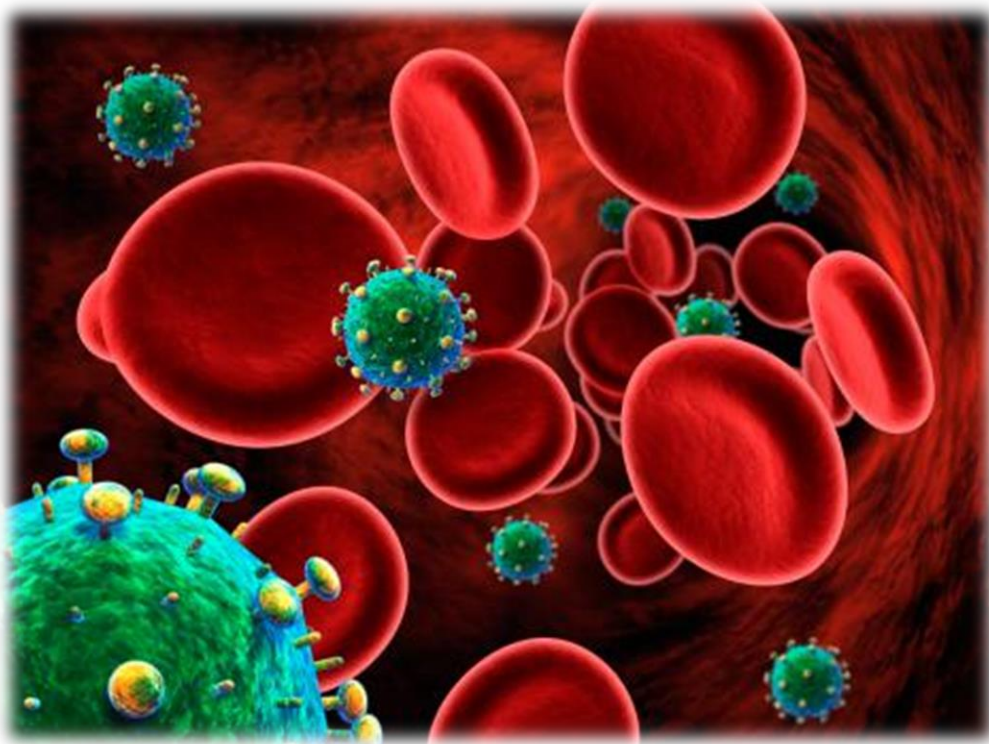




# ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LAS CAUSAS DE DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PRÁCTICA REAL DURANTE UNA DÉCADA.



Ana Villegas Rodríguez.

Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.



Universidad de Sevilla.

Facultad de Farmacia.

Trabajo Fin de Grado.

Grado en Farmacia.

**ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LAS CAUSAS DE DISCONTINUACIÓN DEL  
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PRÁCTICA REAL DURANTE UNA DÉCADA.**

Área de Prácticas Tuteladas.

Tipología de carácter experimental.

Tutor:

Ramón Alejandro Morillo Verdugo.

Alumna:

Ana Villegas Rodríguez.

Sevilla, Julio 2019.

## **RESUMEN**

En la actualidad el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo un problema de salud a nivel mundial. Cuando estamos infectado por el VIH, este se replica en nuestro organismo pudiendo generar la enfermedad, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) que propicia el desarrollo de enfermedades oportunistas que pueden provocar incluso la muerte.

Para evitar que se desarrolle la enfermedad, y por lo tanto que el virus siga replicándose de manera incontrolada en el organismo, disponemos de familias de fármacos que actúan inhibiendo la replicación del VIH reduciendo la morbilidad y mortalidad, evitando la transmisión de este, así como el deterioro del sistema inmunológico y las causas que este proceso conlleva.

El objetivo principal de nuestro trabajo es conocer cómo la variación de la farmacoterapia del tratamiento antirretroviral (TAR) supone un cambio en las causas de discontinuación del tratamiento durante los últimos diez años, evaluando en el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla (AGSSS) a los pacientes que hayan sufrido una discontinuación en su TAR.

Toda la información de los pacientes ha sido recopilada a través del registro de dispensación de la unidad de pacientes externos del Servicio de Farmacia Hospitalaria junto con la información de las historias clínicas.

A la vista de los resultados obtenidos concluimos que entre las principales causas de discontinuación del tratamiento encontramos la decisión clínica y los efectos adversos provocados por los fármacos antirretrovirales, pudiendo decir que estas han tomado ventaja durante toda la década, destacando que al comienzo de los TAR predominaba la discontinuación del tratamiento a causa de los efectos adversos y en los últimos años ha dominado la decisión del facultativo experto.

Los fármacos más implicados en la discontinuación del TAR son aquellos que pertenecen a la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN).

### **Palabras claves.**

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida), tratamiento antirretroviral (TAR), discontinuación del tratamiento.

## ÍNDICE:

ABREVIATURAS.....	5
1. INTRODUCCIÓN .....	7
1.1. EPIDEMIOLOGÍA .....	7
1.2. ORIGEN DEL VIH.....	8
1.3. ESTRUCTURA GENERAL DEL VIH-1 .....	10
1.4. CICLO DE VIDA DEL VIH .....	11
1.5. DIFERENCIA ENTRE INFECCIÓN POR VIH Y SIDA .....	14
1.6. TAR .....	14
1.6.1. ....	
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN).....	16
1.6.2. ....	
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN).....	17
1.6.3. ....	
Inhibidores de la integrasa (INI) .....	18
1.6.4. ....	
Inhibidores de la proteasa potenciados (IP/p) .....	19
1.6.5. ....	
Antagonistas de CCR5 .....	20
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	21
2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	21
2.1.1. ....	
Hipótesis de inclusión .....	21
2.1.2. ....	
Hipótesis nula .....	21
2.2. OBJETIVO GENERAL .....	21

2.3. OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	21
3. MATERIAL Y MÉTODO .....	22
3.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	22
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE ESTUDIO .....	22
3.2.1. ....	
Variables sociodemográficas.....	22
3.2.2. ....	
Variables clínicas.....	23
3.2.3. ....	
Variables farmacoterapéuticas .....	23
3.3. PROCEDIMIENTO DE REVISIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS. ....	23
3.3.1. ....	
Tamaño muestral .....	23
3.3.2. ....	
Selección de la muestra .....	23
3.3.3. ....	
Recogida de datos .....	24
3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	24
3.5. CUESTIONES ÉTICAS. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	25
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	25
5. CONCLUSIONES.....	30
6. BIBLIOGRAFÍA.....	31

## **ABREVIATURAS**

**TAR** Tratamiento antirretroviral.

**VIH** Virus de la inmunodeficiencia humana.

**CRFs** Formas recombinantes circulantes.

**Gp** Glicoproteínas.

**Sida** Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida.

**ITIAN** Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

**ITINN** Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

**IP/p** Inhibidores de la proteasa potenciados.

**INI** Inhibidores de la integrasa.

**CVP** Carga Viral Plasmática.

**ZDV** Zidovudina.

**ddL** Didanosina.

**d4T** Estavudina.

**3TC** Lamivudina.

**FTC** Emtricitabina.

**ABC** Abacavir.

**TAF** Tenofovir alafenamida.

**TDx** Tenofovir disoproxil.

**TDF** Tenofovir disoproxil fumarato.

**NVP** Nevirapina.

**EFV** Efavirenz.

**ETR** Etravirina.

**RPV** Rilpivirina.

**DOR** Doravirina.

**RTV** Ritonavir.

**COBI** Cobicistat.

**ATV** Atazanavir.

**DRV** Darunavir.

**LPV** Lopinavir.

**FPV** Fosamprenavir.

**SQV** Saquinavir.

**TPV** Tipranavir.

**RAL** Raltegravir.

**EVG** Elvitegravir.

**DTG** Dolutegravir.

**BIC** Bictegravir.

**MVC** Maraviroc.

**SNC** Sistema Nervioso Central

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El 5 de junio de 1981 comenzó de manera oficial el sida, tras notificarse cinco casos de neumonía en el boletín de los CDC (Centers of Disease Control) provocada por *Pneumocystis carinii* en California.

Montagnier en el año 1983, y en 1984 Robert Gallo aislaron un retrovirus que resultaba ser el causante del sida y se nombró virus de la inmunodeficiencia humana, VIH.

En 1986 por la zona de África occidental identificaron otro virus que era similar al anterior pero menos agresivo, esto dio lugar a la aparición de dos tipos de VIH, VIH-1 y VIH-2.

Tras los casos de neumonía, se comunicaron casos de sarcoma de Kaposi y lesiones herpéticas en pacientes que padecían el virus de la inmunodeficiencia humana, todos estos casos con un factor común, la homosexualidad, conforme avanzaba el tiempo aparecieron más casos y tendían a relacionarse además de con la homosexualidad con las transfusiones sanguíneas, hemoderivados y con drogadictos por vía parenteral.

AÑO	CASOS
1981	422
1985	22.996 en EE.UU 1.617 en Europa
1986	Epidemia mundial
1988	96.443 a nivel mundial
S.XX	Pandemia mundial

Figura 1. Casos por años descritos de infección por VIH.



Globalizando la situación podemos manifestar que la incidencia de nuevos casos disminuye, aunque la prevalencia permanece igual o incluso aumenta, es decir, el número de personas infectadas. Esto ocurre principalmente por dos razones:

- ❖ El número de casos por zona permanece igual o bien aumenta.
- ❖ Gracias al tratamiento antirretroviral que ha conseguido disminuir la mortalidad de los infectados. (1).

La expansión del VIH se debe a la caza y al consumo de carne de chimpancé esto era típico en la zona, comenzó en pequeños grupos de población hasta que se diseminó por todo el continente gracias a la transmisión sexual, malas prácticas sanitarias como el uso de material contaminado, alcanzando el mundo desarrollado. (2).

## **1.2. ORIGEN DEL VIH**

El VIH pertenece a la familia de los *lentivirus*, principalmente hay dos tipos: VIH-1 y VIH-2, estos son el resultado de los distintos saltos inter-especies de virus. (2).

VIH-1 es el causante del sida, y al que nos referimos generalmente como VIH. Un retrovirus citopático no transformante, los retrovirus son virus de ARN que tienen una enzima llamada transcriptasa inversa gracias a la cual son capaces de convertir el ARN en ADN e integrarlo en el genoma de la célula que estén infectando.

Dentro de los retrovirus el VIH es un *lentivirus*, estos son virus que infectan a células mononucleares-macrofágicas produciendo una replicación de bajo nivel y provocando enfermedades degenerativas tumorales o no tumorales de tipo neurológico, reumático y hematológico.

El VIH se ha adaptado a infectar linfocitos CD4 replicándose en ellos de forma agresiva lo que conlleva a una depresión del sistema inmunitario causada por la muerte de estos. (3).

Las cepas del VIH-1 se han clasificado en 4 grupos en base a la similitud genética:

❖ Grupo M o grupo principal → actualmente causa infección en más de 20 millones de individuos. Este grupo se divide en 9 subtipos:

- A
- B
- C
- D
- F
- G
- H
- I
- J
- K

Estos subtipos se dividen a su vez en cepas recombinantes, llamados CRFs (formas recombinantes circulantes), son productos de la recombinación de fragmentos genómicos de los 9 subtipos.

❖ Grupo O (outlier) → infecta a unos 100.000 individuos.

❖ Grupo N.

❖ Grupo P.

Ambos no relevantes por la mínima cantidad de individuos a los que infectan. (2).

### 1.3. ESTRUCTURA GENERAL DEL VIH-1

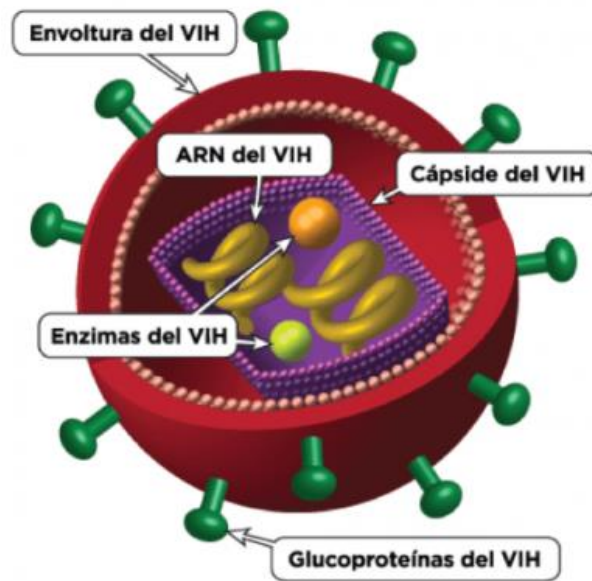


Figura 2. Estructura del VIH (4).

Tiene una forma esférica con unos 100nm de diámetro.

En el VIH podemos diferenciar una **envoltura vírica**, formada por una bicapa lipídica que proviene de la membrana de una célula humana, esto es así debido al proceso de gemación producido entre el virus y una célula. En esta envoltura encontramos ancladas **glucoproteínas**, estas sobresalen al virus, esto recibe el nombre de Env.

Env se compone de un trímero de glucoproteínas, gp120 en la parte externa y en la interna gp41.

En el interior de la envoltura vemos la **cápside** formada por bloques de proteína p24, esta contiene el material genético del virus, **ARN viral**.

El VIH tiene **genes estructurales**, estos son los encargados de aportar la información necesaria para sintetizar las proteínas estructurales, en concreto (gag, pol, env). Env codifica para la proteína gp160 que se escinde en dos unidades dando lugar a la gp120 y gp41 que eran las glucoproteínas que nos

encontramos en la envoltura vírica. También tiene genes reguladores como (tat, rev, nef, vif, vpr y vpu) que contienen la información necesaria para sintetizar proteínas reguladoras del proceso infeccioso. Nef se encarga de que la replicación del virus sea la correcta, vpu participa en la liberación de partículas víricas, vif interacciona con APOBEC3G (A3G), una proteína de defensa antiviral, es un factor de restricción, cuando interacciona con ella la inactiva y como consecuencia de ello se bloquea el efecto antiviral favoreciendo la replicación del virus.

En el **núcleo** del virus tenemos la proteína p7 y tres enzimas, la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa todas ellas dianas de los fármacos antirretrovirales. (2).

#### **1.4. CICLO DE VIDA DEL VIH**

Tenemos un virus con un genoma muy compacto que necesita una célula y a su maquinaria para poder replicarse. El proceso de entrada del virus en la célula está mediado por receptores, pero no es el único paso mediado por receptores, toda la replicación lo está. El ciclo infeccioso se puede dividir en dos etapas:

- ❖ Primera: integración del ADN vírico en el genoma celular.
- ❖ Segunda: transcripción del genoma viral, síntesis, ensamblaje y generación de nuevas partículas infecciosas. (3).

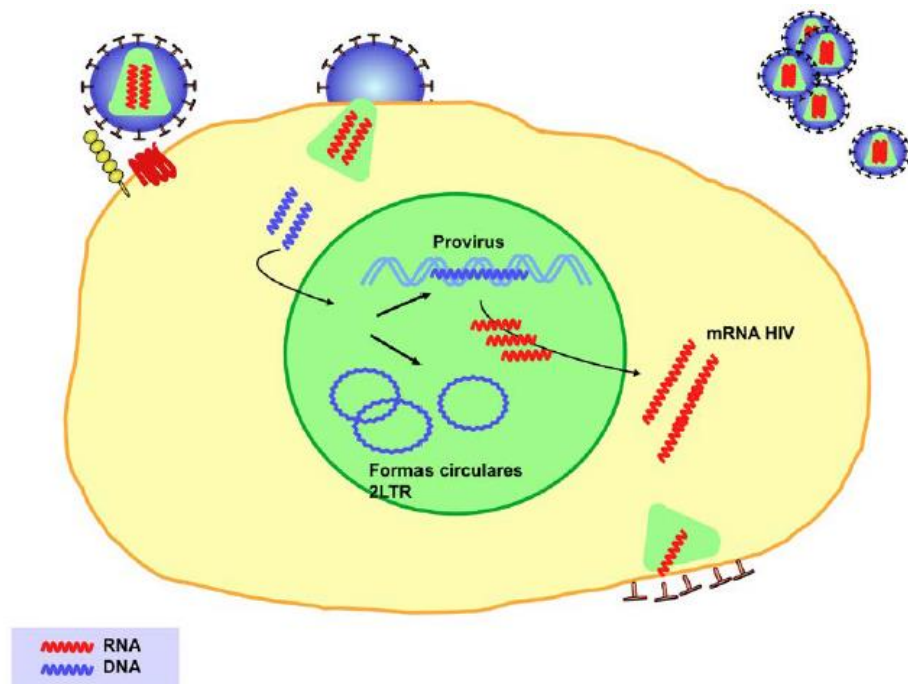


Figura 3. Ciclo infeccioso del VIH. (2).

Cuando el virus topa con el organismo interacciona con una molécula de la membrana celular, existen interacciones específicas e inespecíficas, un ejemplo de las específicas son las lectinas CD-SIGN y L-SING que se unen a virus que tengan una envuelta glicosilada como es el VIH. (3).

Lo primero que ocurre en el proceso de infección del VIH es la interacción con el propio linfocito CD4 además de la interacción con el receptor de quimiocinas CCR5 o CXCR4, las quimiocinas son un grupo de proteínas cuya función es atraer al foco de infección leucocitos, generalmente interacciona con el receptor CCR5 en las fases de inicio de la infección y luego con CXCR4 en las fases avanzadas, a este fenómeno se le conoce como tropismo, la envuelta del virus y en concreto gp120 es lo que interacciona con la célula CD4 esto induce un cambio conformacional que permite al virus volver a interactuar con otro receptor, esta vez con el de quimiocinas, siendo este el receptor CCR5 o CXCR4 haciendo que gp41 quede expuesta y así se permita la fusión con la membrana celular.

Cuando se han fusionado ambas membranas y el virus reside en el interior de la célula, el genoma viral se transcribe y viaja, en un complejo pre-integración, hacia el núcleo celular, donde lo acompañan proteínas encargadas de la integración y proteínas responsables del tráfico celular. Una vez integrado el genoma viral en el cromosoma humano se activa la expresión de genes, la producción y liberación de partículas virales que propician la muerte celular.

Las partículas virales vienen determinadas por distinto tropismo, cada una tienen una secuencia de aminoácidos y regiones de proteína gp120 distintas, es decir, es la capacidad que tiene la envoltura del virus para interactuar con los CD4 y con los receptores de quimiocinas, según su secuencia aminoácida y las regiones de gp120 van a reconocer a los receptores CCR5 o CXCR4 o incluso a ambos, se dice que tienen dualidad.

Las dianas del virus de la inmunodeficiencia humana son las células dendríticas, macrófagos y los linfocitos CD4. Un linfocito CD4 infectado tiene una vida media de 24 horas, aproximadamente lo que dura un ciclo infeccioso del virus. Puede ocurrir que la célula infectada no muera, quedando el virus latente incluso más de 4 años, esto es uno de los grandes inconvenientes para la erradicación del virus ya que se puede reactivar la replicación de este.

La reactivación del VIH es un proceso brusco, de forma que las nuevas partículas virales se sintetizan en un tiempo menor al que necesita el sistema inmunitario para destruir la célula.

Los linfocitos CD4 tienen los factores celulares necesarios para que el virus se replique en ellos de manera que cuando están inactivados su maquinaria también lo está y no se puede replicar, el virus permanece latente, cuando se activa el linfocito se activan sus proteínas y factores celulares que son los necesarios para que comience la transcripción del genoma viral y así su replicación. (2,3).



Figura 4. Latencia y replicación del VIH. (3).

### 1.5. DIFERENCIA ENTRE INFECCIÓN POR VIH Y SIDA

Estar infectado por el VIH no significa tener el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, conocido como sida. Que estemos infectado por VIH indica que el virus se está replicando en nuestro organismo pero no que vayamos a desarrollar la enfermedad, sida, siempre y cuando se trate la infección a tiempo. El sida se caracteriza por las enfermedades oportunistas que se desarrollan cuando el VIH ha destrozado nuestro sistema inmunitario. (4).

### 1.6. TAR

TAR o tratamiento antirretroviral se va a iniciar siempre que haya infección por VIH con o sin síntomas y se emplea con la finalidad de:

- ❖ Reducir la morbilidad y mortalidad
- ❖ Evitar el deterioro y preservar la función inmunológica
- ❖ Evitar los efectos que causa la replicación del virus
- ❖ Evitar la transmisión

El TAR se debe iniciar lo antes posible una vez diagnosticada la infección, pero no debe administrarse de forma precoz ya que pueden existir inconvenientes

como un aumento del riesgo de sufrir efectos adversos, una duración indefinida y la aparición de resistencias, debe ser individual valorando las ventajas e inconvenientes de cada paciente.

La guía del Grupo de Estudio del Sida de la Sociedad española de Enfermedades infecciosas y Plan Nacional sobre el Sida, GeSIDA, dan a conocer las consideraciones que se tienen que tener en cuenta antes de iniciar el TAR o qué personas cumplen los requisitos para utilizarlo:

- ❖ Aquellos pacientes con una sintomatología que se relacione con la infección por el VIH.
- ❖ Se recomienda iniciar el TAR aunque los pacientes tengan cifras superiores a 500 células CD4+/ $\mu$ L.
- ❖ Cuando haya riesgo de transmisión: transmisión sexual, mujeres embarazadas.
- ❖ Pacientes que tengan comorbilidades como cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, alto riesgo cardiovascular, los tumores y trastornos neurocognitivos.

La pauta que se emplea actualmente en el TAR es una triple terapia donde se combinan tres fármacos, aparecen dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) junto con un tercer fármaco que puede ser un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), un inhibidor de la integrasa (INI) o un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/p). (5).



### 1.6.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)

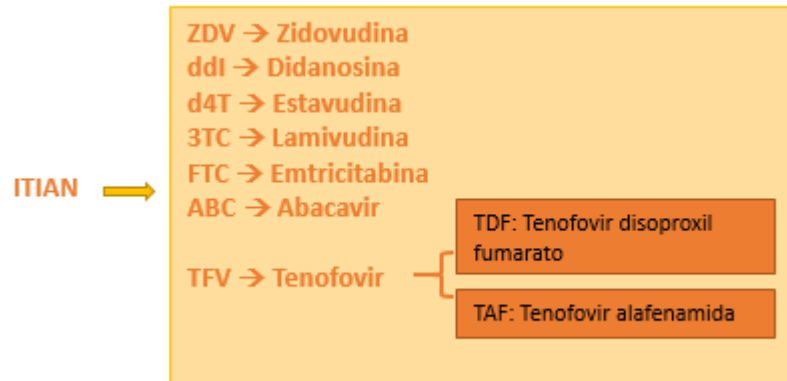


Figura 5. Componentes de la familia de fármacos ITIAN.

Esta familia de fármacos, como bien indica su nombre, actúan bloqueando la transcriptasa inversa, enzima necesaria para la replicación del VIH. (6).

Las combinaciones de elección en pautas de inicio son:

- ❖ FTC/TAF
- ❖ ABC/3TC, dicha combinación es preferible evitar en pacientes con una carga viral plasmática (CVP) alta > a 100.000 copias/mL, según apreciamos en el ensayo clínico ACTG 5202.

Comparando TAF con TDF tras tres años de estudios y en combinación con EVG/c/FTC, podemos decir que TAF ha demostrado una eficacia y una seguridad mayor en cuanto a la nefrotoxicidad y reducción de la densidad ósea frente a TDF, con lo cual TAF es preferible en pacientes que tengan alteraciones renales u óseas o con riesgo de desarrollarlas.

Cuando se usan potenciadores como RTV o COBI es preferible el uso de TAF por su menor toxicidad. En cambio TDF se ha relacionado con una disminución del colesterol total y LDL pero sin diferencia entre TAF y TDF cuando miramos el cociente de colesterol total/HDL.

TAF se puede emplear con filtrados glomerulares superiores a 30 mL/min y TDF cuando esté por encima de 50 mL/min.

ZVD, ddl y d4T se relaciona con una alta toxicidad y no se recomienda el uso en un inicio. (5).

### 1.6.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)

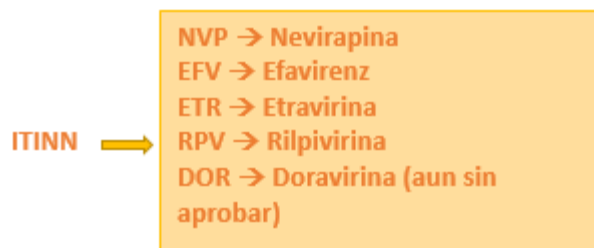


Figura 6. Componentes de la familia de fármacos ITINN.

Esta clase de medicamentos primero se unen y luego inhiben a la transcriptasa inversa. (6).

NVP, EFV Y ETR son inductores del citocromo P450, lo que conlleva a que puedan interactuar con otros fármacos.

EFV se relaciona con la aparición de síntomas relacionados con el Sistema Nervioso Central (SNC), este fármaco tiene limitaciones, está contraindicado en pacientes cuyos trabajos requieran gran concentración, tengan horarios de trabajo cambiantes, también tiene asociado riesgo de sufrir exantema.

RPV se administra de manera coformulada con FTC/TDF o con FTC/TAF, se debe tomar con alimentos, ingerir unas 390 Kcal. RVP está contraindicado con los inhibidores de la bomba de protones.

NVP y ETR no se recomiendan en el inicio de los tratamientos.

Estudios que comparan EFV con RVP como son los de ECHO y THRIVE nos indican que no existe una inferioridad de uno con el otro pero sí que RVP se relaciona con una mayor tasa de fracaso virológico en pacientes con una carga viral plasmática inicial mayor a 100.000 copias/mL, con lo cual no se recomienda en ellos el uso de RPV/FTC/TDF, sin embargo RVP se tolera mejor ya que no se asocia con efectos adversos relacionados con el SNC.

DOR es un ITINN relativamente nuevo que aún no está autorizado en España. Este se ha estudiado frente a DRV/r y EFV en el estudio DRIVE-FORWARD, no siendo inferior a ambos, incluso obtuvo una eficacia mayor que DRV/r y mejor perfil lipídico. (5).

### 1.6.3. Inhibidores de la integrasa (INI)

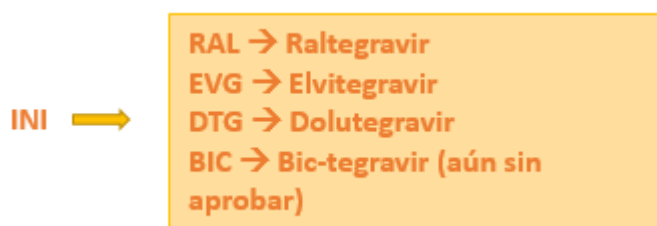


Figura 7. Componentes de la familia de fármacos INI.

Este grupo de fármacos actúa inhibiendo a la integrasa, enzima necesaria para la replicación del virus. (6).

EVG necesita potenciación farmacológica con lo cual se administra con COBI coformulado con FTC/TAF o FTC/TDF en un solo comprimido.

La combinación EVG/c/FTC/TAF tiene un alto potencial de interacciones pero si se compara con EVG/c/FTC/TDF es preferible ya que tiene mayor eficacia, mejor tolerabilidad y es posible su administración en pacientes que tengan un filtrado glomerular igual o superior a los 30 mL/min, esto se debe a que en esta última combinación aparece el TDF que provocaba toxicidad renal entonces está contraindicado en pacientes con un filtrado glomerular

inferior a los 70 mL/min y se debe tener precaución cuando se emplea en paciente con un filtrado entre los 70-90 mL/min. También destacar que cuando se emplea la combinación EVG/c/FTC/TDF hay que tener controlados los marcadores de daño óseo.

DTG se ha comparado con RAL en un estudio doble ciego, SPRING-2, donde se confirma que DTG es inferior a RAL y donde se observan mayor número de discontinuidades asociadas al uso de DTG por los efectos adversos neuropsiquiátricos que causa, se asoció con malformaciones en el tubo neural en neonatos ya que las madres al momento de quedarse embarazada tomaban dicho fármaco, con lo cual no se recomienda el uso de DTG en mujeres que estén en edad fértil y no usen ningún método anticonceptivo, así como ni en mujeres embarazadas sobre todo durante el primer trimestre de este.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó un análisis donde destacaba una mayor eficacia a las 48 semanas de tratamiento de los INI sobre EFV que es considerado el fármaco de referencia para la OMS.

Ensayos clínicos GEMINI-1 y GEMINI-2 demuestran que en pacientes con CD4+ superior a 200/  $\mu$ L y con carga viral plasmática menor a 500.000/mL la biterapia formada por DTG+3TC puede ser una opción adecuada para el TAR de inicio. (5).

#### 1.6.4. Inhibidores de la proteasa potenciados (IP/p)



Figura 8. Componentes de la familia de fármacos IP/p.

Estos fármacos inhiben a la proteasa, otra de las enzimas necesarias para la replicación del VIH. (6).

Los IP son inductores o inhibidores del citocromo P450 y pueden provocar interacciones con otros fármacos. Estos solo se emplean en el TAR de inicio si van potenciados farmacológicamente con COBI o RTV y no es preferente, estos lo que hacen es incrementar la eficacia de los fármacos contra el VIH.

Cuando haya que considerar los IP como TAR de inicio usaremos DRV/c/FTC/TAF o bien DRV/r +FTC/TAF.

COBI normalmente potencia ATV o DRV.

RTV potencia LPV, SQV, FPV.

Este grupo, los IP, se asocian con una mala adherencia y con un perfil metabólico malo, asociándose con hiperlipidemia.

TVP solo está autorizado en pacientes previamente tratado.

El estudio ARTEMIS45 nos compraba DRV/r con LPV/r sacando en claro que los pacientes que recibían DRV/r presentaban menor grado de diarreas y menores alteraciones en cuanto al colesterol y los triglicéridos que aquellos que recibían LPV/r. En este estudio también se comparó DRV/r con RAL y ATV/r resultando DRV/r superior a ATV/r e inferior a RAL en cuanto a eficacia y tolerabilidad. (5).

#### 1.6.5. Antagonistas de CCR5



Figura 9. Fármaco antagonista CCR5.

MVC, es un antagonista de CCR5, este actúa bloqueando los correceptores de CCR5 en la superficie de las células CD4 y por esta razón no interacciona con ellos y no puede entrar en la célula.

MVC es un fármaco que se relaciona con efectos adversos graves entre otros trastornos hepáticos, afecciones del corazón, reacciones alérgicas, cutáneas, esto limita bastante su uso. (6).

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

#### **2.1.1. Hipótesis de inclusión**

La variación de la farmacoterapia del TAR ha supuesto un cambio en las causas de discontinuación del tratamiento antirretroviral en la última década.

#### **2.1.2. Hipótesis nula**

Serán excluidos del estudio los pacientes a los cuales les falten datos o bien que no esté clara su historia clínica, también se excluirán aquellos en los que haya una discontinuación del TAR y cuando retomen el tratamiento no haya cambios.

### **2.2. OBJETIVO GENERAL**

El objetivo principal de este estudio es conocer las causas de discontinuación en los TAR durante un amplio periodo de tiempo, concretamente, una década.

### **2.3. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- ❖ Identificar cuáles son las causas de discontinuación y determinar la relevancia que tienen cada una de ellas.
- ❖ Dar a conocer cómo esas causas de cambio se ven modificadas conforme pasan los años.

- ❖ Identificar cuáles son los fármacos que más propician la discontinuación del tratamiento antirretroviral.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

Estudio de tipología experimental, de carácter unicéntrico y retrospectivo. En él incluimos pacientes que hayan sufrido discontinuación en su tratamiento antirretroviral.

#### **3.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Criterios de inclusión:

- ❖ Pacientes, todos aquellos con uno o más cambios en el tratamiento antirretroviral.
- ❖ Pacientes que hayan estado bajo seguimiento en consulta o sigan.
- ❖ Pacientes cuyos cambios de tratamiento se hayan realizado entre el periodo de 2010 a 2018.

Criterios de exclusión:

- ❖ Pacientes que hayan interrumpido el tratamiento antirretroviral y al retomarlo no hubiera cambio de fármacos.
- ❖ Pacientes con registro de consultas donde haya escasez de datos o cuyos registros no estén claros.
- ❖ Pacientes cuyas historias clínicas estén incompletas.

#### **3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE ESTUDIO**

##### **3.2.1. Variables sociodemográficas**

- ❖ Hospital de procedencia: Hospital Universitario Virgen de Valme.
- ❖ Edad.
- ❖ Sexo (Femenino/Masculino).
- ❖ Estado civil (Soltero/Casado/Divorciado/Viudo).
- ❖ Situación laboral (Activo/Jubilado/Incapacitado/Desempleado).

- ❖ Lugar de residencia del paciente.

### **3.2.2. Variables clínicas**

- ❖ Vías de adquisición del VIH.
- ❖ Genotipo VIH.
- ❖ Comorbilidades.
- ❖ Historial de uso de drogas y consumo de alcohol.

### **3.2.3. Variables farmacoterapéuticas**

- ❖ Tipo de TAR.
- ❖ Duración del TAR.
- ❖ TAR previo.
- ❖ Fármacos activos en el módulo de prescripción.
- ❖ Fármacos que verdaderamente toma el paciente.

## **3.3. PROCEDIMIENTO DE REVISIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS.**

### **3.3.1. Tamaño muestral**

Considerando los criterios de inclusión y de exclusión se obtuvo una población de 1319 pacientes.

### **3.3.2. Selección de la muestra**

Los pacientes que participaron en el estudio han sido identificados mediante los registros de dispensación aportados por la unidad de pacientes externos con patologías víricas del Servicio de Farmacia Hospitalaria en el Hospital Universitario Virgen de Valme junto con la información aportada por las historias clínicas incluyendo aquellos pacientes que obligatoriamente hayan presentado, o presenten, una discontinuación en su tratamiento antirretroviral propiciando un cambio en dicho tratamiento.



### **3.3.3. Recogida de datos**

Los datos obtenidos se han ido registrando desde el año 2010 hasta el año 2018 a través del registro que ha ido realizando el facultativo responsable de la unidad de pacientes externos con patologías víricas del Servicio de Farmacia Hospitalaria en el Hospital Universitario Virgen de Valme además le sumamos la revisión de las historias clínicas de los pacientes, las prescripciones vigentes y la medicación activa actual en el momento de la recogida de datos.

El facultativo responsable entregó los datos de manera anónima al alumno para el análisis estadístico.

### **3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se efectuó una estadística descriptiva, para las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central, de dispersión y de posición. Por otro lado, para las variables cualitativas se tabularon los datos y se realizaron frecuencias absolutas y relativas.

Para tabular los datos se usó el programa Excel 2013®.

### 3.5. CUESTIONES ÉTICAS. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

 <p>Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE SALUD</p>	<p><b>Informe Dictamen Favorable</b> <b>Proyecto Investigación Biomédica</b> C.P. TFG-DTAR-2019 - C.I. 1191-N-19 28 de mayo de 2019</p>
--	---

**CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme**

RAMON MORILLO VERDUGO  
Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme en su reunión del día 28/05/2019, acta REUNION 5/19 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** Análisis de la evolución de las causas de discontinuación del tratamiento antirretroviral en práctica real durante una década

**Código Promotor:** TFG-DTAR-2019    **Código Interno:** 1191-N-19  
**Promotor:** Investigador  
**Fecha Entrada:** 27/05/2019

con el factor de estudio .

**1º.** Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**2º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

**3º.** Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

Lo que firmo en Sevilla, a 28 de mayo de 2019

Fdo: 

RAMON MORILLO VERDUGO  
Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

---

Hospital Nuestra Señora de Valme  
Ctra. de Cádiz, km. 548,9 Sevilla 41014 Sevilla España  
Tel. 955 01 50 90 Fax. Correo electrónico vicente.viruel.exts@juntadeandalucia.es

Página 1 de 1

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Revisando las historias clínicas de los 1319 pacientes junto con las declaraciones aportadas por el facultativo sobre la discontinuación del tratamiento podemos afirmar que:

- ❖ Con un 45% aparece la principal causa de discontinuación correspondiéndose a la decisión clínica causada, entre otras, por el inicio de un tratamiento nuevo con el cual hay posibles interacciones, paciente con comorbilidades,

el paso a monoterapia, en definitiva situaciones donde el médico decide que es conveniente el cambio de tratamiento.

- ❖ En segundo lugar, con un porcentaje de un 37% los efectos adversos.
- ❖ El 10% corresponde al fracaso virológico, es decir, que el virus sea resistente al tratamiento.
- ❖ Con un porcentaje de 7% otros, donde incluimos causas minoritarias que solo las presenta un pequeño rango de nuestra población estudiada, como situaciones de embarazo ya que muchos fármacos no se recomiendan durante o previamente al embarazo porque pueden causar daños en el feto, la aceptación de pacientes en ensayos clínicos.
- ❖ Por último y con un 1% aparece la decisión del paciente.

Todas estas causas mencionadas y muchas más que son menos frecuentes propician el cambio de TAR.

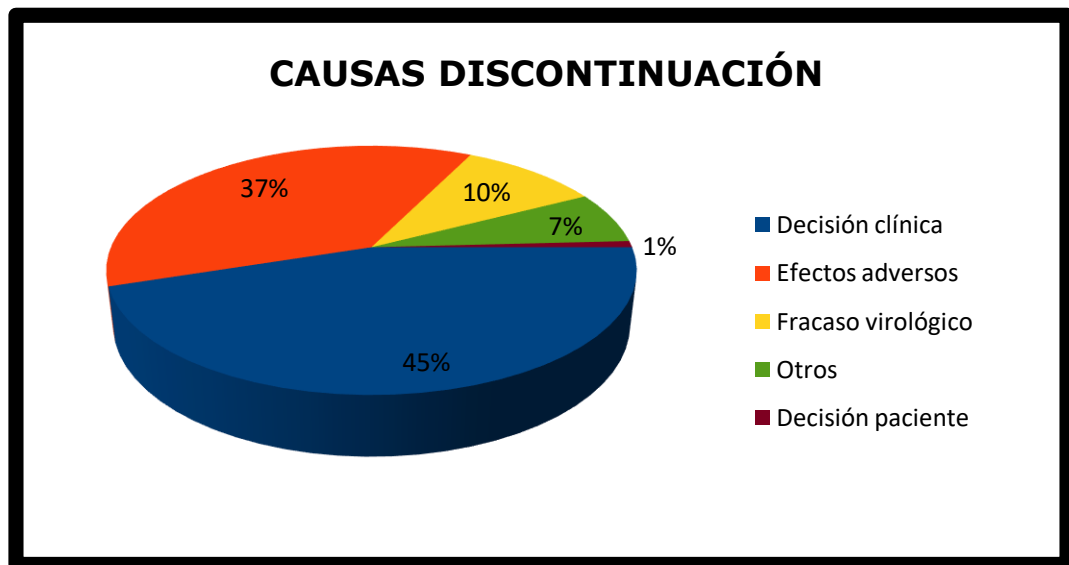


Figura 10. Porcentaje causas de discontinuación del TAR.

Centrándonos en una de las causas principales y más diversas como serían los efectos adversos con un porcentaje del 37% podemos ver que el efecto adverso más común en la población seleccionada es la afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) con una prevalencia del 23%, seguido a este encontramos los efectos adversos gastrointestinales 22% uno de los más comunes en la población ya sea por náuseas,

vómitos, intolerancias, o dispepsias. Con un porcentaje de 19% encontramos los efectos adversos renales, un 13% de los efectos adversos son metabólicos, un 10% otros donde se incluyen pacientes que han presentado ginecomastia, más de un efecto adverso, malestar, artralgias, dolores musculares, posteriormente encontramos los efectos adversos hepáticos y dermatológicos con el mismo porcentaje, un 4%, con un porcentaje de 3.50% aparecen los efectos adversos hematológicos y de manera minoritaria nos encontramos los efectos adversos cardiovasculares 0.58%, las reacciones alérgicas y los efectos adversos oculares 0.39% y por último los efectos adversos pancreáticos con tan solo 0.19%.

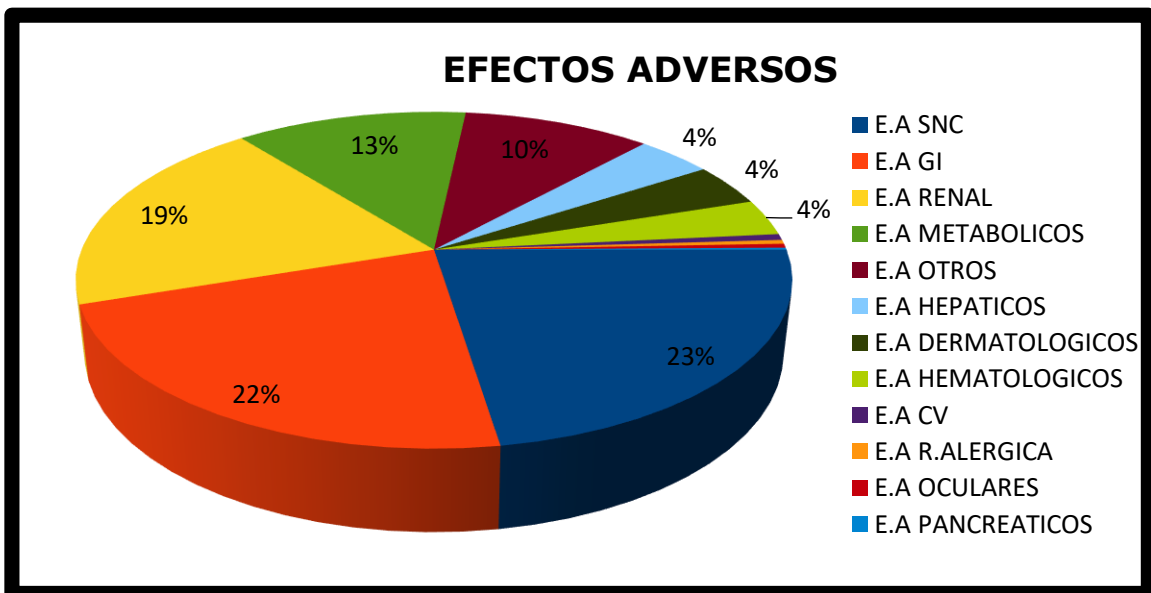


Figura 11. Desglose de los efectos adversos

En la figura número 12 podemos observar como las causas de discontinuación van variando a lo largo de los años, por ejemplo en el año 2010 la causa mayoritaria de discontinuación eran los efectos adversos seguido de las decisiones clínicas, fracaso virológico, otros y con menor implicación en la discontinuación la decisión del paciente. En el rango 2011-2012 vemos cómo cambia la causa mayoritaria, siendo la principal causa de cambio de tratamiento la decisión clínica luego los efectos adversos, fracaso virológico, otros y por último otra vez la decisión del paciente.

Cabe destacar que entorno al año 2011 la implicación de la decisión del paciente y otros motivos de cambio llegan a igualarse, es el año que más alcance tienen la decisión del paciente.

En 2013 decir que los efectos adversos aumentan bastante, otras causas de discontinuación bajan considerablemente su implicación, los demás motivos de cambio mantienen la tendencia anterior.

A partir del año 2014 los efectos adversos disminuyen su importancia manteniéndose en cabeza las decisiones clínicas, disminuyen tanto que en el año 2018 tienden casi a igualarse con otras causas de discontinuación. Con esto podemos señalar que los tratamientos antirretrovirales han mejorado notablemente en efectividad, ya que se ajustan cada vez de forma más idónea, a las necesidades del paciente, van apareciendo nuevos fármacos con menor cantidad de efectos adversos y con dianas terapéuticas más específicas.

En 2016 es cuando más implicación tiene la decisión clínica.

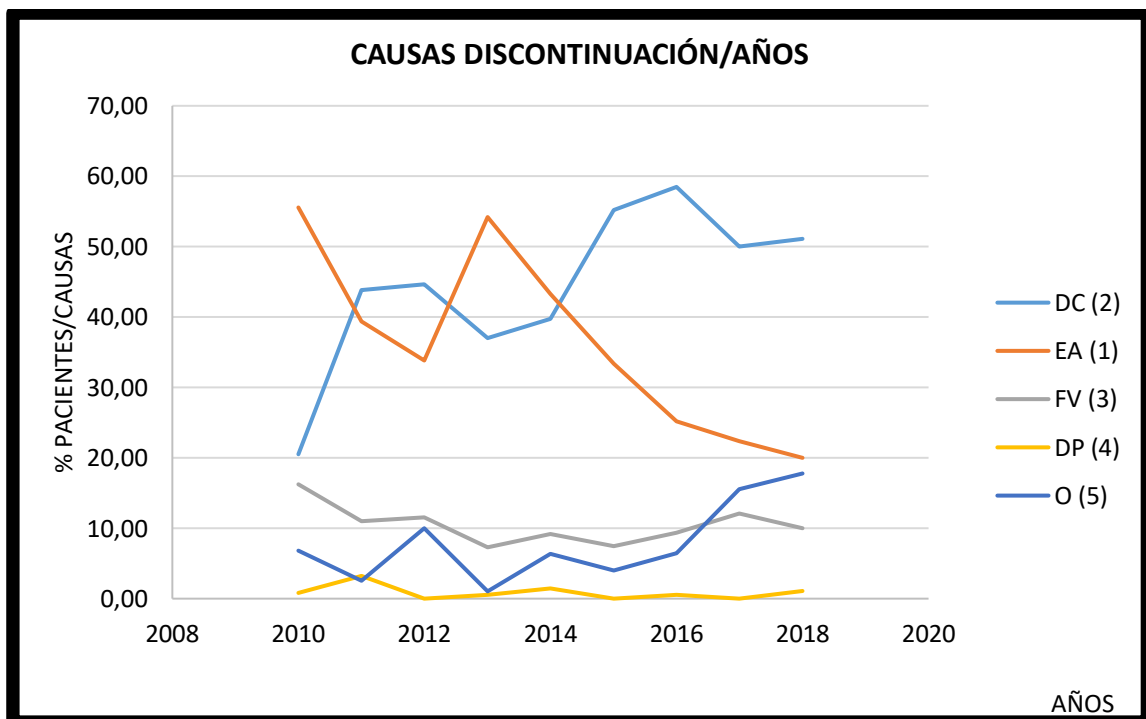


Figura 12. Evolución de las causas de discontinuación por años.

Como bien conocemos partimos de un arsenal bastante amplio de fármacos antirretrovirales los cuales por diferentes motivos bien sea por efectos adversos, por incompatibilidad, comorbilidades, decisión del facultativo que presta servicio al paciente enfermo y otros generan una discontinuación del TAR.

Observando la figura número 13 concluimos que el Tenofovir (TDF) es el principal fármaco antirretroviral que más causas de discontinuación del tratamiento ha generado, le sigue el Efavirenz (EFV), Darunavir (DRV), Abacavir (ABC), Emtricitabina (FTC), Lamivudina (3TC), Didanosina (ddI), Atazanavir (ATV), Lopinavir (LPV), Rilpivirina (RPV), Raltegravir (RAL) y luego en menor instancia de implicación Etravirina (ETR), Fosamprenavir (FPV), Nevirapina (NVP), Maraviroc (MVC), Zidovudina (ZDV), Dolutegravir (DTG), Elvitegravir (EVG), Saquinavir (SQV).

El Ritonavir (RTV) y Cobicistat (COBI), aparecen como potenciadores farmacocinéticos de la mayoría de los fármacos mencionados anteriormente e implicados en la discontinuación del tratamiento.

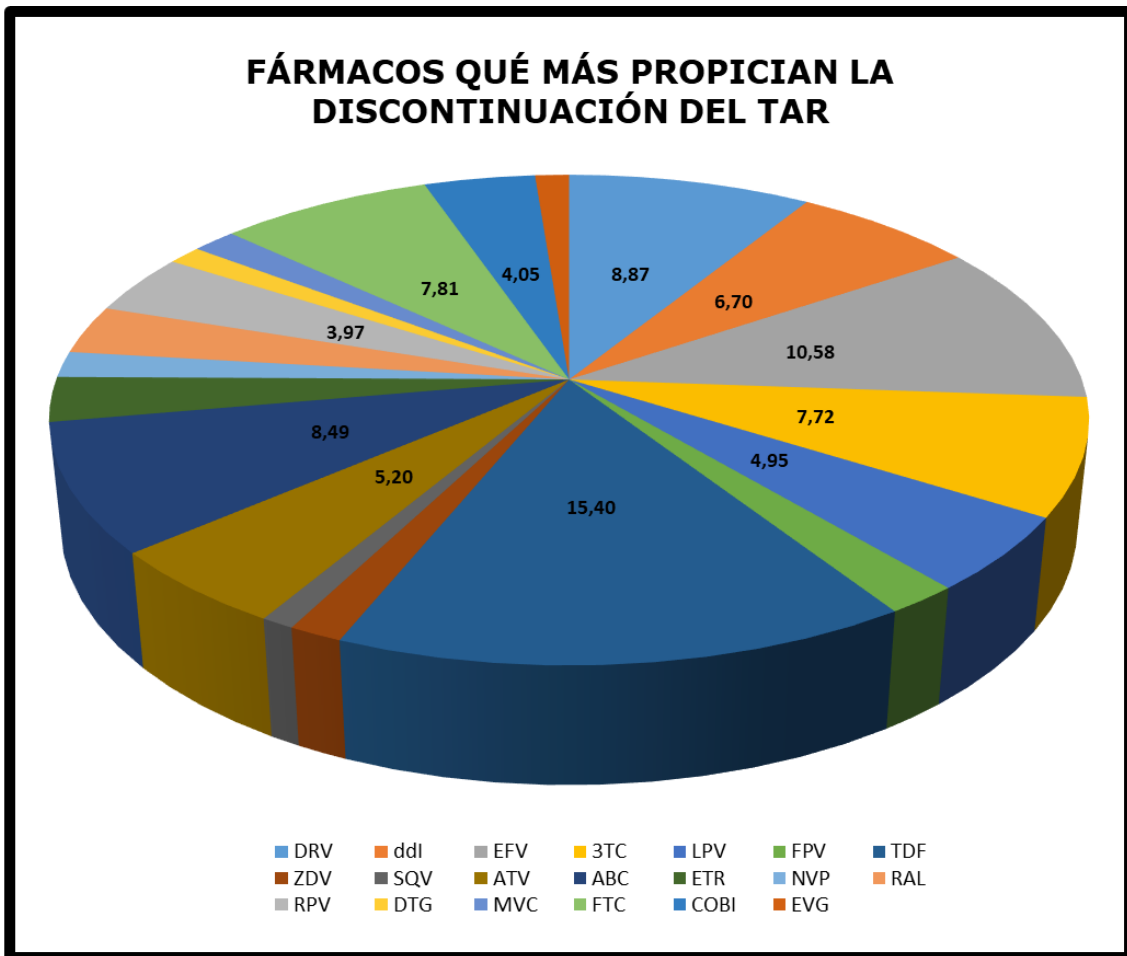


Figura 13. Implicación de los fármacos en la discontinuación.

## 5. CONCLUSIONES

- ❖ La decisión clínica y los efectos adversos son las causas mayoritarias que conllevan una discontinuación del tratamiento antirretroviral propiciando el cambio de tratamiento.

Dentro de los efectos adversos los más frecuentes son los relacionados con el SNC, gastrointestinales, renales, metabólicos y otros como pueden ser ginecomastia, cefaleas, dolores musculares, malestar, artralgias.

- ❖ Conforme han ido pasando los años podemos comprobar que las causas de discontinuación cambiaban su porcentaje de implicación en el cambio de TAR, es decir, los efectos adversos eran más frecuentes sobre los años 2010-2013,

luego han ido disminuyendo su implicación y la decisión clínica aumentándola hasta llegar al hecho de que en 2018 prevalecía sobre las demás causas.

- ❖ Hay una gran cantidad de fármacos incluidos en el tratamiento antirretroviral, los más problemáticos en cuanto a discontinuación causada, podríamos resumirlos en la familia de los ITIAN, es decir, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos junto con los potenciadores farmacocinéticos RTV y COBI.

## 6. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Tema 7. Epidemiología y prevención de la infección por VIH/SIDA. Granada: Máster seguimiento farmacoterapéutico pacientes VIH, Universidad Granada; 2018.
2. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Tema 8. Epidemiología y prevención de la infección por VIH/SIDA. Granada: Máster seguimiento farmacoterapéutico pacientes VIH, Universidad Granada; 2018.
3. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Tema 9. Fisiopatología y desarrollo de VIH/SIDA. Granada: Máster seguimiento farmacoterapéutico pacientes VIH, Universidad Granada; 2018.
4. Jassen-Cila S.A. INFOSIDA. 2017 [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://www.infosida.es/que-es-el-vih>
5. GeSIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2019 [en línea]. [Consultado en Mayo 2019] Disponible en:  
[http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia\\_Tar\\_Gesida\\_Ene\\_2019.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf)



6. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. InfoSIDA. 2019 [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en:  
<https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/58/medicamentos-contr-el-vih-autorizados-por-la-fda>
7. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83226/FT\\_83226.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83226/FT_83226.html)
8. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77828/FT\\_77828.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77828/FT_77828.html)
9. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83103/FT\\_83103.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83103/FT_83103.html)
10. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04298002/FT\\_04298002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04298002/FT_04298002.html)
11. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82517/FT\\_82517.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82517/FT_82517.html)

12. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172006/FT\\_01172006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172006/FT_01172006.html)
  
13. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151025001/FT\\_1151025001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151025001/FT_1151025001.pdf)
  
14. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07418003/FT\\_07418003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07418003/FT_07418003.html)
  
15. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98058001/FT\\_98058001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98058001/FT_98058001.html)
  
16. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07436001/FT\\_07436001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07436001/FT_07436001.html)
  
17. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97055008/FT\\_97055008.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97055008/FT_97055008.html)

18. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en:

[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/96026002/FT\\_96026002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/96026002/FT_96026002.pdf)