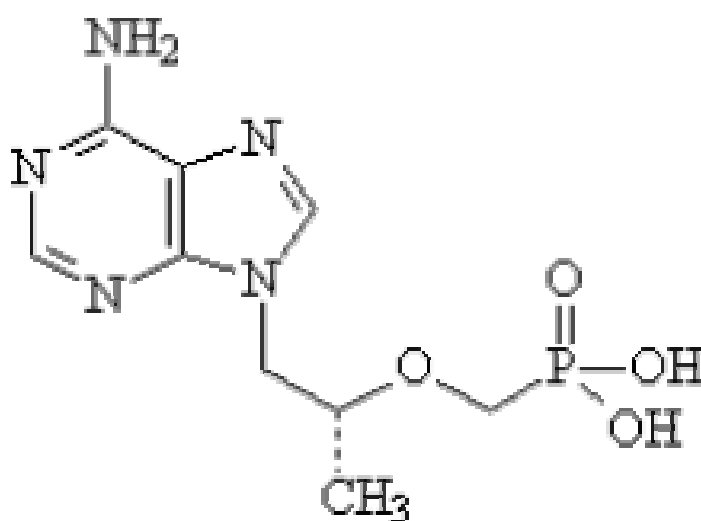
**RAMON JIMÉNEZ**

## 1. INTRODUCCIÓN AL TENOFOVIR

### LA FDA APRUEBA TENOFOVIR <sup>71</sup>

El 26 de octubre de 2001, la FDA anunció su aprobación del fumarato de dipivoxil tenofovir (Viread) de Gilead Science. Tenofovir es un inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa (INtTI), un tipo de fármaco relacionado con los INTI pero que necesita un paso menos para procesarse en el cuerpo. La aprobación se apoyó en dos ensayos clínicos que muestran que tenofovir reducía los niveles de carga viral del VIH durante 48 semanas en personas que habían seguido tratamientos anteriormente. Una de las ventajas especiales de tenofovir es que la resistencia tarda más tiempo en aparecer; el medicamento parece funcionar bien en personas con resistencia a otros fármacos. Los efectos secundarios (jaqueca, debilidad, náuseas y diarrea) son poco comunes. Además, tenofovir es sencillo de tomar: sólo un comprimido de 300 mg al día.

### TENOFOVIR DIXOPROXIL, FUMARATO (VIREAD<sup>®</sup>)



## **ACCIÓN Y MECANISMO**

Tenofovir tiene una actividad antiviral in vitro frente a retrovirus y hepadnavirus. Tenofovir disoproxil fumarato es la sal fumarato del profármaco tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil es absorbido y transformado al principio activo tenofovir, el cual es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Tenofovir es convertido después en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva a través de dos reacciones de fosforilación en células T tanto en reposo como activadas. El difosfato de tenofovir inhibe las polimerasas virales por competición de unión directa con el substrato natural desoxirribonucleótido y, tras incorporarse al ADN, por terminación de la cadena del ADN. El difosfato de tenofovir es un débil inhibidor de las polimerasas celulares alfa, beta y gamma, con constantes de inhibición cinética ( $K_i$ ) > 200 veces más altas comparadas con la ADN polimerasa humana alfa (5,2  $\mu\text{mol}$ ) y > 3.000 veces más altas comparadas con las ADN polimerasas humanas (beta y gamma (81,7 y 59,5  $\mu\text{mol}$ , respectivamente) que su  $K_i$  comparada con la transcriptasa inversa del VIH-1 (0,02  $\mu\text{mol}$ ). A concentraciones de hasta 300 pinol, se ha observado también que tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos in vitro<sup>33,71</sup>.

No se ha determinado la actividad clínica de tenofovir disoproxil fumarato frente al virus de la hepatitis B (VHB) en humanos. Se desconoce si el tratamiento de pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB originará el desarrollo de resistencias del VHB a tenofovir disoproxil fumarato u otros medicamentos<sup>33,73</sup>.

## **FARMACOCINÉTICA**

Tenofovir disoproxil fumarato es un profármaco éster soluble en agua, el cual se convierte rápidamente in vivo en tenofovir y formaldehído. Tenofovir se convierte intracelularmente en tenofovir monofosfato y en el componente activo tenofovir difosfato.

**Absorción:** tenofovir disoproxil fumarato se absorbe con rapidez y se convierte en tenofovir. Las concentraciones máximas de tenofovir se observan en el suero en el intervalo de una hora tras su administración en ayunas y en el intervalo de dos horas si se toma con alimentos. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes en ayunas fue de aproximadamente un 25%. La administración de tenofovir disoproxil fumarato con alimentos potenció la biodisponibilidad oral, con un aumento de AUC de tenofovir de aproximadamente un 40% y una Cmax de aproximadamente un 14%. Tras la primera dosis de tenofovir disoproxil fumarato a pacientes alimentados, la Cmax media en suero osciló entre 213 y 375 ng/ml <sup>34</sup>

**Distribución:** Tras administración intravenosa se estimó que el volumen de distribución de tenofovir en estado de equilibrio es de aproximadamente 800 ml/kg. Después de la administración oral de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir se distribuye a la mayoría de los tejidos, produciéndose las concentraciones más altas en riñón, hígado y contenido intestinal (ensayos preclínicos). A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 µg/ml la unión in vitro de tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7 y 7,2% <sup>34</sup>

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

**Biotransformación:** Estudios in vitro han determinado que ni tenofovir disoproxil fumarato ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas en las que participen tenofovir disoproxil fumarato y medicamentos metabolizados por CYP450<sup>34</sup>

**Eliminación:** Tenofovir es excretado principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70-80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento total se estima en aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). El aclaramiento renal se estima en aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir. Tras la administración oral, la vida media terminal de tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas<sup>34</sup>

La farmacocinética de tenofovir fue independiente de la dosis de tenofovir disoproxil fumarato en un ámbito de dosis de 75 a 600 mg y no se vio afectada por dosis repetidas a ningún nivel de dosis<sup>72</sup>

Los datos limitados sobre la farmacocinética de tenofovir en mujeres no indican un efecto esencial asociado al género.

No se han hecho estudios de farmacocinética en niños y adolescentes (menores de 18 años) ni en ancianos (mayores de 65 años)<sup>33</sup>

No se ha estudiado la farmacocinética específica en diferentes grupos étnicos<sup>33</sup>

### **INDICACIONES<sup>33</sup>**

Pacientes mayores de 18 años infectados por el VIH que sufren un fallo virológico, en combinación con otros fármacos antirretrovirales.



## **POSOLOGÍA**

**Adultos:** La dosis recomendada es de 245 mg (un comprimido), administrado una vez al día por vía oral, con alimentos<sup>33,72,73</sup>.

**Niños y adolescentes:** No se han establecido la seguridad y la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años. No debe administrarse a niños o adolescentes hasta que no se disponga de más datos que describan la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes menores de 18 años<sup>33,72</sup>.

**Ancianos:** No hay datos disponibles en base a los cuales hacer una recomendación de la dosis en pacientes mayores de 65 años<sup>33,72</sup>.

**Insuficiencia renal:** No hay datos disponibles en base a los cuales hacer una recomendación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal<sup>33,72</sup>.

**Alteración hepática:** No hay datos disponibles en base a los cuales hacer una recomendación de la dosis en pacientes con alteración hepática<sup>33,72</sup>.

## **EFECTOS ADVERSOS**<sup>33,34,73</sup>

En aproximadamente un tercio de los pacientes cabe esperar que surjan reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Esta incidencia es similar a la informada en pacientes que reciben placebo en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estas reacciones suelen ser efectos gastrointestinales leves a moderados.

Las reacciones adversas sospechosas (o como mínimo, posibles) de estar asociadas con el tratamiento se encuentran listadas a continuación según la clasificación de sistemas

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $> 1/10$ ) o frecuentes ( $> 1/100, < 1/10$ ).

**Sistema gastrointestinal:** Muy frecuentes: diarreas, náuseas, vómitos. Frecuente: flatulencia. Metabolismo y nutrición: Muy frecuente: hipofosfatemia.

Aproximadamente un 1% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato interrumpió el tratamiento debido a efectos gastrointestinales.

Los descensos, de leves a moderados (grado 1 y 2), de fosfato en suero (de 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) - 2,2 mg/dl (0,70 mmol/l)) se observaron en un 12% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato frente a un 7% de los pacientes tratados con placebo durante una media de 24 semanas (estudios de control), y en 15% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato durante una media de 58 semanas (datos de seguridad de largo plazo). La mayoría de estos descensos se resolvieron sin interrupción del tratamiento, pero algunos pacientes recibieron fosfato a modo de suplemento.

#### **USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA**<sup>33,34,73</sup>

No se dispone de datos clínicos para tenofovir disoproxil fumarato en embarazadas.

#### **TENOFOVIR Y LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

Los laboratorios farmacéuticos Gilead, productores de Tenofovir han conducido diferentes ensayos clínicos de Viread, de los cuales se reflejan los más característicos<sup>72</sup>

##### **Estudios fase I**

##### **(Estudio GS-96-701)**

El estudio 701, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, consistió en administrar tenofovir a pacientes infectados por el VIH con recuentos de CD4 mayor o

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

igual a 200 células/ml. Se aleatorizaron 16 pacientes a recibir 1 o 3 mg/Kg de Tenofovir por vía intravenosa durante 14 días. Cuatro pacientes recibieron placebo.

Los acontecimientos adversos más frecuentes en el grupo de tratamiento activo fueron cefalea, astenia, dolor, náuseas, mareo y erupción cutánea. Los únicos que parecieron estar relacionados con la dosis fueron cefalea, náuseas y astenia, que ocurrieron con más frecuencia en el grupo de 3 mg/Kg que en el de 1 mg/Kg.

**Estudio GS-97-901**

El estudio 901, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, consistió en el escalonamiento de cuatro dosis de VIREAD (Tenofovir DF) (75 mg, con o sin hidroxiurea (HU) 500 mg dos veces al día, 150 mg, 300 mg y 600 mg), administrado por vía oral a pacientes con recuentos de CD4 mayor o igual a 200 células/ml. Y niveles de carga viral mayor o igual a 10.000 copias /ml.

Los participantes recibieron una sola dosis de VIREAD en ayunas y tras un periodo de lavado de 7 días (parte A), 28 dosis consecutivas de fármaco después de comida (parte B) dentro de cada cohorte, se asignaron aproximadamente 8 sujetos a recibir VIREAD y 2 de placebo. Después de 35 días, los pacientes que tomaban VIREAD 75 mg e HU sin toxicidad limitante de dosis podían continuar tratamiento en abierto hasta los 12 meses. Tras los primeros 35 días, los sujetos sin toxicidad limitante de dosis podían continuar hasta los 12 meses con VIREAD 300 mg (dosificación extendida). Durante la dosificación extendida, se permitió la adicción de otros agentes antirretrovirales a VIREAD.

Durante la fase ciega del estudio (días 1-35), se comunicaron acontecimientos adversos en el 86% de los casos de los pacientes con placebo y en el 96% de los pacientes con VIREAD. Los efectos secundarios fueron habitualmente leves, los más frecuentes

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

gastrointestinales. El acontecimiento adverso de grado  $\frac{3}{4}$  más frecuente fue la elevación asintomática de creatin-fosfoquinasa en suero que se asoció con ejercicio y no con dosis. Ningún paciente interrumpió el fármaco por acontecimiento adverso durante la dosificación extendida, lo que apoya el perfil de seguridad a largo plazo de VIREAD.

**Estudios fase II y III**<sup>72,74</sup>

El primer estudio (GS 902) y el segundo estudio (GS 907) probaron Viread en la gente VIH-positiva en los cuales habían fallado otros fármacos contra-VIH en el pasado. El tercer estudio (GS 903) probó Viread en los pacientes que comenzaban tratamiento contra-VIH por primera vez y continua en la actualidad.

**Estudio GS-98-902**<sup>72,75</sup>

El GS 902 era un ensayo clínico de fase II que reclutó a 189 personas VIH-positivas. En este estudio, se incluyeron voluntarios que habían tomado una combinación de fármacos contra-VIH durante por lo menos ocho semanas y su carga viral no se había situado en niveles imperceptibles. A estos pacientes se les agregó una dosis de Viread o un placebo (comprimido de azúcar) de manera aleatorizada a su régimen actual. Es decir la gente que se reclutó en este estudio mostraba fracaso terapéutico de su régimen de combinación actual de fármacos contra-VIH, probablemente porque ya habían utilizado otros fármacos contra-VIH en el pasado y tenían menos posibilidades de responder a cualquier combinación de fármacos actualmente disponibles (la mayoría de los voluntarios habían estado tomando los fármacos contra-VIH por lo menos cuatro años antes de incorporarse al estudio). Después de 24 semanas en el estudio, los voluntarios que recibían la dosis más alta de Viread ( 300 mg una vez al día) habían reducido su carga viral en el 75% (0,58 registros), comparándolo con casi ningún cambio entre los voluntarios que recibieron placebo. Después de 48 semanas, la carga viral había sido

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

reducida en casi 80% (0,62 registros) en los voluntarios seleccionados al azar originalmente para recibir la dosis de 300 mg de tenofovir.

**Estudio GS-99-907**<sup>73,76</sup>

Los resultados de GS 907, un ensayo clínico de fase III que reclutó a 552 personas, también se han divulgado. Este estudio fue diseñado de forma similar a GS 902 e incluyó a un número de pacientes VIH-positivos que habían intentado y habían fallado tratamiento con otros fármacos contra-VIH en el pasado. Después de 12 meses, aproximadamente 41% de los pacientes que agregaron Viread a su tratamiento actual redujeron su carga viral a niveles por debajo de 400 copias/mL; aproximadamente 18% de pacientes redujeron su carga viral a niveles por debajo de 50 copias/mL.

**Estudio GS-99-903**<sup>73</sup>

El GS 903 es un estudio de 3 años de duración, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en marcha en la actualidad. Reclutó a 600 personas VIH-positivas que no habían tomado ningún fármaco contra-VIH antes (*pacientes naive*). Los voluntarios en este estudio recibieron Sustiva (efavirenz) + Epivir (3TC) más tenofovir (Viread) en una rama del estudio y más Zerit (d4T) en otra rama del estudio. Después de un año de tratamiento, el aproximadamente 80% de todos los pacientes, sin importar si tomó Viread o Zerit conjuntamente con Sustiva y Epivir tenían cargas virales imperceptibles (< 50 copias/mL). Las células T aumentaron, en promedio, en 168 células en ambos grupos de estudio. Los pacientes que tomaron Zerit (conjuntamente con Sustiva y Epivir) aumentaron más sus niveles de colesterol y triglicéridos que los que tomaron Viread (conjuntamente con Sustiva y Epivir). El objetivo primario del estudio es estudiar la proporción de pacientes en cada rama que logran la supresión viral (<400

copias/ml) a las 48 semanas y su evolución en el tiempo con el fin de objetivar la indicación de VIREAD en pacientes naïve.

### **VENTAJAS TERAPÉUTICAS DE TENOFOVIR**

- Cómoda administración de tratamiento al ser un comprimido al día.
- Eficacia antiviral mantenida en pacientes ampliamente pretratados cuando se añade al tratamiento antirretroviral de base que está fracasando.
- Desarrollo poco frecuente de mutaciones asociadas con resistencias a tenofovir durante el tratamiento
- Actividad significativa frente a virus con las mutaciones más frecuentes asociadas a NRTI, incluidas NAM y la mutación M184V.
- Eficacia antiviral significativa en monoterapia, tanto en sujetos naïve como pretratados
- Eficacia en pacientes VIH coinfectados con el virus de la hepatitis B frente a este último.

## II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

## **A. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

En el 2003, la epidemia del SIDA se cobró la vida de más de tres millones de personas en el mundo, y se estima que cinco millones se infectaron por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con lo que la cifra de personas que viven con el virus en todo el mundo se eleva a 40 millones<sup>76</sup>.

Los costes en recursos sanitarios destinados a los pacientes con SIDA han ido creciendo progresivamente durante las últimas dos décadas. En cuanto a las estrategias de tratamiento se ha pasado de la monoterapia a la terapia múltiple denominada tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), originando un aumento muy considerable de los costes. Al mismo tiempo se ha conseguido reducir notablemente la progresión de la enfermedad, lo que implica una disminución en ciertos tipos de costes, como los hospitalarios, y un aumento de la calidad de vida de los pacientes afectados. Por este motivo es importante considerar costes directos e indirectos en la patología para obtener un coste total lo menos sesgado posible<sup>77</sup>.

Son ya numerosos los antirretrovirales comercializados en nuestro país para combatir el SIDA. Uno de los últimos es el tenofovir (VIREAD<sup>®</sup>) que constituye el único análogo nucleotídico comercializado hasta el momento en la terapia antirretroviral. Su administración en toma única, perfil de seguridad óptimo y sus escasas resistencias son algunas de las ventajas de este fármaco, que ha pasado a formar parte de la primera línea de tratamiento en la terapia frente al SIDA dentro del TARGA.

En el hospital Juan Ramón Jiménez tenofovir (VIREAD<sup>®</sup>) supuso una utilización de 36.750 unidades con un gasto farmacéutico de 385.432,62 euros durante el año 2003, un 743,68% más que en el año anterior. Estos datos lo sitúan en como el cuarto



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

medicamento que más ha facturado en el hospital durante 2003. Una tendencia a la alta, ya que durante el año 2004 el gasto anual ha ascendido a 492.875,76 euros. Esta cifra nos muestra a priori la espectacular integración de tenofovir (VIREAD<sup>®</sup>) en el TARGA. Es por tanto interesante llegado a este punto pensar que ventajas aporta tenofovir (VIREAD<sup>®</sup>) al TARGA y si estas son lo suficientemente eficientes para justificar su elevado coste. Este estudio de utilización de medicamentos pretende contestar a estas preguntas en la población de pacientes VIH tratados en el Hospital Juan Ramón Jiménez.

## **B. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **- OBJETIVO PRINCIPAL:**

Evaluar la respuesta clínica, virológica e inmunológica de tenofovir en el TARGA en pacientes VIH del hospital Juan Ramón Jiménez durante un año de tratamiento con el fármaco y comparar los resultados con los estudios observacionales publicados durante los últimos años sobre la eficacia del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes *naive* o con experiencia previa a inhibidores de la retrotranscriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN).

### **- OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- a) Evaluar la seguridad de tenofovir durante un año de tratamiento.
- b) Medir la adherencia durante un año de tratamiento con tenofovir y compararla con el grado de adherencia antes de introducir el fármaco.
- c) Evaluar económicamente tenofovir en el TARGA mediante un estudio coste-eficacia.

## **III. MATERIAL Y METODOS**

## **A. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO**

Estudio observacional descriptivo de todos los pacientes VIH que iniciaron tratamiento con Tenofovir en el hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva y cumplían los criterios de inclusión del mismo, durante el periodo de un año con el fármaco, desde el 9/04/2002, fecha de comienzo de primer TARGA que incluye tenofovir en el hospital hasta el 09/04/2004. (2 años de reclutamiento de pacientes)

## **B. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se realizó un muestreo intencionado, donde se incluirán todos los pacientes que inician tratamiento con tenofovir a partir de la fecha de inclusión del fármaco en la guía farmacoterapéutica del hospital Juan Ramón Jiménez hasta 2 años después de la misma, siempre y cuando se compruebe que el paciente cumple los criterios de inclusión requeridos para el estudio.

### **A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Edad mayor o igual a 18 años
- Infección por el VIH demostrada por EIA y WB o RNA-VIH
- Estar en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), que incluya el fármaco tenofovir como parte de el.

### **B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Empleo de fármacos que interfieran con el fármaco en estudio.

### **C. CRITERIOS DE RETIRADA**

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Los pacientes que presenten cualquiera de las condiciones expuestas a continuación serán excluidos del estudio:

- Pacientes que mueran antes de completar un año con TARGA desde inicio con tenofovir
- Pacientes que desaparezcan por una u otra causa y no acudan a consultas externas de infecciosos o de farmacia durante el año posterior a iniciar TARGA con tenofovir.
- Razones administrativas (falta de historia clínica del paciente, datos insuficientes...)

### **C. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se considera como el tamaño de la población de estudio todos los pacientes del Hospital Juan Ramón Jiménez que incluyen tenofovir dentro su tratamiento antirretroviral a fecha de abril de 2004. (2 años después de la fecha de inclusión)

El tamaño de muestra final es de **N=154 pacientes.**

## **D. RECOGIDA DE DATOS**

La información se obtuvo mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes.

Para llevar a cabo el estudio se elaboró una hoja de recogida de datos (ANEXO I) donde figuraban, entre otras, las siguientes variables:

- a) Características socio-demográficas: edad, sexo y vía de transmisión del VIH.
- b) Características del tratamiento previo.
- c) Número de TARGA utilizados con anterioridad a la prescripción de tenofovir (se considera cambio de TARGA cuando se incluye al menos un principio activo diferente respecto al tratamiento anterior)
- d) Características clínicas de los pacientes
- e) Motivos de inicio del tratamiento con tenofovir. Se consideraran los motivos habituales establecidos en las recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA.
- f) Regímenes terapéuticos empleados con tenofovir y cuantificación del mismo en el marco terapéutico antirretroviral:
- g) Evaluación de la efectividad clínica de tenofovir.
- h) Evaluación de la adherencia durante el tratamiento con tenofovir.
- i) Evaluación de los efectos adversos atribuidos a tenofovir durante el tiempo de estudio.

## **E. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

### **VARIABLE PRINCIPAL**

#### **RESPUESTA VIROLÓGICA**

*Proporción de pacientes con supresión de la carga viral plasmática (CVP) del VIH hasta indetectable.*

Los estudios observacionales publicados durante los últimos años sobre la eficacia del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes *naive* o con experiencia previa a inhibidores de la retrotranscriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), indican que sólo el 37-78,7% de los pacientes alcanzan una carga viral plasmática (CVP) del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) indetectable tras 12 meses de tratamiento<sup>78-80</sup>. Los resultados empeoran cuando se trata de pacientes que inician un segundo TARGA empírico: 41% de pacientes con CVP-VIH-1 indetectables a los 6 meses o tan sólo del **10-30%**, cuando se trata de pacientes que han recibido múltiples TARGA<sup>81-86</sup>.

En este sentido una dificultad para la realización de estudios en estos pacientes son las discrepancias que surgen cuando se definen cuáles deben ser los objetivos terapéuticos o *end points* del TARGA en el paciente con fracaso virológico múltiple<sup>87-88</sup>. En conferencias de consenso recientes se ha admitido que una disminución de 0,5 \_Log de la CVP-VIH-1 a las 16 semanas de tratamiento podría ser aceptable como *end point* primario en tratamientos de rescate<sup>88</sup>.

## **VARIABLES SECUNDARIAS**

### a) RESPUESTA INMUNOLÓGICA

*Proporción de pacientes con variación positiva del número de CD4+ con respecto al valor basal de 80 células.*

El descenso de la carga viral se acompaña, en la mayoría de los casos, de un marcado aumento de los CD4 que, en promedio, debe alcanzar no menos de 80 a 100 células en el primer año, siendo el aumento más brusco en las primeras 16 semanas. Esto se ha descrito con mayor intensidad en personas que inician TAR con CD4 muy bajos y CV/VIH muy altas, siempre que tengan buena respuesta<sup>89-90</sup>.

### b) RESPUESTA CLÍNICA

*Desarrollo de enfermedades oportunistas*

Todos los pacientes con TAR efectiva en términos de CD4, independientemente de CV/VIH detectable o no, experimentan beneficio clínico con estabilización o regresión de patologías oportunistas, disminuyendo las necesidades de hospitalización y de la progresión a SIDA o muerte.



c) SEGURIDAD

Reacción adversa a un medicamento (RAM) es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica<sup>91</sup>.

Un *evento adverso* se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad o la responsabilidad a determinado medicamento o medicamentos causales del evento adverso. Aplicando los criterios de imputabilidad se podrá transformar un evento adverso en efecto adverso.

Se detectaron los eventos adversos en base a los valores bioquímicos y hematológicos más susceptibles de alteración por el fármaco, así como los síntomas más probables de asociarse a una reacción adversa del mismo según indica la ficha técnica<sup>92-93</sup>. También se describieron otros menos frecuentes que se encontraron pero se asociaron a tenofovir.

Para definir el grado de toxicidad de los eventos adversos se utilizarán los Criterios Comunes de toxicidad oficiales de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) versión 2.0 de 1998. (ANEXO II)

## **ANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD SEGÚN EL ALGORITMO DE NARANJO<sup>94</sup>**

Se midió la causalidad de los efectos encontrados por el algoritmo de Naranjo y col. que data de 1981<sup>94</sup>. Es uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de EAM. El mismo utiliza diez preguntas que pueden responderse con sí, no, se desconoce / no aplica; Respuestas según las cuales, se asignan puntajes, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que se corresponde con el grado de causalidad.

	SI	NO	NO SABE	PUNTA- CIÓN
1. ¿Hay informes previos concluyentes sobre la RAM?	+1	0	0	
2. ¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	+2	- 1	0	
3. ¿La RAM mejoró al suspender o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿La RAM reapareció al readministrar el medicamento?	+2	- 1	0	
5. ¿Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción?	- 1	+ 2	0	
6. ¿Ocurrió la RAM después de administrar placebo?	- 1	+ 1	0	
7. ¿Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado?	+1	0	0	
10. ¿La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>				

**RESULTADO:**

**PROBADA:** PUNTUACIÓN  $\geq 9$

**PROBABLE:** PUNTUACIÓN 5 - 8

**POSIBLE:** PUNTUACIÓN 1 - 4

**DUDOSA:** PUNTUACIÓN: 0

d) ADHERENCIA

La cuantificación del cumplimiento es de suma importancia. Puede expresarse como variable continua o dicotómica. Se considera que la adherencia tiene que ser mayor del 90% para conseguir un buen control de la infección VIH<sup>95-100</sup>.

En el estudio se opta por hacer una evaluación dicotómica de la adherencia partiendo de una situación basal del paciente y comparándola al año de tratamiento con tenofovir.

Se realiza la evaluación de la adherencia durante el tratamiento con tenofovir mediante métodos indirectos que incluyen entrevista con el paciente, evaluando:

- Asistencia a las citas programadas de dispensación.
- La recogida de medicación y se consideró que había cumplimiento del tratamiento cuando el retraso de la recogida fue inferior a 3 días, para períodos de dispensación de 30 días, o a 6 días, para períodos de 60 días.
- Evolución clínica y datos analíticos.

De este modo se clasificó básicamente a los pacientes en:

BUEN CUMPLIDOR
MAL CUMPLIDOR

Al finalizar el tiempo de estudio con tenofovir se consideraron las siguientes opciones en base a los métodos de evaluación antes citados:

1. PACIENTE BUEN CUMPLIDOR DURANTE TODO EL TARGA (ANTES Y DESPUES DE TENOFOVIR)
2. NOTABLE MEJORÍA DE ADHERENCIA CON TENOFOVIR. (mejoría en mas de uno de los ítems considerados)

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

3. LIGERA MEJORÍA CON TENOFOVIR, PERO MALA ADHERENCIA BASAL DEL PACIENTE. (mejoría en uno de los ítems considerados)

4. MAL CUMPLIDOR EN GENERAL, NO SUPONE MEJORÍA NINGUNA

Se analizaron también los diferentes factores predictivos de la adherencia y se clasificaron según el estudio de Eric S. et al <sup>101</sup>:

**Factores personales y psicosociales**

No comprende el régimen (dosis/adm)

Nivel cultural bajo

Motivación nula

Stress

Abuso de alcohol o drogas

Enfermedad psiquiátrica

**Factores interpersonales**

Vida organizada...

**Factores del Sistema de Salud**

Falta soporte social y/o psiquiátrico

Le es difícil venir al hospital (lejanía, trabajo...)

**Relacionados con la medicación**

Toxicidad

Requerimientos complejos

Requerimientos de comida

Medicación de especial almacenaje

e) ESTUDIO COSTE-EFICACIA

Actualmente el comienzo de la terapia en los pacientes VIH naïve se realiza en todos los pacientes sintomáticos y en aquellos asintomáticos cuyos niveles de CD4 están por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup><sup>102</sup>. De todos modos hay que valorar la situación individual de cada paciente y sopesar la actuación clínica según las circunstancias y el criterio médico.

Las directrices para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados por VIH de noviembre de 2003, establecen como regímenes basados en análogo no nucleósido de elección en mujeres no embarazadas a las combinaciones efavirenz, lamivudina, zidovudina (EFV + 3TC + ZDV) y efavirenz, lamivudina, tenofovir (EFV + 3TC + TNF)<sup>102</sup>.

En el seguimiento de la infección por el VIH y valoración de sus costes debemos considerar múltiples factores que condicionan la evolución de la enfermedad, entre estos destacan la evolución de los linfocitos CD4, la carga viral o desarrollo de enfermedades oportunistas, que nos van a evidenciar la eficacia de un tratamiento u otro y se deben determinar costes relacionados con los mismos aparte de los asistenciales y los del tratamiento en sí<sup>103-104</sup>.

En este sentido es de gran utilidad el seguimiento de un grupo de pacientes durante un periodo de tiempo continuado que permita cuantificar la variación de estos factores, con el fin de elaborar una cohorte que sirva de base de datos en la estimación de costes. Existen algunas cohortes de pacientes con infección por VIH que nos permiten estimar los costes asociados a la enfermedad, como la de los estudios de Rovira, Santín o Mompó en España, en esta última se basan algunas de las estimaciones de coste del

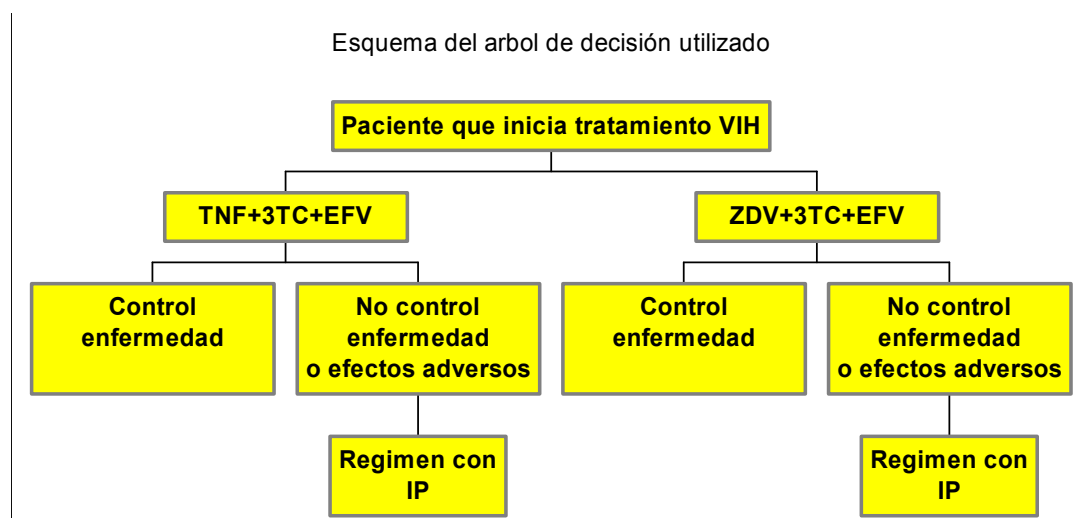
estudio, así como otras cohortes en otros países como Gran Bretaña o Estados Unidos

105-109

El análisis de coste eficacia se emplea cuando existe un resultado de interés común a las alternativas en consideración pero la eficacia de las alternativas, al igual que los costes, son diferentes. Es el tipo de evaluación económica más utilizado en el ámbito sanitario, tal vez porque el tipo de comparaciones que realiza es intuitivamente aceptable en atención sanitaria y por su facilidad de aplicación a programas muy dispares que tengan un resultado común <sup>110</sup>.

Se pretende establecer un metodo de evaluación coste eficacia en el TARGA que luego tenga aplicación en nuestro medio. Se utiliza de modelo la comparación de los regímenes de tenofovir + lamivudina + efavirenz vs. zidovudina + lamivudina + efavirenz.

El análisis de decisión se ha realizado mediante la utilización de un árbol de decisiones basado en las guías de actuación clínica. El árbol posee dos ramas principales que analizan el inicio del tratamiento con esquema de tenofovir o zidovudina respectivamente. Una vez iniciado el tratamiento, si éste no es suficientemente eficaz o aparecen efectos adversos se considera como tratamiento de rescate un régimen basado en inhibidor de la proteasa.



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Los valores de eficacia se obtuvieron a través de varios ensayos clínicos. Solo se tuvieron en cuenta aquellos que incluían los regímenes origen de estudio con el fin de aproximarnos más a las condiciones hipotéticas del análisis. En el caso del tenofovir solo se dispone de un ensayo clínico, estudio 903, que dio lugar a la aprobación del tratamiento en pacientes naive de este fármaco<sup>111</sup>. Para el régimen que incluye zidovudina se optó por tomar como valores de eficacia los del estudio 006<sup>112</sup>, ya que el ensayo de Gregory et al<sup>113</sup>, que también valora el régimen de zidovudina + lamivudina + efavirenz, se realiza en pacientes pretratados alejándose del origen de este estudio. En consecuencia los resultados de la salud se basan en la evidencia de la eficacia de los ensayos.

Resultados de los ensayos clínicos considerados en el estudio:

Ensayo clínico	Brazo de estudio y características del mismo.	Eficacia (% de pacientes)	Incremento de CD4	Eventos adversos
<b>Estudio 903</b> (111) (Abierto, multicéntrico, aleatorizado)	<b>Pauta del tratamiento</b> Tenofovir+Lamivudina+Efavirenz N= 299 Pacientes naive Duración:48semanas 74% varones Edad: 36 (18-64) CD4 cel/mm <sup>3</sup> =273 (3-956) CV log copias/ml = 4.78 (3.49-6.51) Pauta control Indinavir+Zidovudina+Lamivudina Efavirenz+Indinavir	<b>Variable principal</b> Disminución de la carga viral <400 copias/ml: 87% (p<0.05)  <b>Variable secundaria</b> Disminución de la carga viral <50copias/ml: 82% (p<0.05)	169 cel/mm <sup>3</sup>	6%

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

Estudio	006	Pauta del tratamiento	Variable principal		
(112)		Zidovudina+Lamivudina+Efavirenz	Disminución de la		
(Doble ciego,		N=154 Pacientes naive	carga viral <400	201	4.5%
multicéntrico,		Duración:48semanas	copias/ml:	cel/mm <sup>3</sup>	
aleatorizado)		88% varones	70% (p<0.05)		
		Edad: 36,5 (28-50)	<b>Variable</b>		
		CD4 cel/mm <sup>3</sup> =350 (35-1234)	<b>secundaria</b>		
		CV log copias/ml = 4.78 (3.49-6.51)	Disminución de la		
		Pauta control	carga viral		
		Estavudina+Lamivudina+Efavirenz	<50copias/ml:		
			64% (p<0.05)		

Para valorar la medida sobre los resultados de la salud se consideraron la carga viral y los CD4. Ambas son variables de tipo intermedio, procedentes directamente de los ensayos clínicos. No obstante en el presente estudio se tomo como eficacia del tratamiento el porcentaje de pacientes que negativizaron la carga viral (<400 copias/ml), aumentaron sus niveles de CD4 y no precisaron cambio de tratamiento por ineficacia o efecto adverso.

En la primera parte del estudio farmacoeconómico se calculó el coste total (asistencial mas farmacológico), el coste esperado, la razón coste-efectividad y el coste por NNT “Number Needed to Treat” (número de pacientes que hay que tratar para obtener una unidad adicional de eficacia). Se utilizó una calculadora de NNTs para la obtención del mismo, a partir de los resultados considerados<sup>114</sup>.

Se consideró como medida de eficacia únicamente el porcentaje de pacientes que disminuyeron la carga viral por debajo de 400 copias/ml, 87% en el caso del régimen que incluye tenofovir y 70% en el que incluye zidovudina



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

En cuanto a los costes, se ha realizado la estimación de la evaluación económica desde el diagnóstico hasta cumplir los doce meses de tratamiento (periodo de valoración de los efectos en los ensayos clínicos considerados). En los asistenciales se ha considerado la necesidad de 4 visitas médicas (revisión cada 3 meses) y la realización de pruebas analíticas para llevar a cabo el seguimiento de la enfermedad. En caso de iniciar terapia de rescate, el cambio de tratamiento, si fuera necesario, se realizará a partir del sexto mes. En caso de cambio de tratamiento se realiza una visita médica y analítica adicional para evaluar la efectividad del nuevo fármaco utilizado.

En relación con los estudios complementarios se consideró en cada visita una analítica básica (hemograma completo, bioquímica que incluya glucemia, uremia, creatininemia, iones, perfil hepático completo, amilasa y lípidos), recuento de linfocitos CD4 y carga viral plasmática, dejando de lado otras pruebas más específicas de un determinado estado clínico del paciente<sup>115</sup>. La relación de costes asistenciales referentes a pruebas diagnósticas y visitas médicas se ha obtenido a partir de los datos de gestión analítica de la unidad de estadística de nuestro hospital.

Relación de costes asistenciales en euros:

Actividad	Coste (euros)
Primera consulta Medicina Interna Infecciosos	149
Consultas sucesivas Medicina Interna Infecciosos	89.4
Hemograma	3.2
Glucosa	0.4
Urea	0.6
Creatinina	0.25
Potasio	0.79
Sodio	0.79

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Fosfatasa alcalina	0.40
Transaminasa GOT AST	0.24
Transaminasa GPT ALT	0.24
Bilirrubina total	0.30
Amilasa	0.99
Colesterol total	0.60
Triglicéridos	0.45
Recuento de linfocitos CD4	6.5
Carga viral plasmática	45

El coste de los medicamentos se ha obtenido del precio de venta del laboratorio (P.V.L.) más I.V.A. para cada presentación de los fármacos analizados según la lista de precios de cada laboratorio. En el caso de la zidovudina se ha optado por la especialidad genérica de menor precio y a dosis de 300 mg cada 12 horas.

Costes de adquisición de los tratamientos en euros:

Fármaco	PVL+IVA	Coste/día
TENOFOVIR VIREAD® 245 MG (30 comp.)	319.8	10.66
ZIDOVUDINA ZIDOVUDINA COMBINO PHARM® 300 MG (300 cap.)	512.62	3.41
EFAVIRENZ SUSTIVA® 600 MG (30 comp.)	293.59	9.78
LAMIVUDINA EPIVIR® 300 MG (30 comp.)	156.37	5.21

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

En el caso de fracasar el tratamiento se instauró un tratamiento que incluye un inhibidor de la proteasa como indica el árbol de decisión, lo que supone un incremento de coste añadido. Para estimar éste se tomo el valor de un 20% de incremento basándose en el estudio de Velasco al que se añadió el coste adicional de una visita médica y analítica<sup>116</sup>.

En cuanto a la tasa de descuento se consideró constante durante todo el horizonte temporal del estudio como recomienda el proyecto europeo HARMET<sup>117</sup>. Debido al estrecho tiempo de estimación del estudio y asumiendo la constante variabilidad en la estrategia antirretroviral, se ha considerado una tasa de descuento del 0% (no descuento). La tasa de actualización apropiada es un tema controvertido al no existir ningún patrón exacto sobre si se deben o no descontar los resultados y que tasa aplicar<sup>118</sup>. Existen autores que sugieren que la tasa de descuento sea cercana al 0%<sup>119-120</sup>. No obstante en el análisis de sensibilidad se utilizará una tasa de descuento estándar inicial de 5% como en muchos de los estudios realizados de coste-efectividad y del 3% como sugieren otros autores con objeto de comparar los estudios en sí<sup>121-122</sup>.

En una segunda parte del estudio se abordan otros costes asociados a la patología:

a) Coste relacionado con el desarrollo de enfermedades oportunistas: íntimamente ligado a los valores de CD4. Para su estimación se han tomado los datos de un estudio de cohorte multicéntrico de pacientes VIH, donde se calcula la probabilidad de desarrollar enfermedad oportunista en relación con los niveles de CD4<sup>123</sup>.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Probabilidad en tanto por uno de infección oportunista en una semana en relación con los niveles de CD4:

Valores de CD4	Probabilidad de infección oportunista				
	Pneumocystis carinii	Mycobacterium Avium Complex	Toxoplasmosis	Citomegalovirus	Infección fúngica
0-50/mm <sup>3</sup>	0.03700	0.01220	0.00270	0.01857	0.01123
51-100/mm <sup>3</sup>	0.03100	0.00375	0.00140	0.00523	0.00591
101-200/mm <sup>3</sup>	0.009600	0.001010	0.000670	0.002140	0.001350
201-300/mm <sup>3</sup>	0.003730	0.000220	0.000420	0.000580	0.000290
301-500/mm <sup>3</sup>	0.000850	0.000065	0.000092	0.000129	0.000276
>500/mm <sup>3</sup>	0.000410	0.000059	0.000029	0.000059	0.000088

Se toma como referencia un hipotético paciente con niveles de CD4 como los de la media de los ensayos (273cel/mm<sup>3</sup> en régimen de tenofovir y 350 cel/mm<sup>3</sup> en régimen de zidovudina), y que experimente un incremento de CD4 similar a la media de los mismos a las 48 semanas (169 cel/mm<sup>3</sup> en tenofovir y 201 cel/mm<sup>3</sup> en zidovudina). De este modo se calculó una probabilidad hipotética de infección oportunista y se consideró un valor de coste constante para cada enfermedad, debido a la imposibilidad de encontrar en la literatura científica un coste predeterminado atribuible a éstas.

b) Costes asociados a la cronicidad del SIDA: se amplió el horizonte del estudio para estimar la potencial morbi-mortalidad de los enfermos de SIDA, en este punto se procedió de forma similar al estudio de Antoñanzas<sup>124</sup>. Se tomó como referencia el estudio de Mellors que analizó a 1604 pacientes con VIH, estudió sus cargas virales y describió las relaciones con la supervivencia y la progresión de la infección<sup>125</sup>. Se consideraron dos grupos:

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

- Pacientes con carga viral <500 copias/ml donde se estima que el 1.6% progresarán a SIDA en tres años de seguimiento y el 0.9% fallecerán por SIDA en 6 años.
- Pacientes con carga viral > de 500 copias/ml donde se estima que el 6.8% progresarán a SIDA en tres años de seguimiento y el 18.1% fallecerán por SIDA en 6 años. Para este grupo se tomó un valor medio de los porcentajes de Mellors para pacientes de > de 500 copias/ml.

Para la estimación de costes añadidos se contabilizaron datos de la base de datos del estudio de Mompó que establece un valor de 8.438 euros por año y paciente de VIH (no SIDA), y 22.880 euros anuales para los pacientes declarados de SIDA <sup>107</sup>.

Por último se realizó un análisis de sensibilidad simple univariante, a partir de la evaluación económica inicial, variando los resultados de efectividad del régimen que incluye tenofovir y observando en que magnitud puede esta modificar los resultados y las modificaciones de los mismos basándose en las diferentes tasas de descuento.

Una vez llevado a cabo el modelo con los ensayos clínicos se particularizó para los resultados de nuestro hospital.

## **F. ASPECTOS ÉTICOS: CONSIDERACIONES**

### **GENERALES**

- El estudio se llevará a cabo siguiendo la legislación vigente.
- Antes del inicio del estudio, este deberá ser presentado para revisión y aprobación en el Comité Local de Ensayos Clínicos de la provincia de Huelva. Se exigirá a dicho comité un certificado de evaluación del mismo donde quede reflejado que se cumplen los requisitos de idoneidad del estudio en relación con los objetivos del mismo. Dicho certificado se adjuntará en los anexos. (ANEXO III)
- El que suscribe y los directores de la tesis doctoral se comprometen a guardar absoluta confidencialidad sobre todos los datos de carácter personal que conozcan como consecuencia de la relación del estudio o se deriven del mismo. Asumiendo el deber del profesional de la medicina de guardar secreto médico y el derecho de todo paciente a la intimidad y la confidencialidad de sus datos.

## **G. ANALISIS ESTADÍSTICO**

### **Análisis por intención de tratar:**

A la hora del cálculo de los resultados cada paciente es analizado, independientemente de que no cumpliera con la intervención que le correspondió.

El análisis por intención de tratar implica que los todos sujetos se incluyen en el análisis de los resultados a la hora de comparar las variables del estudio, aunque ya se ha visto que no todos los participantes han cumplido el tratamiento el año de tratamiento con el fármaco de estudio. Se notificarán por tanto los pacientes que abandonan el estudio siguiendo los criterios de retirada del mismo.

Se utiliza este tipo de análisis fundamentalmente porque:

**La estrategia de análisis por intención de tratar se aproxima a la realidad de la práctica clínica diaria;** en nuestra experiencia cotidiana somos testigos de que muchos pacientes no cumplen de manera íntegra el tratamiento que les ha sido prescrito, o bien simplemente lo rechazan. En algunos estudios y ensayos clínicos, las condiciones de administración de una intervención determinada son demasiado artificiales: generalmente se recurre a pacientes buenos cumplidores, que han de cumplir unos criterios de inclusión rigurosos y los controles de seguimiento de los participantes son muy estrictos. Esto no sucede así en el contexto de la consulta médica diaria. El análisis por intención de tratar, que incluye a los pacientes no cumplidores en los que, sin embargo, se ha podido medir la variable de respuesta, permite un acercamiento a la realidad cotidiana de la práctica médica.

Los datos fueron tratados con el programa estadístico SPSS® versión 12.1.

## **IV. RESULTADOS**



**Características basales de los pacientes**

Se seleccionaron **154 pacientes** (42 mujeres- 27.27% y 112 hombres- 72.73%). Con una **media de edad de 41.46 años** IC(40.35, 42.57); mínimo= 28; máximo= 69.

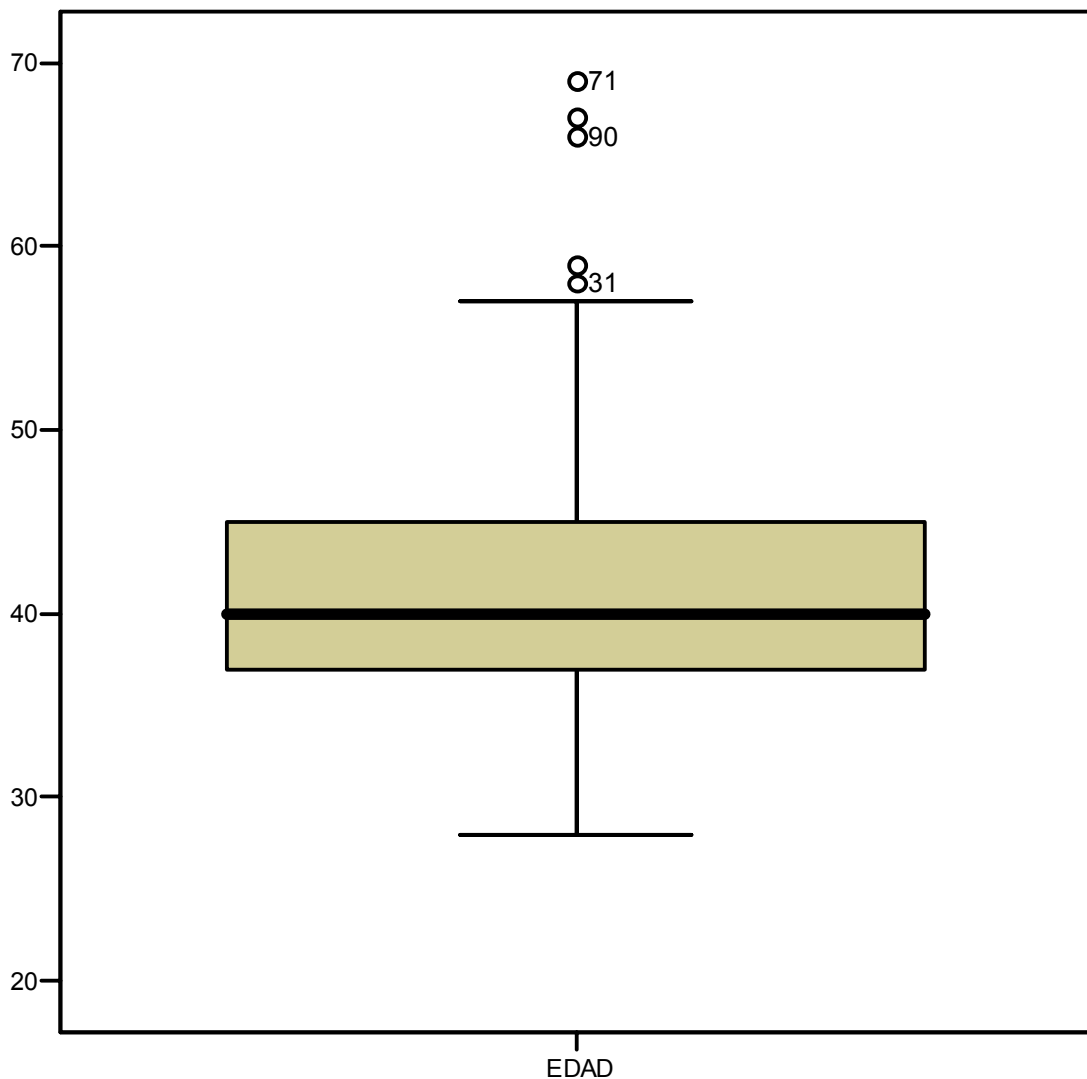
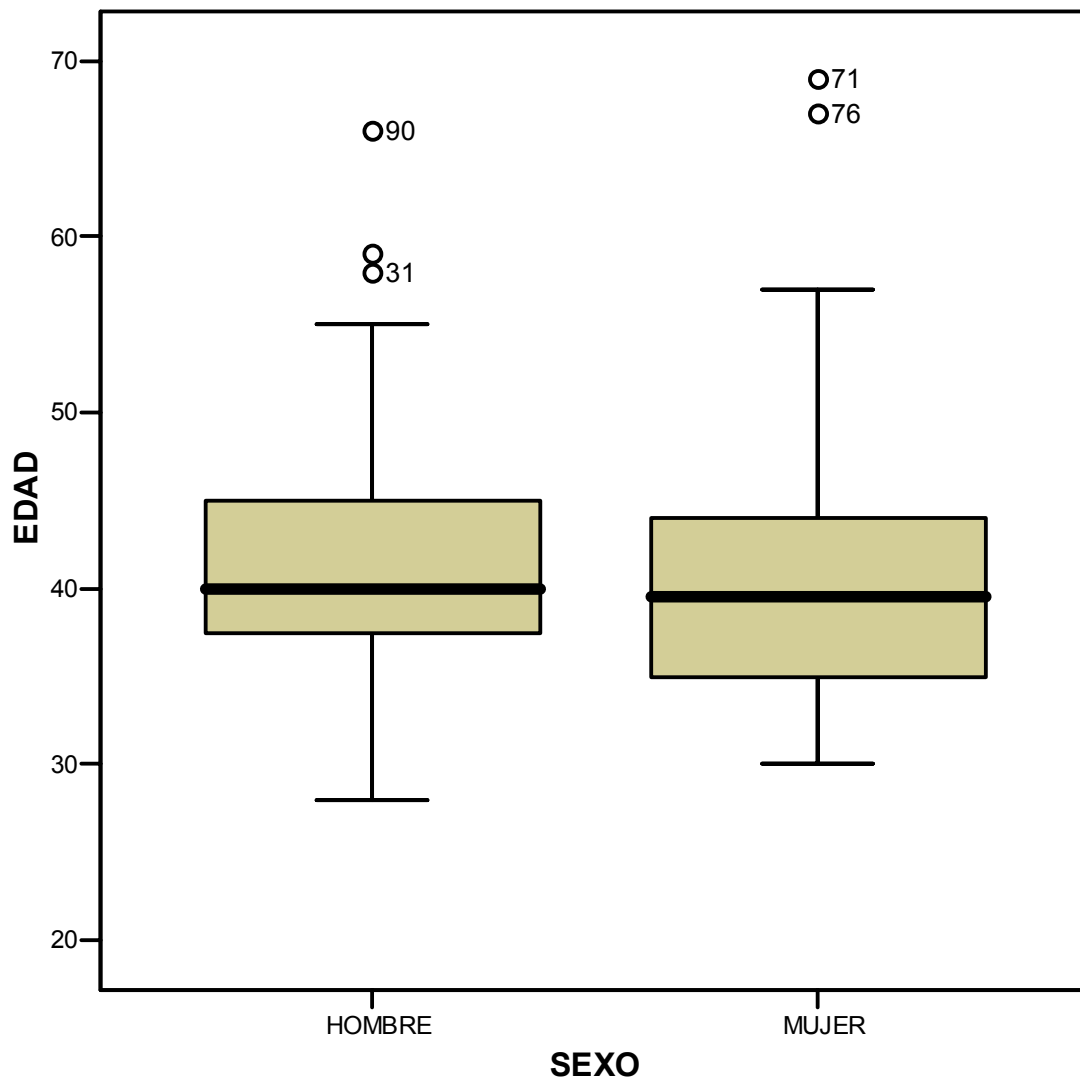


Figura 1: Distribución de los pacientes por edad

Figura 2. Distribución de los pacientes relacionando la edad y el sexo.



La vía de transmisión del SIDA para los sujetos del estudio fue:

Tipo	Frecuencias	Porcentajes
ADVP	112	72.73 %
Heterosexual	32	20.78 %
Homosexual	9	5.84 %
Transfusión	1	0.65 %
Materno-infantil	0	0 %
Total 154		100.00

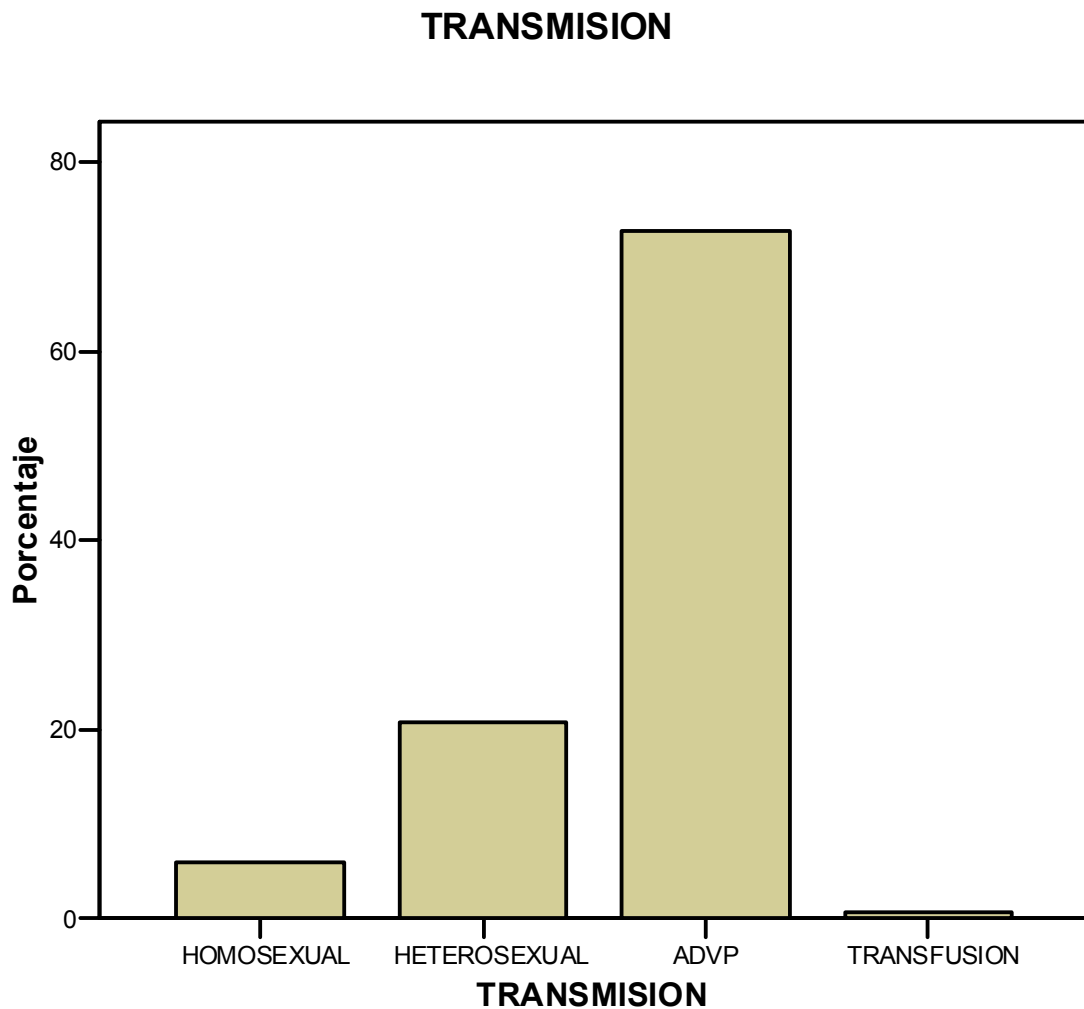
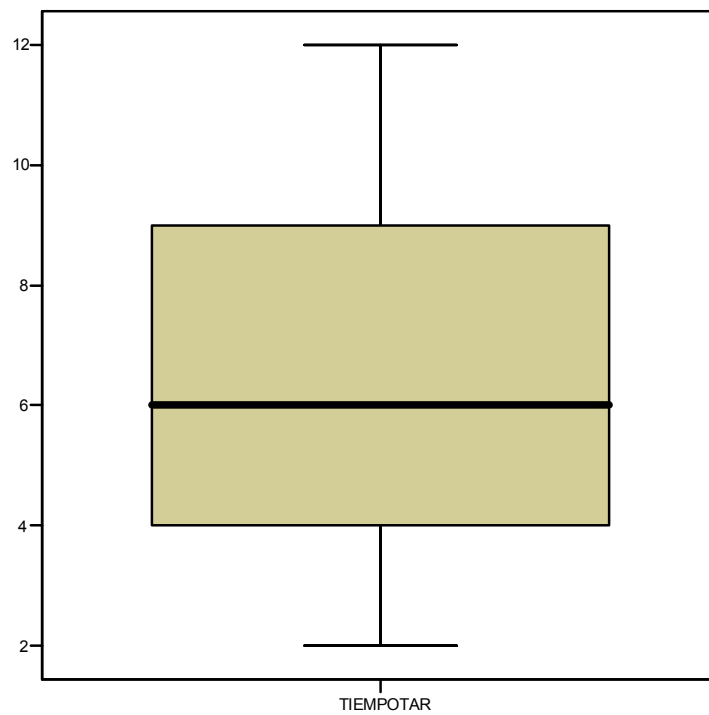
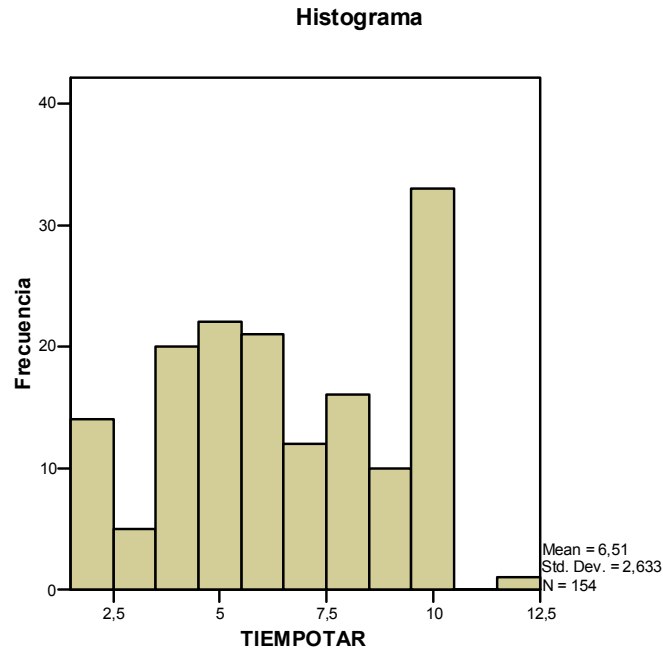


Figura 3. Distribución de los pacientes según la vía de transmisión.

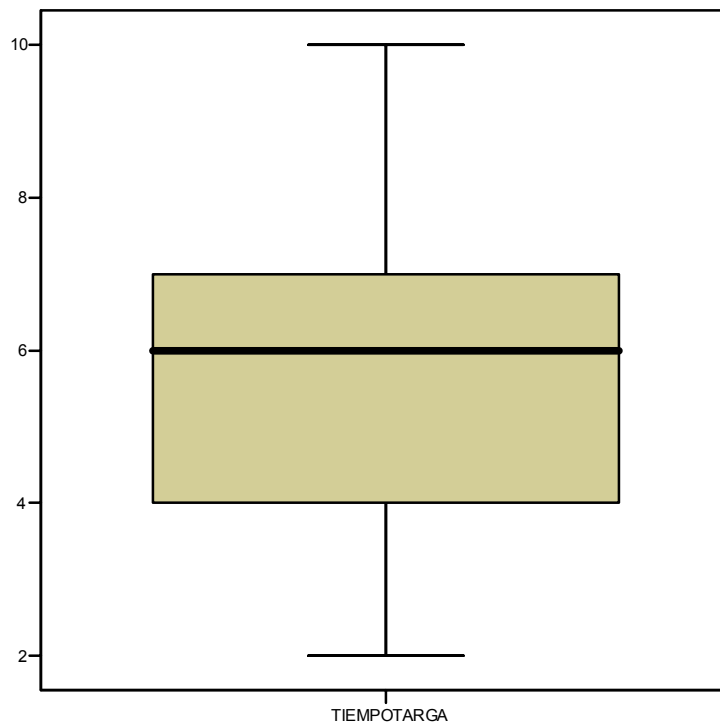
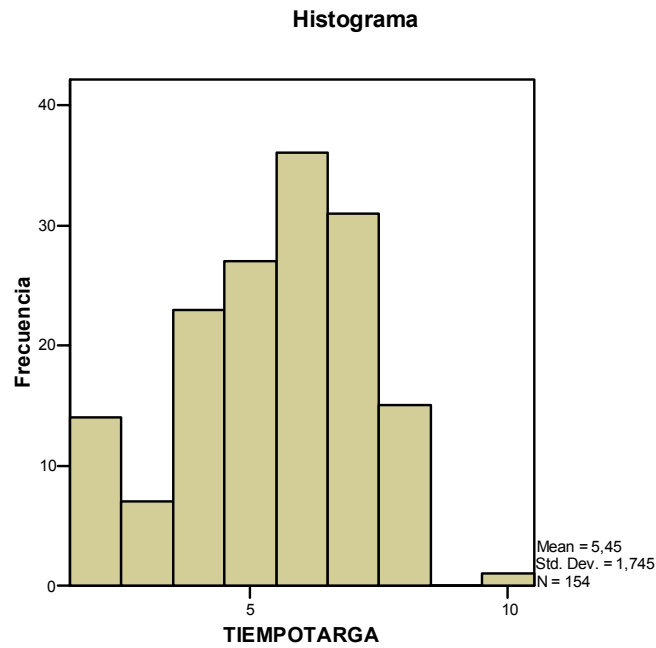
El tiempo de tratamiento antirretroviral (TAR) de los pacientes fue de 6.51 años de media IC (6.09, 6.93); mínimo= 2; máximo= 12. La distribución por años de TAR fue:

Figuras 4 y 5: Distribución del tiempo de tratamiento antirretroviral.



El tiempo de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) de los pacientes fue de 5.45 años de media IC (5.17, 5.73); mínimo= 2; máximo= 10.

Figura 6 y 7. Distribución del tiempo de TARGA.

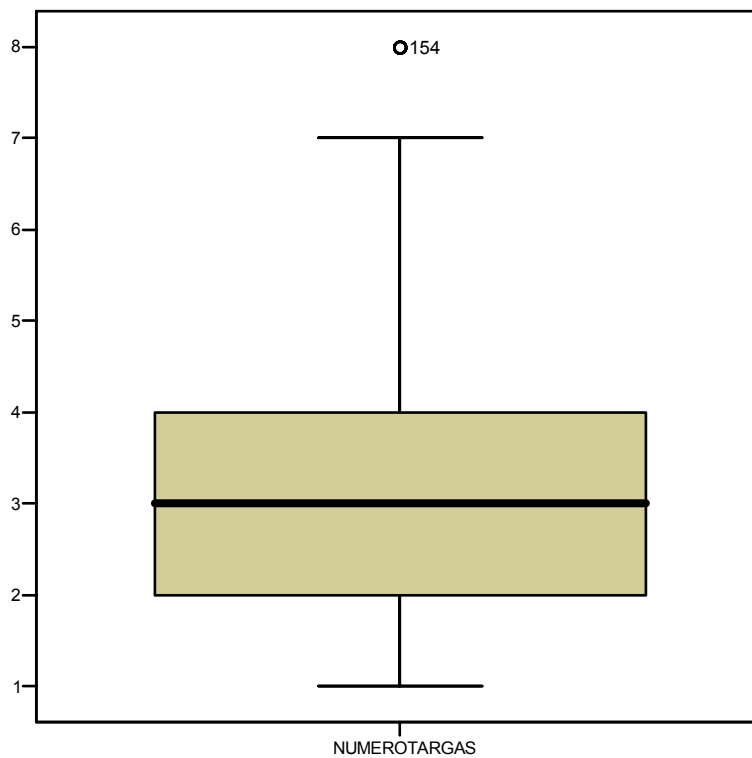
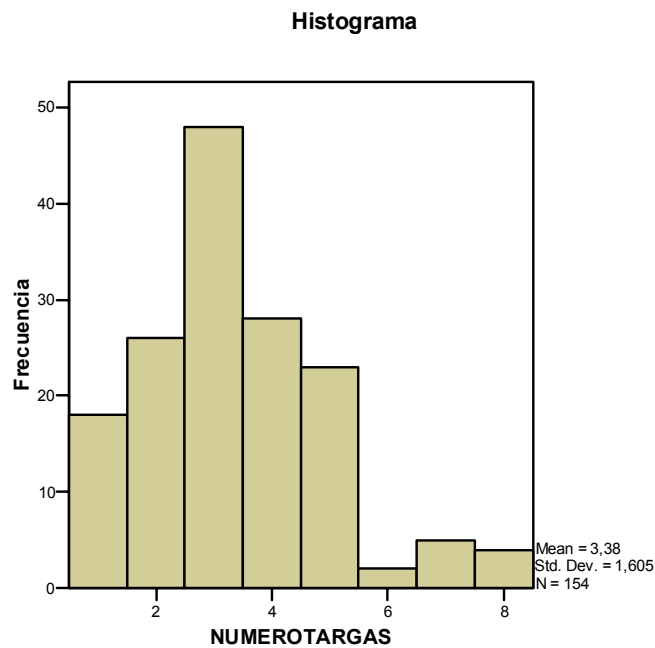


**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

El **número de esquemas (TARGAs)** recibidos por cada paciente fue de 3.38, IC (3.12, 3.63); mínimo= 1; máximo= 8.

Figuras 8 y 9. Distribución del número de esquemas recibidos.



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

<b>Tipo</b>	<b>Frecuencia</b>	
IP + 2AN:	242	<b>Nota:</b> *IP= Inhibidor de la proteasa. *AN= Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleosídico. *NN= Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo no nucleosídico.
NN+2AN:	65	
2IP+2AN:	50	
AN+NN+IP:	49	
2AN+NN+IP:	26	
AN+NN+2IP:	24	
3AN:	21	
OTROS:	36	

El **estadio clínico** de los pacientes seleccionados fue el siguiente:

<b>Estadio Clínico</b>	<b>Frecuencias</b>	<b>Porcentajes</b>
C3	76	49.35%
B3	38	24.68%
A3	19	12.34%
A2	10	6.49%
B2	6	3.90%
C1	2	1.30%
C2	2	1.30%
A1	1	0.65%
Total		154
		100.00

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Los **motivos de inicio con tenofovir** fueron:

Motivos de inicio	Frecuencias	Porcentajes
Toxicidad *	67	43.51%
Fracaso virológico	46	29.87%
Intensificación	41	26.62%
Inicio de tratamiento	0	0%
Total 154		100.00

\* El principal motivo de inicio con tenofovir fue la suspensión de un análogo del TARGA por toxicidad del mismo, estos fueron fundamentalmente:

- Stavudina: 51% de los casos
- Abacavir: 26%
- Zidovudina: 15%
- Otros: 8%

Los **esquemas** que iniciaron con tenofovir fueron los siguientes:

**2AN+IP: 51**

- TNF+3TC+LOP/RIT: 13
- TNF+DDI+LOP/RIT: 11
- TNF+ABAC+NELF: 8
- TNF+ABAC+LOP/RIT: 6
- TNF+3TC+NELF: 6
- TNF+DDI+NELF: 5
- TNF+DDI+IND: 1
- TNF+D4T+SAQ: 1

**Nota:**

- \*TNF: Tenofovir
- \*3TC: Didanosina
- \*LOP/RIT: Lopinavir/Ritonavir
- \*ABAC: Abacavir
- \*NELF: Nelfinavir
- \*DDI: Didanosina
- \*D4T: Estavudina
- \*IND: Indinavir
- \*SAQ: Saquinavir
- \*ZDV: Zidovudina
- \*EFV: Efavirenz
- \*NEV: Nevirapina
- \*AMPR: Amprenavir
- \*RIT: Ritonavir

**3AN+ IP: 32**

- TNF+DDI+D4T+LOP/RIT: 17
- TNF+ DDI+ ABAC+ LOP/RIT: 4
- TNF+DDI+D4T+NELF: 3
- TNF+ABAC+D4T+ LOP/RIT: 3
- TNF+3TC+D4T+NELF: 2
- TNF+3TC+D4T+LOP/RIT: 1
- TNF+3TC+ABAC+LOP/RIT: 1
- TNF+3TC+ZDV+LOP/RIT: 1



**2AN+NN: 19**

- TNF+DDI+EFV: 8
- TNF+3TC+EFV: 7
- TNF+ABAC+EFV: 2
- TNF+DDI+NEV: 2

**3AN: 15**

- TNF+ABAC+3TC: 2
- TNF+DDI+D4T: 2
- TNF+DDI+ABAC: 4
- TNF+DDI+3TC: 4
- TNF+3TC+ZDV: 3

**2AN+NN+IP: 9**

- TNF+ABAC+EFV+LOP/RIT: 6
- TNF+DDI+EFV+LOP/RIT: 2
- TNF+ABAC+EFV+NELF: 1

**4AN: 8**

- TNF+(ZDV+ABAC+3TC): 7
- TNF+DDI+ABAC+D4T: 1

**4AN+IP: 8**

- TNF+(ZDV+ABAC+3TC)+LOP/RIT: 7
- TNF+(ZDV+ABAC+3TC)+NELF: 1

**AN+NN+IP: 6**

- TNF+EFV+NELF: 3
- TNF+EFV+LOP/RIT: 3

**2AN+2IP: 5**

- TNF+DDI+RIT+AMPR: 4
- TNF+3TC+RIT+SAQ: 1

4AN+NN: 1

- TNF+DDI+D4T+ABAC+EFV: 1

## **EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

De los 154 pacientes seleccionados, 12 fueron excluidos del estudio y de los análisis de las variables del estudio.

**La media basal de RNA VIH** de los pacientes en log<sub>10</sub> copias/ml fue de 3.47 (desviación típica= 1.25; mínimo= 1.7; máximo= 5.93)

**Los niveles de CD4** basales de los pacientes del estudio fue de 251 cel/mm<sup>3</sup> (desviación típica 210,94; mínimo=6; máximo=1373)

## **VARIABLE PRINCIPAL**

De los 142 pacientes considerados 99 disminuyeron la carga viral (69.72%) y 43 aumentaron su carga viral (30.28%).

**De los que disminuyeron 40 pacientes (28.16%) IC (22.21, 37.80) negativizaron la carga viral a indetectable (<50 copias/ml) al año de empezar con tenofovir.**

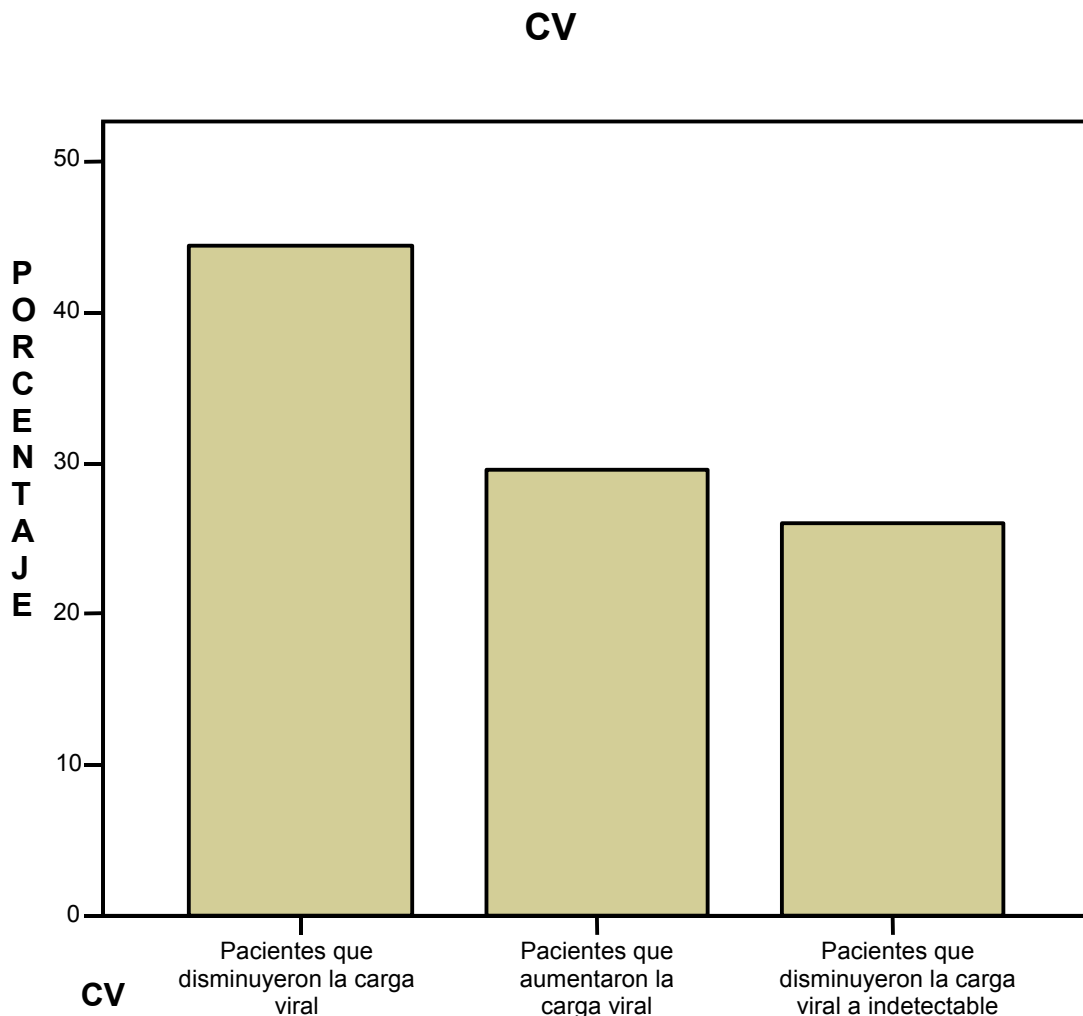
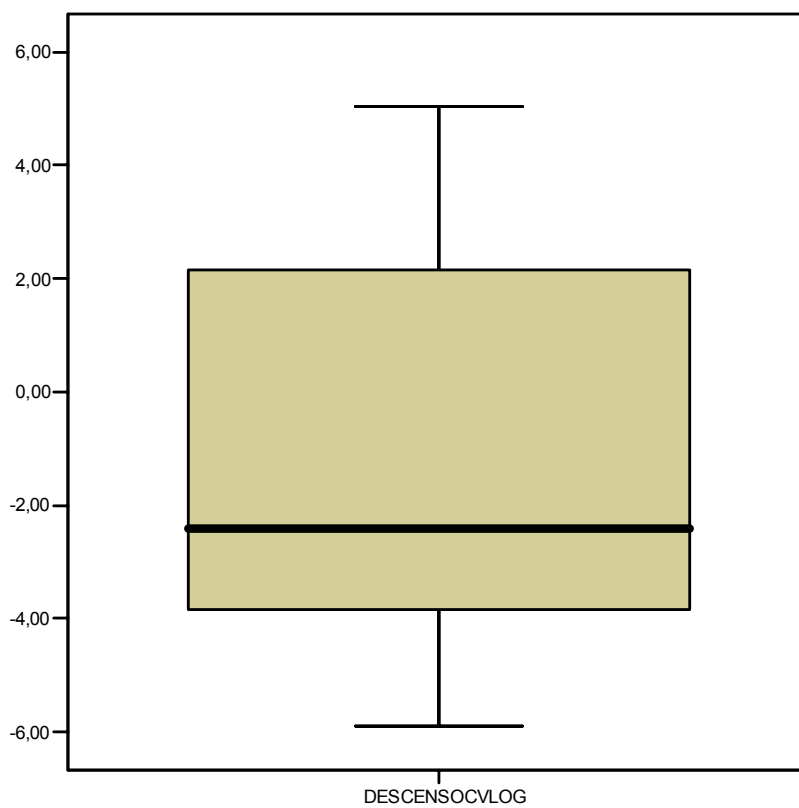
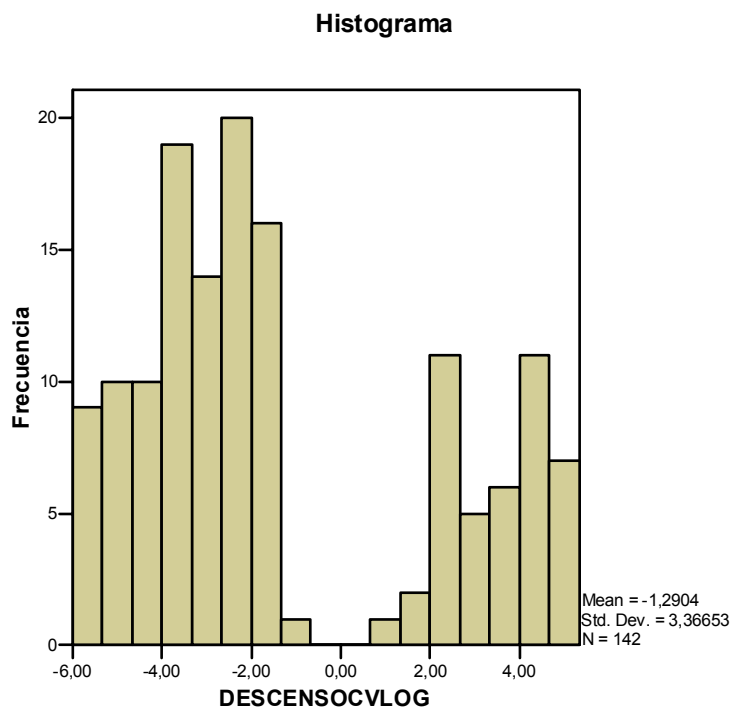


Figura 10. Porcentaje de pacientes que aumentaron, disminuyeron o hicieron indetectable la carga viral (CV).

**El descenso de la carga viral total fue de -1.29 log IC (-1.84, -0.73). Mínimo: -5.89, máximo: 5.05).**

Figura 11. Distribución del descenso de la carga viral



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

**Distribución de los pacientes que disminuyeron la carga viral: (N=99)**

Disminución de la carga viral (en log)

<b>Límite Inferior</b>	<b>Límite Superior</b>	<b>Frec. Absoluta</b>	<b>Frec. Abs. Acumulada</b>	<b>Frec. Relativa</b>	<b>Frec. Rela. Acumulada</b>
- 1.00	- 1.98	13	13	0.13	0.13
- 1.98	- 2.96	33	46	0.33	0.46
- 2.96	- 3.94	22	68	0.22	0.69
- 3.94	- 4.91	18	86	0.18	0.87
- 4.91	- 5.89	13	99	0.13	1.00

De estos el subgrupo de 40 pacientes que negativizan la carga viral a indetectable, disminuyeron la carga viral respecto a la basal una media de  $-2.62$  log (mínimo=  $-1.39$ ; máximo=  $-5.55$ )

**Distribución de pacientes que negativizaron la carga viral. (N=40)**

Disminución de la carga viral (en log)

<b>Límite Clases</b>	<b>Límite Inferior</b>	<b>Frec. Superior</b>	<b>Frec. Abs. Absoluta</b>	<b>Frec. Acumulada</b>	<b>Frec. Rela. Relativa Acumulada</b>
- 1.40	- 2.23	16	16	0.40	0.40
- 2.23	- 3.06	16	32	0.40	0.80
- 3.06	- 3.89	3	35	0.08	0.88
- 3.89	- 4.73	3	38	0.08	0.95
- 4.73	- 5.56	2	40	0.05	1.00

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

El grupo de los 43 pacientes que aumentaron la carga viral tuvo un incremento de 3.44 log (mínimo=1.14; máximo= 5.04)

**Distribución de pacientes que aumentaron la carga viral. (N=43)**

Aumento de la carga viral (en log)

---

-

<b>Límite Clases Acumulada</b>	<b>Límite Inferior</b>	<b>Frec. Superior</b>	<b>Frec. Abs. Absoluta</b>	<b>Frec. Acumulada</b>	<b>Frec. Rela. Relativa</b>
1.15	1.93	3	3	0.07	0.07
1.93	2.71	11	14	0.26	0.33
2.71	3.49	8	22	0.19	0.51
3.49	4.27	4	26	0.09	0.60
4.27	5.05	17	43	0.40	1.00

---

--

## **VARIABLES SECUNDARIAS**

### **A) RESPUESTA INMUNOLÓGICA**

De los 142 pacientes 98 (69.01%) IC (60.71, 76.49) aumentaron los niveles de CD4 en el año de tratamiento con tenofovir y 44 (30.99%) IC (23.50, 39.28) disminuyeron los niveles de CD4.

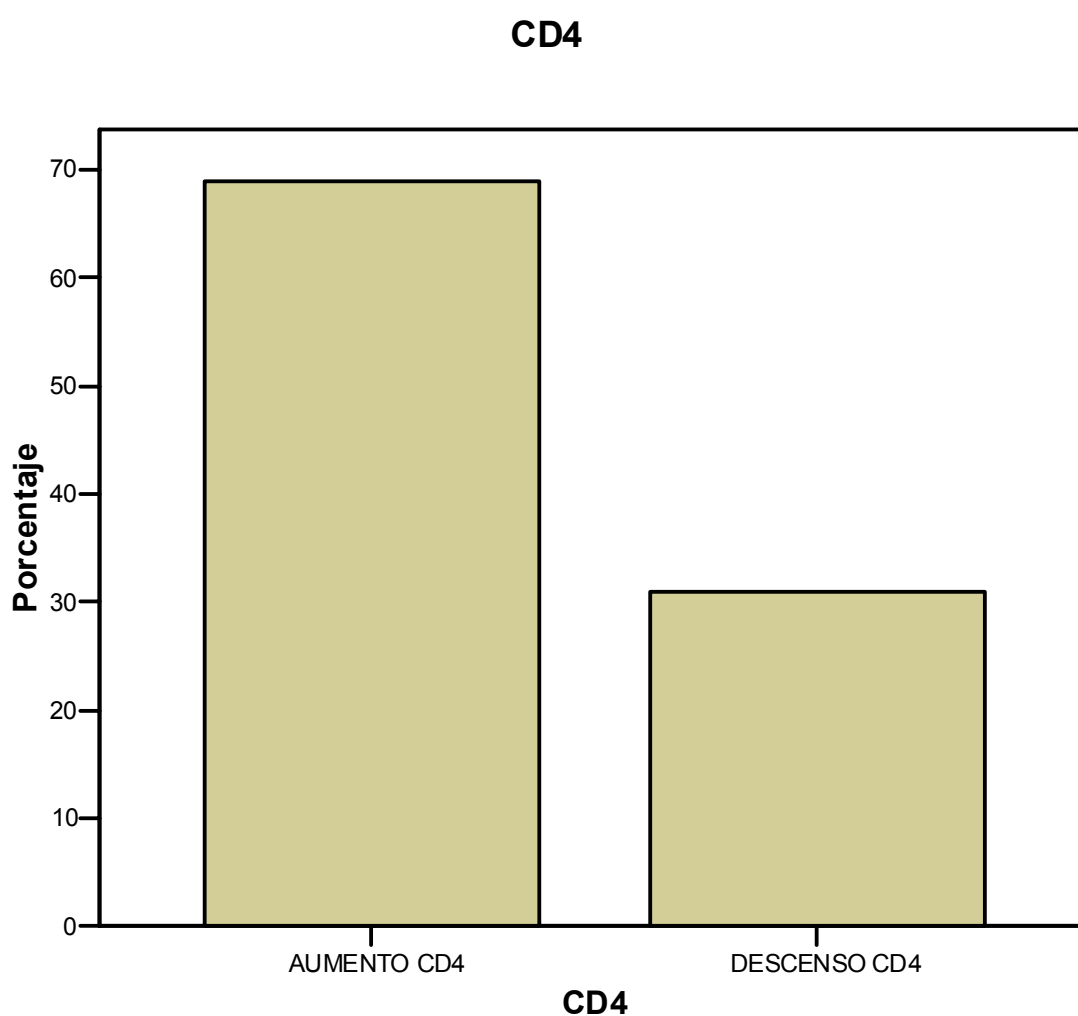
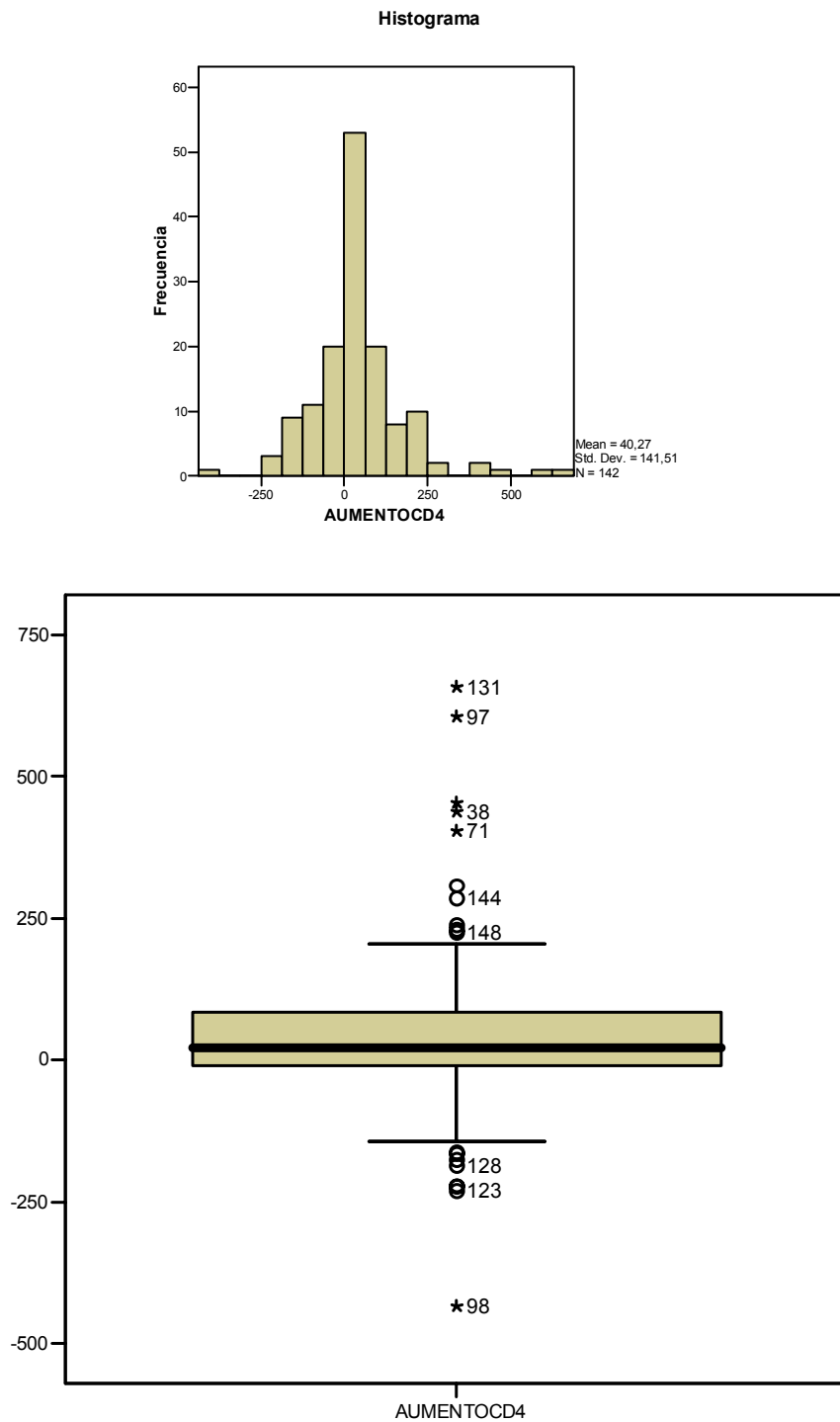


Figura 12. Distribución de pacientes que aumentaron o disminuyeron su carga viral.

De forma general se obtuvo un aumento de CD4 de 40.27 cel/mm<sup>3</sup> de media IC (16.8, 63.7) ; mínimo= -435; máximo= 657.

Figura 13 y 14. Distribución del aumento de los CD4.





## **B) RESPUESTA CLÍNICA**

Todos los pacientes con TAR efectiva en términos de CD4, independientemente de CV/VIH detectable o no, experimentaron beneficio clínico con estabilización o regresión de patologías oportunistas.

## **C) SEGURIDAD**

### **BIOQUÍMICA**

<b>Parámetro</b>	<b>Grado de toxicidad OMS</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Causalidad según algoritmo de Naranjo</b>
Hemoglobina	I	1	PROBABLE (1)
Creatinina	I	14	PROBADA (8) PROBABLE (6)
Triglicéridos	I II	7 3	POSIBLE (10)
AST	I II	28 3	POSIBLE (31)
ALT	I II III	24 6 1	POSIBLE (31)
Bilirrubina	I II	4 5	POSIBLE (9)
Amilasa	I II III	34 6 3	PROBADA (Grado I, 5) PROBABLE (Grado I, 20) POSIBLE (resto)
Hiper glucemia	I	5	POSIBLE (5)

## SÍNTOMAS

<b>Parámetro</b>	<b>Grado de toxicidad OMS</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Causalidad según algoritmo de Naranjo</b>
Nauseas	II	14	PROBABLE (7) POSIBLE (7)
Vómitos	II	14	PROBABLE (6) POSIBLE (8)
Diarrea	II III	20 4	PROBABLE (24)
Astenia	II	9 (6.3%)	POSIBLE (9)
Cefalea	II	2 (1.4%)	POSIBLE (2)
Bronquitis	I	3 (2.1%)	POSIBLE (2)
Otros: Problemas para miccionar e impotencia Síndrome de Fanconi		1 (0.7%) 2 (1.4%)	POSIBLE (3)

#### **D) ADHERENCIA**

En la clasificación de los 142 pacientes se obtuvo que de forma basal 88 (61.97%) pacientes se consideraron buenos cumplidores y 54 (38.03%) malos cumplidores.

Las causas de mala adherencia se clasificaron en:

#### **FACTORES PERSONALES**

	Frecuencias	Porcentajes
-Nivel cultural bajo/motivación nula.	29	53.70%
-Motivación nula	8	14.81%
-Nivel cultural bajo/abuso de alcohol y drogas	4	7.41%
-No comprende el regimen/nivel cultural bajo /motivación nula.	3	5.56%
-Nivel cultural bajo/motivación nula/Stress	2	3.70%
-Nivel cultural bajo	2	3.70%
-Nivel cultural bajo/motivación nula/abuso de alcohol y drogas	2	3.70%
-Motivación nula/Stress	1	1.85%
-Nivel cultural bajo/enfermedad psiquiatrica	1	1.85%
-Abuso de alcohol y drogas	1	1.85%
-Enfermedad psiquiatrica	1	1.85%
Total		54
		100.00

#### **FACTORES INTERPERSONALES (vida desorganizada...)**

23 pacientes (42.59% de los no adherentes)

#### **FACTORES DEL SISTEMA DE SALUD**

1 paciente por falta de soporte social

#### **FACTORES RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN**

9 pacientes por toxicidad de la medicación (16.6% de los no adherentes)

Al final del año de tratamiento con tenofovir se obtuvo la siguiente conclusión:

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**

***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

	Frecuencias	Porcentajes
Pacientes con buena adherencia antes y después de TNF	79	55.63%
Pacientes con mala adherencia inicial, no mejoría.	32	22.54%
Ligera mejoría en la adherencia con TNF.	30	21.13%
Notable mejoría de adherencia con TNF.	1	0.70%
	Total 142	100.00

---

**E) ESTUDIO COSTE-EFICACIA**

En la siguiente tabla se detalla la relación de costes totales atribuibles por paciente después de 48 semanas de tratamiento, considerando costes asistenciales y farmacológicos, distribuidos dependiendo de si el régimen considerado resulta inicialmente eficaz, o si existe fallo terapéutico, por lo que se instauraría rescate con un inhibidor de la proteasa.

Relación de costes totales después de 48 semanas de tratamiento (datos en euros):

Régimen	Terapia eficaz			Fallo terapéutico (rescate con un inhibidor de la proteasa)		
	Costes asistenciales	Costes farmacológicos	Total	Costes asistenciales	Costes farmacológicos	Total
TNF+3TC+EFV	754,36	9.362,25	10.116,61	905,7	11.234,70	12.140,40
ZDV+3TC+EFV	754,36	6.719,00	7.470,36	905,7	8.059,20	8.964,90

En base a los resultados de la tabla y considerando la eficacia del ensayo 903, el coste esperado a las 48 semanas para el régimen que incluye tenofovir es de 10.379,70 euros. Mientras que considerando la eficacia del ensayo 006, el coste esperado a las 48 semanas para el régimen que incluye zidovudina es de 7.918,72 euros. Y por lo tanto la diferencia de costes entre ambas estrategias es de 2.460.97 euros.

La razón coste-efectividad (RCE) para el régimen que incluye tenofovir es de 11.930,69 euros frente a 11.312,45 euros del régimen de zidovudina.

En cuanto al coste-efectividad incremental (CEI), calculando un NNT aproximado igual a 6, el coste incremental, es decir, el coste necesario para conseguir un paciente

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

controlado adicional (carga viral <400 copias/ml) con el régimen de tenofovir es de 14.765,86 euros.

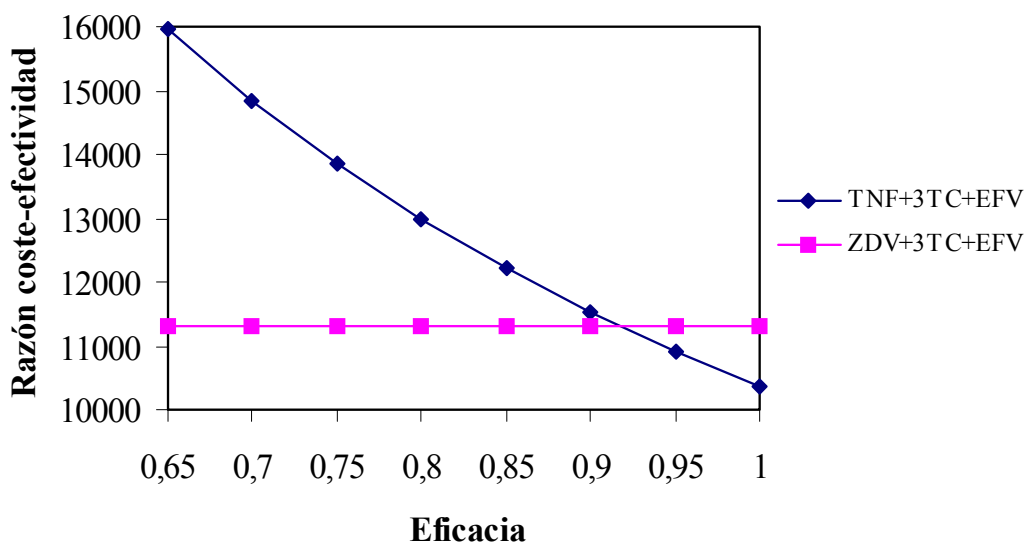
Estos resultados muestran que al cabo de 48 semanas el coste por paciente controlado presenta diferencia a favor de la rama de zidovudina, que resultaría el régimen más económico en el tratamiento de inicio.

Si aparte de estos costes consideramos otros atribuibles al desarrollo de enfermedades oportunistas, se produciría un coste añadido en el régimen terapéutico de tenofovir sobre el coste total inicial calculado. Teniendo en cuenta los valores de los ensayos clínicos iniciales, para el régimen con tenofovir se utilizarían las probabilidades de 301-500/mm<sup>3</sup> y para el régimen de zidovudina las de >500/mm<sup>3</sup> de la tabla 4. Por lo que atribuyendo a estas probabilidades un coste asociado constante de cada enfermedad el régimen basado en zidovudina seguiría siendo el más económico. Debido a la imposibilidad de encontrar en la literatura científica un coste predeterminado atribuible a cada enfermedad no se especifican los valores absolutos de los costes.

Si aumentamos el horizonte del estudio a 3 y 6 años se obtiene que en el régimen de tenofovir el 2.27% progresaría a SIDA en 3 años y el 3.13% fallecería por SIDA en el transcurso de 6 años, a diferencia de un 3.16% y 6.06% en el régimen que incluye zidovudina. Aplicando los valores de Mompó encontramos que a los 3 años, el gasto estimado anual es de 8.765,83 euros por paciente para el régimen de tenofovir frente a 8.894,36 euros del régimen de zidovudina<sup>107</sup>. El estudio de Mellors también mide la mortalidad de los enfermos de SIDA durante 6 años en función de la carga viral, pero de forma análoga al estudio de Antoñanzas se ha mantenido a la totalidad de los pacientes para el cálculo de costes<sup>124-125</sup>.

El análisis de sensibilidad variando la efectividad del esquema que incluye tenofovir se observa en la representación gráfica. Los datos de coste están tomados a partir de la evaluación económica inicial, sin contemplar supuestos posteriores. Se observa que para que el régimen que incluye tenofovir sea igual de económico que el que incluye zidovudina necesita presentar una efectividad del 92%, un 5% mayor que la eficacia clínica del estudio 903<sup>111</sup>.

Figura 15. Análisis de sensibilidad variando la efectividad del régimen TNF+3TC+EFV:



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

La siguiente tabla muestra la variación de resultados si aplicamos tasa de descuento en el estudio. De este modo se descuentan los costes futuros a una tasa de descuento del 3% y 5% por año, siendo éstas muy utilizadas en la literatura de evaluación económica.

Esquema	Coste incremental con 0%*	Coste incremental con 3%*	Coste incremental con 5%*
TNF+3TC+EFV VS ZDV+3TC+EFV	<b>14.765,86 euros</b>	<b>14.322,88 euros</b>	<b>14.027,56 euros</b>

\* Tasa de descuento para coste y año



COSTE ESPERADO EN EL HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ

**48 SEMANAS**

Pacientes con TNF + 3TC + EFV en el hospital Juan Ramón Jiménez: 21 pacientes

Régimen	Terapia eficaz			Fallo terapéutico (rescate con un inhibidor de la proteasa)		
	Costes asistenciales	Costes farmacológicos	Total	Costes asistenciales	Costes farmacológicos	Total
TNF+3TC+EFV	754,36	9.362,25	10.116,61	905,7	11.234,70	12.140,40

**Efectividad demostrada:** 28.16% pacientes negativizaron la carga viral a indetectable (<50 copias/ml) al año de empezar con tenofovir.

**COSTE ESPERADO:**  $0.28 \times 10.116,61 + 0.72 \times 12.140,40 = 11.573,73$  euros por paciente al año

**COSTE ESPERADO BIBLIOGRAFÍA<sup>79-84</sup>:** 11.533,76 – 11.836,84 euros por paciente al año.

**SI AUMENTAMOS EL HORIZONTE DEL ESTUDIO A 3 Y 6 AÑOS:**

El 5.3% progresaría a SIDA en 3 años y el 5.14% fallecería por SIDA en el transcurso de 6 años. Aplicando los valores de Mompó encontramos que a los 3 años, el gasto estimado anual es de 9.212,57 euros por paciente.

## **V. DISCUSIÓN**

## DISEÑO

El diseño de estudios clínicos descriptivos en pacientes con fracaso virológico múltiple presenta varias dificultades. En primer lugar, se trata de una población heterogénea ya que no existe una definición aceptada de *heavily-treatment experienced patient*. Esto hace especialmente difícil la elaboración de estudios farmacoeconómicos.

Por otra parte, existen numerosas causas por las que un TARGA inicial puede fracasar: adherencia insuficiente, CVP-VIH-1 basal elevada, existencia de una población viral con mayor capacidad replicativa (*fitness* viral), desarrollo de toxicidad o interacciones a fármacos, metabolismo hepático acelerado de los fármacos, error de dosis, etc <sup>126</sup>.

Algunos de estos factores podrían persistir o incluso empeorar en los tratamientos de rescate ya que implican generalmente mayor número de fármacos, más posibilidades de interacciones y toxicidades farmacológicas, etc.

Otra dificultad para la realización de estudios en estos pacientes son las discrepancias que surgen cuando se definen cuáles deben ser los objetivos terapéuticos o *end points* del TARGA en el paciente con fracaso virológico múltiple <sup>127-128</sup>.

También hay que considerar como premisa ha tener en cuenta que la carga viral plasmática a la hora de iniciar un tratamiento es un factor determinante de la respuesta virológica y que los regímenes que incluyen un inhibidor de la proteasa parecen tener mas posibilidades de responder a un tratamiento de recate, siendo estos los mayoritarios en el estudio <sup>126,129</sup>.

## EFFECTIVIDAD

Los resultados del estudio en cuanto a efectividad muestran unos resultados alentadores respecto a la bibliografía. Si tenemos en cuenta la respuesta virológica observamos que

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

el 28.10% de los pacientes suprimieron la carga viral plasmática del VIH hasta indetectable, valor que se encuentra dentro de lo detectado por los estudios observacionales publicados durante los últimos años sobre la eficacia del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes multitratados, donde este porcentaje oscila entre el 10 y el 30%<sup>81-86</sup>. En el estudio de Schooley et al, que estudia en concreto el tenofovir, el 11% obtuvo carga viral indetectable, valor por debajo del encontrado en este estudio, además se debe tener en cuenta que este estudio muestra la efectividad solamente en pacientes naive<sup>130</sup>.

La disminución global de la carga viral en el estudio es de 1.29 Log, que es bastante superior a lo establecido en conferencias de consenso recientes donde se ha admitido que una disminución de 0,5 Log de la CVP-VIH-1 a las 16 semanas de tratamiento podría ser aceptable como *end point* primario en tratamientos de rescate<sup>88</sup>. También esta reducción es superior a la del estudio de Schooley et al que la cifra en 0.56 Log<sup>130</sup>.

Otro estudio el de Deeks et al, para tenofovir encontró una disminución inferior a 1 log copias/ml, también inferior al encontrado por el estudio<sup>131</sup>.

Otro factor a considerar es el recuento de linfocitos CD4 al comienzo del tratamiento, siendo este un factor predictivo en la respuesta virológica<sup>126</sup>.

En el estudio el descenso de la carga viral se acompañó, en la mayoría de los casos, de un aumento de los CD4 que, en promedio, fue de 40.27 células/ mm<sup>3</sup>, sin embargo este resultado es algo inferior al descrito en la literatura que señala un aumento de 80 a 100 células en el primer año, siendo el aumento más brusco en las primeras 16 semanas.<sup>89-</sup>

<sup>90</sup>.

Sin embargo el resultado del estudio fue superior al de Schooley et al, donde el cambio medio en el número de células CD4 en el grupo con tenofovir DF fue de +11

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

células/mm<sup>3</sup><sup>100</sup>. Y similar al estudio de Squires et al donde el número de células CD4 presentó un incremento de +40.5 células /mm<sup>3</sup> a las 48 semanas de tratamiento<sup>132</sup>.

En cuanto a la respuesta clínica todos los pacientes, independientemente de CV/VIH detectable o no, experimentaron beneficio clínico con estabilización o regresión de patologías oportunistas, disminuyendo las necesidades de hospitalización y de la progresión a SIDA o muerte.

### SEGURIDAD

Respecto a la seguridad, hay que considerar que la detección de reacciones adversas tiene el inconveniente de que la población incluida en el estudio es reducida, por lo que las reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo, son difíciles de detectar.

En ficha técnica se describe que en aproximadamente un tercio de los pacientes cabe esperar que surjan reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Esta incidencia es similar a la informada en pacientes que reciben placebo en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estas reacciones suelen ser efectos gastrointestinales leves a moderados de manera similar a los registrados en el estudio.

Los resultados fueron similares también al del estudio 902 de tenofovir, donde destacaron como efectos adversos diarrea, náuseas, vómitos, astenia y dolor de cabeza<sup>128</sup>. Estos fueron encontrados en más de un 20% en el ensayo clínico considerado, un porcentaje algo mayor al encontrado en este estudio. También se encontró elevación de la creatinina, transaminasas, triglicéridos y amilasa, pero de manera menos prevalente que en el 902<sup>93</sup>.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Cabe destacar en el apartado de seguridad los dos casos detectados de síndrome de Fanconi, cuya relación con tenofovir ha sido causa de diversas publicaciones recientemente <sup>133-135</sup>.

Caso aparte en cuanto a eficacia y seguridad, pero digno de mención, supone el comunicado de la Agencia Europea del Medicamento de marzo de 2005 donde se cita que en varios estudios clínicos, en los que se administraron de forma conjunta didanosina y tenofovir DF, junto con un inhibidor de transcriptasa inversa análogo o no análogo, se observó falta de eficacia virológica y la aparición de resistencias cuando se administró esta combinación en pacientes adultos infectados por el virus VIH-1 con elevada carga viral basal y un bajo recuento de células CD<sup>4</sup>, que no habían recibido tratamiento previo antirretroviral (pacientes *naive*) <sup>136-138</sup>. En base a esto no se recomienda la administración concomitante de didanosina y tenofovir disoproxil fumarato, especialmente en pacientes con carga viral alta y recuento bajo de células CD4. Si esta combinación se considera estrictamente necesaria, los pacientes deben de ser vigilados cuidadosamente para evaluar la eficacia y la aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina.

En el estudio aparecen 13 pacientes en esta situación donde no se observó deterioro inmunológico importante, aunque sí tres casos de toxicidad que obligaron a la suspensión de la combinación DDI+TNF, dos casos de síndrome de Fanconi y uno de hiperamilasemia asintomática.

#### ADHERENCIA

En relación con la adherencia, tenofovir, en toma única supone una mejoría en la adherencia de los pacientes, aunque en el estudio queda reflejado discretamente con

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

solo un 21.13% de ligera mejoría. Este dato es importante si consideramos que los estudios realizados en España muestran que entre un 20 % y un 50 % de pacientes con TAR activo presentan una adherencia inadecuada al mismo <sup>139-141</sup>.

Entre los factores capaces de influir en la adherencia destacan los factores personales seguido de los interpersonales.

En general, las características sociodemográficas no son buenos predictores del nivel de adherencia de un individuo. Sin embargo, algunos estudios han relacionado la adherencia con la edad, el sexo, la raza, el nivel cultural y la situación económica <sup>143-150</sup>.

Otras características como disponer de domicilio fijo y soporte social han sido claramente relacionadas con una mejor adherencia <sup>143,151,152</sup>.

Los factores de carácter psicológico juegan un papel clave en el cumplimiento. La ansiedad, la depresión y el estrés dificultan la consecución de una adherencia adecuada <sup>143,144,153</sup>. Dada la elevada prevalencia de estas enfermedades en los pacientes con infección por el VIH es necesario considerar la intervención psicológica y psiquiátrica como parte importante de la asistencia habitual.

La adicción activa a drogas y/o alcohol también ha sido identificada como factor de riesgo relacionado con el mal cumplimiento <sup>153-158</sup>.

Por último, las actitudes y creencias de los pacientes respecto a la medicación, la enfermedad y el equipo asistencial son factores indiscutibles a la hora de aceptar el tratamiento propuesto y realizarlo de forma correcta <sup>159,160</sup>. La capacidad del paciente para entender la relación entre adherencia y resistencia a la medicación también ha mostrado predecir una mejor adherencia.

Por último en cuanto a la adherencia hay que considerar que tenofovir en toma única supone una mayor simplificación en el TARGA y en numerosos estudios se ha

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

demostrado que la adherencia al tratamiento antirretroviral disminuye cuando aumenta la complejidad del mismo <sup>161-163</sup>.

No obstante determinadas características del profesional sanitario son claramente facilitadoras de una adherencia correcta. El interés por el tema, la satisfacción profesional, el estilo de comunicación interactivo frente al directivo (no imponer u ordenar, sino sugerir e intercambiar opiniones), la actitud cordial (buscando la complicidad), la accesibilidad y evitar prejuicios, son actitudes que han demostrado ser eficaces para mejorar el cumplimiento y esto, evidentemente, es muy difícil de cuantificar y por tanto de medir.

**EFICIENCIA (COSTE-EFECTIVIDAD)**

En cuanto a la eficiencia del fármaco, es difícil llevar a cabo estudios farmacoeconómicos en SIDA debido a la complejidad del tratamiento y la patología, así como al gran número de factores que se pueden considerar a la hora de atribuir costes tanto directos como indirectos.

De los resultados se deriva que teniendo en cuenta los costes asociados al diagnóstico y tratamiento el régimen que incluye zidovudina es más económico a corto plazo que el que incluye tenofovir. El coste incremental de 14.765,86 euros en el periodo de un año ayuda a la hora de decidir el comienzo de tratamiento con un régimen u otro.

Si ampliamos el horizonte del estudio y se considera un incremento de costes por futuras apariciones de enfermedades oportunistas de nuevo es el régimen de zidovudina quién resulta más económico.

Sin embargo considerando costes asociados a la cronicidad del SIDA, en base a los mejores resultados de eficacia de tenofovir en los ensayos clínicos, los dos regímenes se equiparan económicamente.



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Hay que considerar que el conjunto de resultados presentado ha necesitado del establecimiento de varios supuestos de trabajo citados con anterioridad que pueden añadir incertidumbre al análisis. En principio habría que considerar que el análisis se basa en dos ensayos paralelos y no en un solo ensayo comparativo, por tanto, el diseño de los mismos y las diferencias en las características basales de los pacientes pueden influir en los diferentes resultados de eficacia. En este apartado también habría que citar que el coste obtenido del estudio de Mompó corresponde a un periodo en el que solo se aplicaba mono y biterapia, y que el coste en la actualidad posiblemente será mayor. También en los costes asociados a la cronicidad del SIDA se asume que la eficacia del TARGA es la misma que en las 48 semanas iniciales de los ensayos considerados. No obstante también hay que considerar que en estos supuesto el sesgo es común para ambas opciones de comparación<sup>107</sup>.

Por otro lado no se ha valorado el coste que supondría los efectos adversos en el régimen de tenofovir (6% en el estudio 903) frente a zidovudina (4.5% en el estudio 006 y 12.9% en el estudio de Gregory K et al). Debido a los valores similares de los ensayos clínicos considerados (903 y 006) es difícil establecer un coste añadido que se derive de estos a una u otra opción. Sin embargo el resultado sería sustancialmente más favorable para tenofovir si lo comparamos con el estudio de Gregory K et al, lo que supondría un menor coste derivado de los efectos adversos para este régimen.<sup>111-113</sup>

Es necesaria la realización de estudios comparativos directos de ambas estrategias, así como la evaluación de otros indicadores de efectividad como la supervivencia o la calidad de vida (menor número de reacciones adversas) para optar por una opción u otra.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Aunque es difícil establecer un límite temporal preciso para definir que régimen terapéutico debe considerarse más coste efectivo, es necesario reflexionar sobre la utilización inicial del régimen que contiene tenofovir, inicialmente más costoso pero más económico a largo plazo.

Basándose en todo lo expuesto anteriormente y teniendo en cuenta las limitaciones del estudio podemos deducir que tenofovir supone un nuevo antirretroviral de alta efectividad en nuestro hospital, con un perfil de seguridad óptimo si lo comparamos con lo registrado en la literatura científica. Su administración en un solo comprimido diario provoca una mejoría en la adherencia al tratamiento, aunque no se deben de dejar de lado todas las técnicas encaminadas a optimizar esta, ya que tienen una especial importancia en la efectividad final del fármaco.

La eficiencia del mismo debe ser considerada con mas cautela en vista de los resultados, presuponiendo una buena relación coste-efectividad del fármaco en tratamientos a largo plazo.

## **VI. CONCLUSIÓN**

- En el SIDA, el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha originado un aumento considerable de los gastos farmacéuticos; no obstante se ha conseguido reducir la progresión de la enfermedad, con mejoría de la calidad de vida de los pacientes y descenso de los costes indirectos hospitalarios. Estos datos han sido corroborados por este estudio en nuestro hospital.
- El tenofovir, un análogo nucleotídico inhibidor de la transcriptasa inversa y nueva arma terapéutica en el SIDA, ha sido el tercer medicamento más facturado en el Hospital General Juan Ramón Jiménez de Huelva (HGJRJ), con un gasto farmacéutico que alcanzó los 492.875,76 euros durante el año 2004.
- Tenofovir se utiliza en el HGJRJ en pacientes multitratados, sobre todo en aquellos que siguen terapia con estavudina o abacavir y presentan toxicidad que recomienda el cambio de tratamiento.
- En el 28,10% de los pacientes que sigue tratamiento con tenofovir la carga plasmática viral del VIH se hizo indetectable al año de tratamiento, indicando una óptima efectividad de este fármaco en la terapéutica TARGA que se lleva a cabo en el HGJRJ.
- En cuanto a la seguridad, se detectaron tres casos de síndrome de Fanconi, en los que se estableció la relación de causalidad con el fármaco. Estos hallazgos implicarían la necesidad de controlar la función renal de los pacientes en tratamiento con tenofovir y ser cautos en su utilización en pacientes con función renal alterada. Actualmente este dato no figura en ficha técnica del medicamento.

- Tenofovir, con una única administración diaria, coadyuva a mantener la adherencia al tratamiento, hecho constatado en nuestro estudio.
- La eficiencia de tenofovir en el HGJRJ es óptima en pacientes multitratados; la relación coste-efectividad es similar a la encontrada en la bibliografía; no obstante en pacientes naive, en el estudio coste-eficacia frente a zidovudina, existen diferencias según que la duración del tratamiento sea de uno o tres años.

## **VI. ANEXOS**

## ANEXO I

### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS:

NOMBRE:		
NHC:	SEXO: V / M	EDAD:

VÍA DE TRANSMISIÓN: 1.HOMOSEXUAL                      2.HETEROSEXUAL                      3.ADVP  
4.TRANSFUSIÓN (HEMOFILIA...)                      5.MATERO-INFANTIL

### TAR PREVIO A TENOFOVIR

REGIMEN	TARGA SI/NO	FECHA INICIO CD4 CV	FECHA FIN CD4 CV

TIEMPO DE TAR:

TIEMPO DE TARGA:

Nº DE TARGAS:

TIPO: IP + 2 AN:

2IP + 2AN:

NN + 2AN:

OTROS:

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

**FECHA DE INICIO CON TENOFOVIR:**

**MOTIVOS DE INICIO CON TENOFOVIR:**

1. FRACASO VIROLÓGICO: AUMENTO DE CV, DISMINUCIÓN CD4...
2. INTENSIFICACIÓN: ADICIÓN DE TNF:
3. TOXICIDAD: EFECTOS 2º DE OTRA MEDICACIÓN: *(Especificar fármaco responsable)*
4. INICIO DE TRATAMIENTO (PACIENTES NAIVE)

**ESTADIO CLÍNICO AL COMIENZO CON TENOFOVIR:**

**REGIMEN TERAPEUTICO EMPLEADO CON TENOFOVIR: (FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL ESQUEMA)**

IP + 2 AN:

2IP + 2AN:

NN + 2AN:

3AN:

4AN:

OTROS:

**RESPUESTA CLÍNICA DESDE EL COMIENZO CON TNF**

MES	0	3	6	9	12	15	18	21	24
CD4									
CV									
Infección Oportun									
Neoplasia relacionada									

**RESUMEN:** VARIACIÓN GLOBAL DE CD4 (1AÑO):  
VARIACIÓN A CV INDETECTABLE (1AÑO): SI / NO (DISM:.....)  
Nº DE ENFERMEDADES OPORTUNISTAS (1AÑO):  
Nº DE NEOPLASIAS RELACIONADAS (1AÑO):



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

**ADHERENCIA**

GRADO DE ADHERENCIA CON EL QUE PARTE EL PACIENTE (FARMACIA):

BUEN CUMPLIDOR (Adherencia  $\geq$  90%)

MAL CUMPLIDOR (Adherencia  $<$  90%)

MES	1	3	6	9	12	15	18	21	24
Cuestionario									
Asisten. A citas									
Recuent Medic.									

**Factores personales y psicosociales**

No comprende el régimen (dosis/adm)

Nivel cultural bajo

Motivación nula

Stress

Abuso de alcohol o drogas

Enfermedad psiquiátrica

**Factores interpersonales**

Vida organizada...

**Factores del Sistema de Salud**

Falta soporte social y/o psiquiátrico

Le es difícil venir al hospital (lejanía, trabajo...)

**Relacionados con la medicación**

Toxicidad

Requerimientos complejos

Requerimientos de comida

Medicación de especial almacenaje

**CONCLUSIÓN (Qué supone TNF en los problemas relacionados con la adherencia)**

1. PACIENTE BUEN CUMPLIDOR DURANTE TODO EL TARGA (ANTES Y DESPUES DE TENOFOVIR)
2. NOTABLE MEJORÍA DE ADHERENCIA CON TENOFOVIR
3. LIGERA MEJORÍA CON TENOFOVIR, PERO MALA ADHERENCIA BASAL DEL PACIENTE
4. MAL CUMPLIDOR EN GENERAL, NO SUPONE MEJORÍA NINGUNA

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

**SEGURIDAD**

**Valores bioquímicos**

MES	1	3	6	9	12	15	18	21	24
HB									
Cr (mg/ml)									
Fosforo (mg/ml)									
TG									
AST									
ALT									
BILIRR									
AMILASA									
Glucosa									

**Síntomas**

MES	1	3	6	9	12	15	18	21	24
Nauseas									
Vómitos									
Diarrea									
Astenia									
Reacc Alérgica									
Neutropenia									
Dolor de cabeza									
Pancreatitis									
Bronquitis									
Neumonía									
Acidosis láctica									

**OTROS**

## ANEXO II

### Criterios Comunes de toxicidad oficiales de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) versión 2.0 de 1998.

#### VALORES HEMATOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS

##### 1. Hemoglobina (Hb)

GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
RN	>LIN – 10 g/dl	8- < 10 g/dl	6.5 - < 8 g/dl	< 6.5 g/dl

##### 2. Neutrófilos

GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
RN	$\geq 1.5 - < 2 \times 10^9 /L$	$\geq 1 - < 1.5 \times 10^9 /L$	$\geq 0.5 - < 1 \times 10^9 /L$	$< 0.5 \times 10^9 /L$

##### 3. CPK (Creatin fosfoquinasa)

GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
RN	>LSN – 2.5 x LSN	>2.5 – 5 x LSN	>5 – 10 x LSN	> 10 x LSN

##### 4. Hipofosfatemia

GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
RN	>LIN – 2.5 mg/dl	$\geq 2 - < 2.5$ mg/dl	$\geq 1 - < 2$ mg/dl	< 1 mg/dl

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

5. Hipertrigliceridemia

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
RN	>LSN – 2.5 x LSN	>2.5 – 5 x LSN	>5 – 10 x LSN	> 10 x LSN

6. SGOT (AST): Transaminasa glutámico-oxaloacética serica

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
RN	>LSN – 2.5 x LSN	>2.5 – 5 x LSN	>5 – 20 x LSN	> 20 x LSN

7. SGPT (ALT): Transaminasa glutámica pirúvica sérica

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
RN	>LSN – 2.5 x LSN	>2.5 – 5 x LSN	>5 – 20 x LSN	> 20 x LSN

8. Bilirrubina

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
RN	>LSN – 1.5 x LSN	>1.5 – 3 x LSN	>3 – 10 x LSN	> 10 x LSN

9. Amilasas

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
RN	>LSN – 1.5 x LSN	>1.5 – 2 x LSN	>2 – 5 x LSN	> 5 x LSN

10. Hiperglicemia

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
RN	>LSN – 160 mg/dl	>160 – 250 mg/dl	>250 – 500 mg/dl	> 500 mg/dl

SINTOMAS

1. Nauseas

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
No	Puede comer	Disminución significativa de la ingesta oral	Ingesta oral no significativa, requiere líquidos intravenosos	-

2. Vómitos

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
Ninguno	1 episodio en 24h respecto a antes de tratamiento	2-5 episodio en 24h respecto a antes de tratamiento	≥6 episodio en 24h respecto a antes de tratamiento: o necesidad de líquidos intravenosos	Requiere nutrición parenteral o consecuencias fisiológicas que requieren cuidado intensivo: colapso hemodinámico

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

3. Diarrea

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
No	Aumento de  < 4  deposiciones  /día respecto  al basal	Aumento de 4-6  deposiciones/dí  a o  deposiciones  nocturnas	Aumento de $\geq 7$  deposiciones/día o  incontinencia; o  soporte parenteral  por deshidratación	Consecuencias  fisiológicas que  requieren cuidado  intensivo: colapso  hemodinámico

4. Fatiga (letargia, malestar, astenia)

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
No	Fatiga superior a  la basal sin alterar  las actividades  normales	Causando dificultad  para llevar a cabo  determinadas  actividades	Perdida de la  capacidad para  llevar a cabo  determinadas  actividades	Confinado en  la cama o  discapacitado

5. Reacción alérgica / hipersensibilidad (incluyendo fiebre farmacológica)

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
No	Rash  transitorio,  fiebre  farmacológica  <38°C	Urticaria, fiebre  farmacológica  <38°C, y/o  broncospasmo  asintomático	Broncospasmo  asintomático que  requiera medicación  parenteral, con o sin  urticaria.	Anafilaxia

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

6. Cefalea

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
No	Dolor leve que no interfiere con la función	Dolor moderado: interfieren con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Dolor severo: interfiere de forma severa con las actividades de la vida diaria	Incapacitante

7. Pancreatitis

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
No	-	-	Dolor abdominal con incremento de las enzimas pancreáticas	Shock complicado (insuficiencia circulatoria aguda)

8. Neumonitis / infiltrados pulmonares

<b>GRADO 0</b>	<b>GRADO 1</b>	<b>GRADO 2</b>	<b>GRADO 3</b>	<b>GRADO 4</b>
No	Cambios radiológicos pero asintomático o con síntomas que no requieren corticoides	Cambios radiológicos, requiere corticoides o diuréticos.	Cambios radiológicos y requiere oxígeno	Cambios radiológicos y requiere ventilación asistida

**RN** Rango normal

**LIN** Límite inferior de la normalidad

**LSN** Límite superior de la normalidad

## **ANEXO III**

# **Informe del Comité Local de Ensayos Clínicos de la provincia de Huelva**



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**

*SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).*

---

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Rosales, S. Salgado, A. Historia del sida : crónica de la enfermedad del siglo XXI. Barcelona : Ediciones de la Tempestad, 1994; p.65-83,143-4,200-10.
2. Gao F, Bailes E, Robertson DL. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*, *Nature* 1999;397:436-41
3. Krause RM. Introduction to infectious diseases: stemming the tide. In: Krause RM, ed. *Emerging infections*. New York: Academic Press, 1998:1-22.
4. Grmek, M. Historia del SIDA.- 2a ed.- México: Siglo XXI, 1992:50-52.
5. Cronología de una epidemia. Disponible en:  
<<http://www.jornada.unam.mx/2001/dic01/011206/ls-cronologia.html> >  
(Consultado el 23 de febrero de 2003)
6. León Espinosa, M.T., Castillo Sánchez, M.D., Cobo Martínez, F., Muñoz Parra, F., Ceballos Atienza, R. Epidemiología: mecanismos de transmisión del VIH. Medidas preventivas. En: Aspectos clínicos y microbiológicos de la infección por el VIH. Nuevos avances en el tratamiento del sida. Formación Alcalá, Jaén 2001; 29-59.
7. J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró, J. Mallolas. Guía práctica del SIDA; clínica, diagnóstico y tratamiento. Masson 10ª edición. 2005: 50-55.
8. Schoenbaum EE, Hartel D, Selwyn PA, Klein RS, Davenny K, Rogers M, Feiner C, Friedland G. Risk factors for human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users. *N Engl J Med*. 1989;321(13):874-79.

9. Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, Biggar RJ, Andes WA, White GC 2nd, Drummond JE, Vaidya K, Mann DL, Eyster ME. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N England J Med* 1989; 321(17):1232-34.
10. Petersen, L.R., Simonds, R.J., Koistinen, J. *HIV transmission through blood, tissues and organ. AIDS* 1993; 7(Supl. 1): S99-S107.
11. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, Schmitt JM, Carey K, Koziol DE, Lane HC, Fedio J, Saah AJ. Risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. *Ann Intern Med* 1990; 113: 740-46.
12. Darrow WW, Echenberg DF, Jaffe HW. Risk factors for human immunodeficiency virus (HIV) infections in homosexual men. *Am J Public Health* 1987; 77(4):479-83.
13. Newell M, Peckham C. Risk factors for vertical transmission of HIV-1 and early markers of HIV-1 infection in children. *AIDS* 1993; 7(suppl 1): S91-S97.
14. European Collaborative Study. Risk factors for mother to child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992; 339:1007-12.
15. Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Nugeyre MT, Rey F, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *Science* 1983; 225:63-66
16. Popovic M, Sarngadharan, M.G., Read, E. Isolation and continuous production of cytopathic retrovirus from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 225:497-500

17. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 1993; 57(1): 183-89.
18. Pantaleo G, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Ann Rev Immunol* 1995; 13:487-512.
19. Dalglish AG Beverly, P.C.L., Clapham, P.R., Crawford, D.H., Greaves, M.F. and Weiss, R.A. The CD4 antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retroviruses. *Nature* 1984; 31: 763–766
20. Klatzmann D, Champagne, E., Chamaret, S., Gruest, J., Guetard, P., Hercend, T., Gluckman, J.-C. and Montagnier, L. T-lymphocyte T4 molecule behaves as a receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984; 31:767-768.
21. Bleuel CC, Fuhlbrigge, R. C., Casasnovas, J. M., Aiuti, A. & Springer, T. A. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/Fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1997; 38: 829-833.
22. Bartz SL. Inhibition of human immunodeficiency virus replication by nonimmunosuppressive analogs of cyclosporin a. *Proc Natl Acad Sci* 1995;77:314-20.
23. Mc Cune JM. Viral latency in HIV disease. *Cell* 1995; 82(2): 183-88.
24. Alca-mí J. Absolute dependence on kB responsive elements for initiation and that-mediated amplification of HIV transcription in blood CD4 T lymphocytes. *EMBO J* 1996; 14: 142-52.
25. Baeuerle PA, Baltimore D. NF-kB: ten years after. *Cell* 1996; 87: 13-20.
26. Zubia I, Arrillaga A, Menoyo C, Zulaika D. Aspectos actuales de la infección VIH. Informando sobre el sida. *JANO* 1999; 57 (1321): 68-71.

27. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, *et al.* Acute AIDS Retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985; 1:537-40.
28. Poli G, Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1):S224-29.
29. Fauci AS. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. *Science* 1993; 262: 1011-18.
30. CDC. Classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR* 1986; 35: 152-55.
31. CDC. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36(suppl 1): 1-15.
32. Anónimo. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: 1-19.
33. Catálogo de especialidades farmacéuticas 2004. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos.
34. Base de datos MICROMEDEX. Disponible en <<http://www.micromedex.com>> (Consultada 19 de mayo de 2003)
35. Domingo Solans E, López Galíndez D, coordinadores. Resistencia a los fármacos antirretrovirales. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
36. García B. Cumplimiento del tratamiento antirretroviral: Tendón de Aquiles de la nueva terapia de combinación. *Noticias Farmacoterapéuticas* 1997; 18:1-4.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

37. Knobel H, Serrano C, Hernandez P, Pavesi M, Diez A. Aceptación, cumplimiento y tolerancia del tratamiento antirretroviral . Prevention of HIV infection in developing countries. *Lancet* 1996;348:1071-1074.
38. Williams A, Friedland G. Adherence, Compliance, and HAART. *AIDS Clin Care* 1997; 9(7): 51-4.
39. Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Documento emitido por el Grupo de Estudio de SIDA de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Publicación: Madrid : Centro de Publicaciones, Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999
40. Chesney MA. New antiretroviral Therapies: Adherence Challenges and Strategies. *HIV Newslines* 1998; 3: 65-66.
41. Guay L et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
42. Disponible en: < <http://www.unaids.org> > (Consultado 13 de julio de 2003)
43. Doris d'Cruz-Grote. Prevention of HIV infection in developing countries. *Lancet* 1996;348:1071-1074.
44. Croates TJ, Aggleton P, Gutzwiller F, et al. HIV prevention in developed countries. *Lancet* 1996; 348: 1143-1148.
45. Mertens TE, Burton A. Estimates and trends of the HIV/AIDS epidemic. *AIDS* 1996; 10 (suppl A):S221-S228.

46. World Health Organization. Global situation of the HIV/AIDS pandemic. *Wkly Epidemiol Rec* 1996;71:361-364.
47. Quinn TC. Global burden of the HIV pandemic. *Lancet* 1996;348:99-106
48. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS surveillance in Europe. First-fourth Quarterly reports 1996.
49. Barin F, Lahbabi Y, Buzelay L, et al. Diversity of antibody binding to V3 peptides representing consensus sequence of HIV type 1 genotypes A to E: an approach for HIV type 1 serological subtyping. *AIDS Res Hum Retrovirus* 1996;12:1279-1289.
50. Osmanov S, Belsey EM, Heyward W. HIV-1 variation in WHO sponsored vaccine evaluation sites: genetic screening, sequence analysis and preliminary biological characterization of selected viral strains. *AIDS Res Hum Retrovirus* 1994; 10:1325-1341.
51. Piot P, Laga M. Epidemiology of AIDS in the developing world. In: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D (eds.). Textbook of AIDS medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:109-132.
52. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Informe semestral nº 1 año 2001. Balance de la epidemia a 30 de junio de 2001. URL disponible en: <http://193.146.50.130/sida/sida.htm> (Consultado el 25 de agosto de 2003)
53. Paul S, Gilbert HM, Ziecheck W, Jacobs J, Sepkowitz KA. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *AIDS*.1999; 13: 415-18.



54. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren JA, González J, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2004. Documentos de Consenso de GESIDA. 2004.
55. DHHS Panel on Clinical Practices for the treatment of HIV infection: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 2002. URL disponible en: AIDSinfo - HIV / AIDS Information.
56. Grupo Igia y colaboradores "Contextos, sujetos y drogas: un manual sobre drogodependencias" Barcelona: Pla d'Acció sobre Drogues de Barcelona : Fundació de Ayuda contra la Drogadicció, 2000.
57. Guidelines for the Management of Health-Care Worker Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. 1998. Disponible en: <<http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/00052722.htm>> (Consultado el 18 de septiembre de 2003)
58. Dohn MN, Baughman RP, Vigdorth EM, Frame DL. Equal survival rates for first, second, and third episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Arch Intern Med* 1992; 152 (12): 2465-70.
59. Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD.. Inhaled or intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1990; 113(3): 195-202.
60. Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette S, Safrin S, Frame P et al. Comparison of atovaquone (566C80) with TMX to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993; 328: 1521-27.

61. Medina I, Mills J, Leoung G, Hopewell PC, Lee B, Modin G, Benowitz N, Wofsy CB. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A controlled trial of TMX vs Trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med* 1990; 323: 776-82.
62. Noskin Ga, Murphy RL, Black JR, Phair JP. Salvage therapy with clindamycin/primaquine for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994; 14: 183-88.
63. López-Aldeguer J, Moreno S, Laguna F, Berenguer J. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional Sobre el sida. Junio 2000
64. Martos A, Podzamczar D, Martinez-Lacasa J, Rufi G, Santin M, Gudiol F. Steroids do not enhance the risk of developing tuberculosis or other AIDS-related diseases in HIV-infected patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 1995; 9(9): 1037-41.
65. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs pyrimethamine-sulfadiazina as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22(2): 268-75.
66. De Lalla F, Pellizzer G, Vaglia A, Manfrin V, Franzetti M, Fabris P, Stecca C. Amphotericin B as a primary therapy for cryptococcosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21(5): 1352-53.

67. Hardy WD. Foscarnet treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *Am J Med* 1992 ; 92(Suppl 2A): 30S-5S.
68. Pape JW, Verdier RI, Johnson WD. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infection in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1989; 320: 1044-47.
69. Miró JM, Buira E, Mallolas J. Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el VIH. *Med Clin (Barc)*. 1994; 102:566-570.
70. Ayuso JL. Use of psychotropic drugs in patients with HIV infection. *Drugs* 1994;5:605-14.
71. FDA approves viread for hiv-1 infection. Disponible en: <<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2001/ANS01111.html> > (Consultado 05 de mayo de 2003)
72. VIREAD<sup>®</sup> (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets. Disponible en: <<http://www.viread.com/pi.pdf> > (Consultado 07 de mayo de 2003)
73. Ficha técnica de la especialidad farmacéutica VIREAD<sup>®</sup> (Revisión del 3 de febrero del 2003)
74. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:2733-9.
75. Miller MD, Margot NA, Lu B. Effect of baseline nucleoside-associated resistance on response to tenofovir DF (TDF) therapy: Integrated analyses of studies 902 and 907. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 43. February 24-28, 2002; Seattle.

76. Situación de la epidemia de SIDA: diciembre de 2003. ONUSIDA/OMS – 2003
77. Bozzette SA, Joyce G, Mccaffrey DF. Expenditures for the care of HIV-infected patients in the era of highly antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001;344:817-23
78. Deeks SG, Hecht FM, Swansson M, Elbeikt T, Loftus R, Cohen PT, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999;13:F35-F43.
79. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reaction. *Ann Intern Med* 1999;131:81-7.
80. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, et al. Clinical Progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353: 863-8.
81. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, Gatell J, Van Lunzen J, Parkin JM, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2001;15:201-9.
82. Mocroft A, Lundgren JD, Phillips AD. Response to salvage therapy in patients exposed to all three classes of antiretrovirals: the EuroSIDA study. *Antiviral Ther* 2000;5(Suppl 2) (Abstract 4).
83. Mellors JW, Hammer S, Vaida F. A randomized placebo-controlled trial of saquinavir soft gel (SQV), indinavir (IDV) or nelfinavir (NFV) in combination with amprenavir (APV), abacavir (ABC), efavirenz (EFZ), and adefovir (ADV) in patients with protease inhibitor (PI) failure. *Antiviral Ther* 2000;5(Suppl 2) (Abstract 21).

84. Montaner JG, Harrigan PR, Jahnke N, Raboud J, Castillo E, Hogg RS, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS* 2001;15:61-9.
85. Albrecht M, Katzenstein D, Bosch R, Liou SH, Hammer S. ACTG364-Nelfinavir (NFV) and/or Efavirenz (EFV) in combination with new NRTIs in nucleoside experienced subjects: weeks 48 ultrasensitive HIV RNA results. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 (Abstract 531).
86. Gulick RM, Smeaton L, D'Aquila RT, Eron JJ, Currier JS, Degruittola V. Indinavir (IDV); nevirapine (NVP), Stavudine (d4T) and Lamivudine (3TC) for amprenavir (APV) experienced subjects-ACTG 373. San Francisco, 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 (Abstract 175).
87. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002;16:201-7.
88. Mascolini M. FDA antiviral Panel on January 11 endorses 16-Week viral endpoints for HIV salvage studies and FDA sends additional messages 1-12. 2001. Disponible en: <<http://www.natap.org/9/1.htm>> (Consultado el 03 de marzo de 2004)
89. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. *Lancet* 1998; 351: 723-34.
90. Chaisson R, Keruly J, Moore R. Immunologic response to HAART by duration of viral suppression and continuity of antiretroviral therapy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001. Abstract 429.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

91. Comité de expertos: International drug monitoring: The role of national centres. Tech Rec Ser N° 498. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1972
92. Squires K, Pozniak AL, Pierone G Jr, Steinhart CR, Berger D, Bellos NC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003 Sep 2;139(5 Pt 1):313-20
93. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS.* 2002 Jun 14;16(9):1257-63.
94. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981, 30:239- 45.
95. Abellan J, Garrote M, Pulido F. Evaluation of adherence to a triple antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *Eur J Intern Med* 1999;10:202-5.
96. Abriola K, Mc Nabb JC, Ross J. Adherence to HAART by MEMS predicts virologic outcome in minority/IDVU clinic population. XIII International AIDS [TuOrB416] 2000.
97. Arnsten J, Demas P, Gourevitch M. Adherence and viral load in HIV. Infected drug users: comparison of self-report and medication event monitors (MEMS). Actas de la 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000; comunicación 69, p. 88.
98. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000;14:357-66.

99. Knobel H, Carmona A, López JL, Gimeno JL, Saballs P, González A, et al. Adherence to very active antiretroviral treatment: impact of individualized assessment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:78-81.
100. Puigventós f, Riera M, Delibes C, Penaranda M, De la Fuente L, Boronat A. Estudios de adherencia a los fármacos antirretrovirales. una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2002;119(4):130-7.
101. Eric S. Daar, MD, Calvin Cohen, MD, Robert Remien, PhD, Renslow Sherer, MD, Kimberly. Improving adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 2003 13(2):81-90.
102. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. November, 2003. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. (Consultado el 05 de abril de 2004)
103. Rietmeijer CA, Davidson AJ, Foster CT, Cohn DL. Cost of care for patients with human immunodeficiency virus infection: patterns of utilization and charges in a public health care system. *Arch Intern Med* 1993;153:219-25.
104. Gattell, JM. La infección VIH: ¿erradicarla o controlarla? *Med Clin (Barc)* 1999;113:741-42.
105. Rovira J, López G, Roman A, Santín M, Badia X. Els costos de l'assistència sanitària als malalts infectats per VIH i la Sida: una aproximació empírica. *Salut Catalunya* 1992; 6:139-44.
106. Santín M, Rovira J. Capdevila O, Podzamczar D, Corbella X, Gudiol F. Estimación de los costes de asistencia sanitaria a los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital universitario de Cataluña. *Rev Clin Esp* 1998;7:429-32.

107. Mompó C. La utilización de recursos sanitarios en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: creación de una base de datos y obtención de resultados de costes. *Gac Sanit.* 2000 Ene-Feb;14(1):39-47.
108. National Prospective Monitoring System on the use, cost and outcome of HIV service provision in English hospitals. Dpt. of Epidemiology and Public Health. Imperial College School of Medicine at St. Mary's. London; 1996.
109. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) public dataset: release PO4. Springfield, Va.:National Technical Information Service, 1995 (electronic dataser).
110. Ridao M, Peiró S. Introducción a la evaluación económica. Instituto Valenciano de Estudios para Salud Pública 1996; 1:7
111. Staszewski S, Gallant J, Pozniak A, Suleiman JM, DeJesus E, Koenig E, Coleman S, Lu B, Cheng AK, Coakley DF; The 903 Study Team. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy (ART): 48-week interim results. *Int Conf AIDS.* 2002 Jul 7-12;14:abstract no. LbOr17.  
[http://www.gilead.com/wt/sec/pr\\_1025909645](http://www.gilead.com/wt/sec/pr_1025909645) (Consultado el 01 de mayo de 2004)
112. Staszewski S, Morales Ramirez J, Tashima K, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, Stryker R, Johnson P, Labriola D, Farina D, Manion D, Ruiz N. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1865-73.



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

113. Gregory K, Robbins M.D. et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349(24): 2293-303.
114. Calculadora de NNTs disponible en: <http://www.healthcare.ubc.ca/calc/clinsig.html>. (Consultado el 05 de mayo de 2004)
115. Pachón J, Pujol E, Rivero A, Chacón JA, Aguado C, Alejo A et al. La infección por el VIH: Guía Práctica. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. 1ªEdición 2000:77-82.
116. Velasco M. Economic impact of HIV protease inhibitor therapy in the global use of health-care resources. *HIV Med.* 2000;1(4):246-51.
117. The Harmonisation by Consensus of the Methodology for Economic Evaluation of Health Care Technologies in the European Union. HARMET. Centre for Health Economics 1998. *BIOMEDI Project BMH1-CT94-1252*
118. Olsen JA. On what basis should health be discounted?. *J Health Econ.* 1993 Apr;12(1):39-53.
119. Parsonage M, Neuberger H. Discounting and health benefits. *J Health Econ.* 1992 Apr;1(1):71-6.
120. Hillman AL, Kim MS. Economic decision making in healthcare. A standard approach to discounting health outcomes. *Pharmacoeconomics.* 1995 Mar; 7(3): 198-205.
121. Guía de evaluación económica en el sector sanitario. Informe OSTEBA. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. 2001.
122. Lipscomb J, Weinstein MC, Torrance GW. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996; 214-246.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

123. Rietmeijer CA, Davidson AJ, Foster CT, Cohn DL. Cost of care for patients with human immunodeficiency virus infection: patterns of utilization and charges in a public health care system. *Arch Intern Med* 1993;153:219-25.
124. Antoñanzas F, Juárez C., Antón F. Análisis farmacoeconómico de efavirenz (Sustiva®). *Revista española de Farmacoeconomía*. 2000;1:41-47
125. Mellors JW et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997;126(12):946-54.
126. Riera M, Ribasa MA, Pérez MJ, Mallolas J, Portilla J, Viciano P. Aproximación al tratamiento del paciente en situación de mult fracasado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(2): 58-67
127. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell counts in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002;16:201-7.
128. Mascolini M. FDA antiviral Panel on January 11 endorses 16-Week viral endpoints for HIV salvage studies and FDA sends additional messages 1-12. 2001. Disponible en: <http://www.natap.org/9\1.htm>.
129. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, Gatell J, Van Lunzen J, Parkin JM, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2001;15:201-9.
130. Schooley R, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of antiretroviral experienced patients: a double blind, placebo controlled study (presentation 692). Presented at the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Canada, September 17-20, 2000.

131. Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS. The safety and efficacy of PMPA prodrug monotherapy. preliminary results of a phase I/II dose escalation study. Chicago, 5<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 1998.
132. Squires K, Pozniak AL, Pierone G Jr, Steinhart CR, Berger D, Bellos NC, et al. Tenofovir DF: A 48 week final analysis from a phase III randomized, double blind, placebo-controlled study in antiretroviral experienced patients (study 907) (Poster 413-w). Presented at the 9<sup>th</sup> Conferenced on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) Seattle, February 24-28, 2000.
133. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougnot B, Girard PM, Ronco P, Rossert J. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis.* 2002 Dec;40(6):1331-3.
134. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martinez F, Molina JM. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis.* 2003 Apr 15;36(8):1070-3.
135. Gaspar G, Monereo A, Garcia-Reyne A, de Guzman M. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with tenofovir: a call for caution. *AIDS.* 2004 Jan 23;18(2):351-2.
136. Podzamczer D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, Knobel H, Polo C, Iñiguez D, Ruiz I. Early virologic failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antiviral Therapy* 2005;10: 171-77.
137. Moyle G, Maitland D, Hand J, Mandalia S, Nelson M, Gazzard B. Early virological failure in persons with viral loads > 100000cps/ml and CD4 counts <

200/mm<sup>3</sup> receiving didanosine/tenofovir/efavirenz as initial therapy: 12 week results from a randomized comparative trial [poster]. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2004 October 30-November 2; Washington, DC, USA. Poster H-566.

138. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Fumarola T, Gatell JM. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005;19(2): 213-215.
139. Escobar I, Campo M, Martín J, Fernández-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37:775-781.
140. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, Kindelan JM, Carmona A, Juega J, Ocampo A. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16(4):605-13.
141. Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón MR. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:491-497.
142. Codina C, Tuset M, Delgado O, García B. (Grupo VIH-SEFH). Evaluation of a pharmaceutical care program to improve the adherence to antiretroviral therapy. Barcelona, 2002. XIV International AIDS Conference (Abstract MoPeB3291).
143. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, et al. Sociodemographic and psychologic variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1763-1769.

144. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
145. Duran S, Spire B, Raffi F, et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001;2:38-45.
146. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P et al. Self-reported symptoms and medications side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:445-449.
147. Wilson TE, Barron Y, Cohen M, et al. Adherence to antiretroviral therapy and its association with sexual behavior in a national sample of women with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;34:529-534.
148. Escobar I, Campo M, Martín J, Fernández-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37:775-781.
149. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:47-58.
150. Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee SA, et al. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:82-92.
151. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, et al. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:386-395.

152. Metha S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997;11:1665-1670.
153. Catz SL, Kelly JA, Bogart LM, et al. Patterns, correlates, and barriers to medication adherence among persons prescribed new treatments for HIV disease. *Health Psychol* 2000;19:124–133.
154. Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, et al. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. *AIDS* 2000;14:151–155.
155. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, et al. The value of patient reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999;13:1099–107.
156. Aloisi MS, Arici C, Balzano R et al. Behavioral correlates of adherence to antirretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:S145-S148.
157. Bouhnik AD, Chesney M, Carrieri P et al. Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:S149-S153.
158. Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón MR et al. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:491-497.
159. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG Adherence Instrument. *AIDS Care* 2000;12:255–66.

160. Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, et al. Adherence to antiretroviral and *Pneumocystis* prophylaxis in HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998;18:117–25.
161. Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract* 1990;40:114-16.
162. Trotta MP, Ammassari A, Melzi S, Zaccarelli M, Ladisa N, Sighinolfi L et al. Treatment-related factors and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:S128-S131.
163. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, et al. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the HER study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:124–31.

## **VIII. RESUMEN**



**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

En 1981, se describió, por primera vez, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en varones jóvenes y homosexuales que padecían sarcoma de Kaposi y/o neumonía por *Pneumocystis carinii*. Desde entonces la enfermedad no ha parado de cobrarse víctimas.

En la actualidad aunque controlada, la enfermedad parece estar lejos de ser erradicada.

En el 2003, la epidemia del SIDA se cobró la vida de más de tres millones de personas en el mundo, y se estima que cinco millones se infectaron por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con lo que la cifra de personas que viven con el virus en todo el mundo se eleva a 40 millones<sup>76</sup>.

Los costes en recursos sanitarios destinados a los pacientes con SIDA han ido creciendo progresivamente durante las últimas dos décadas. En cuanto a las estrategias de tratamiento se ha pasado de la monoterapia a la terapia múltiple denominada tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), originando un aumento muy considerable de los costes. Al mismo tiempo se ha conseguido reducir notablemente la progresión de la enfermedad, lo que implica una disminución en ciertos tipos de costes, como los hospitalarios, y un aumento de la calidad de vida de los pacientes afectados.

Son ya numerosos los antirretrovirales comercializados en nuestro país para combatir el SIDA. Uno de los últimos es el tenofovir (VIREAD<sup>®</sup>) que constituye el único análogo nucleotídico comercializado hasta el momento en la terapia antirretroviral. Su administración en toma única, perfil de seguridad óptimo y sus escasas resistencias son algunas de las ventajas de este fármaco, que ha pasado a formar parte de la primera línea de tratamiento en la terapia frente al SIDA dentro del TARGA.

En el hospital Juan Ramón Jiménez tenofovir (VIREAD<sup>®</sup>) supuso una utilización de 36.750 unidades con un gasto farmacéutico de 385.432,62 euros durante el año 2003, un

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

743,68% más que en el año anterior. Estos datos lo sitúan en como el cuarto medicamento que más ha facturado en el hospital durante 2003. Una tendencia a la alta, ya que durante el año 2004 el gasto anual ha ascendido a 492.875,76 euros. Esta cifra nos muestra a priori la espectacular integración de tenofovir (VIREAD<sup>®</sup>) en el TARGA. Es por tanto interesante pensar que ventajas aporta tenofovir (VIREAD<sup>®</sup>) al TARGA y si estas son lo suficientemente eficientes para justificar su elevado coste. Este estudio de utilización de medicamentos pretende contestar a estas preguntas en la población de pacientes VIH tratados en el Hospital Juan Ramón Jiménez.

Se trata de un estudio observacional descriptivo de todos los pacientes VIH que iniciaron tratamiento con Tenofovir en el hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva y cumplían los criterios de inclusión del mismo, durante el periodo de un año con el fármaco, desde el 9/04/2002, fecha de comienzo de primer TARGA que incluye tenofovir en el hospital hasta el 09/04/2004. (2 años de reclutamiento de pacientes)

Se pretende medir la eficacia, seguridad, adherencia y eficiencia del tratamiento.

Se seleccionaron 154 pacientes (27.27% mujeres y 72.73% hombres) con una media de edad de 41.46 años. La vía de transmisión de SIDA fue mayoritariamente ADVP (72.73%), el tiempo medio de tratamiento antirretroviral (TAR) de 6.51 años, el tiempo medio de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) fue de 5.45 años y el número de esquemas recibidos fue de 3.38 de media, siendo mayoritario el esquema IP+2AN. El estadio clínico de los pacientes seleccionados fue mayoritariamente C3 (49.35%) y los motivos de inicio con tenofovir fur mayoritariamente por toxicidad de otros fármacos, sobre todo estavudina y abacavir.

Los esquemas que incluyeron tenofovir fueron en mayor número IP+2AN e IP+3AN.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

Para la evaluación de la respuesta se excluyeron 12 pacientes por no encontrar los datos necesarios para el estudio. La media basal de RNA VIH de los pacientes en log<sub>10</sub> copias/ml fue de 3.47 y los niveles de CD4 basales de los pacientes del estudio fue de 251 cel/mm<sup>3</sup>.

De los 142 pacientes considerados 99 disminuyeron la carga viral (69.72%) y 43 aumentaron su carga viral (30.28%). De los que disminuyeron 40 pacientes (28.16%) IC (22.21, 37.80) negativizaron la carga viral a indetectable (<50 copias/ml) al año de empezar con tenofovir. El descenso de la carga viral total fue de -1.29 log IC (-1.84, -0.73). Mínimo: -5.89, máximo: 5.05).

De los 142 pacientes 98 (69.01%) IC (60.71, 76.49) aumentaron los niveles de CD4 en el año de tratamiento con tenofovir y 44 (30.99%) IC (23.50, 39.28) disminuyeron los niveles de CD4. De forma general se obtuvo un aumento de CD4 de 40.27 cel/mm<sup>3</sup> de media IC (16.8, 63.7); mínimo= -435; máximo= 657.

Todos los pacientes con TAR efectiva en términos de CD4, independientemente de CV/VIH detectable o no, experimentaron beneficio clínico con estabilización o regresión de patologías oportunistas.

En cuanto a la seguridad las alteraciones de los parámetros de laboratorio más frecuentes fueron los de la amilasa, transaminasas y creatinina y los síntomas fueron sobre todo gastrointestinales (nauseas, vómitos y diarrea). Destacó en este aspecto 3 casos que se identificaron de síndrome de Fanconi.

En cuanto a la adherencia en un 55.63% de pacientes había buena adherencia antes y después de TNF, en 22.54% de pacientes con mala adherencia inicial y donde tenofovir no supuso mejoría, 21.13% de los pacientes se encontró ligera mejoría de la adherencia y 0.7% notable mejoría de adherencia con TNF.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---

En cuanto a la eficiencia, es difícil establecer un límite temporal preciso para definir que régimen terapéutico debe considerarse más coste efectivo, es necesario reflexionar sobre la utilización inicial del régimen que contiene tenofovir, inicialmente más costoso pero más económico a largo plazo.

En conclusión teniendo en cuenta las limitaciones del estudio podemos deducir que tenofovir supone un nuevo antirretroviral de alta efectividad en nuestro hospital, con un perfil de seguridad óptimo si lo comparamos con lo registrado en la literatura científica. Su administración en un solo comprimido diario coadyuva a mantener la adherencia al tratamiento. La eficiencia de tenofovir en el HGJRJ es óptima en pacientes multitratados; la relación coste-efectividad es similar a la encontrada en la bibliografía; no obstante en pacientes naive, en el estudio coste-eficacia frente a zidovudina, existen diferencias según que la duración del tratamiento sea de uno o tres años.

**Tesis doctoral: Luis Carlos Fernández Lisón**  
***SIDA, un problema por resolver: estudio de utilización y farmacoeconómico de***  
***Tenofovir en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).***

---