

EFFECTO DEL CAMBIO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN LA FALLA VIROLÓGICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES QUE CONVIVEN CON EL VIH EN MEDELLÍN, ANTIOQUIA, COLOMBIA

ANDREA JULIANA GÓMEZ HERNÁNDEZ¹, LINA MARÍA MEDINA VÁSQUEZ², CARLOS FEDERICO MOLINA CASTAÑO³, JORGE HUMBERTO BOTERO GARCÉS⁴, JUAN CARLOS ALZATE ÁNGEL⁵

Recibido para publicación: 02-10-2019 - Versión corregida: 02-04-2020 - Aprobado para publicación: 24-04-2020

Gómez-Hernández AJ, Medina-Vásquez LM, Molina-Castaño CF, Botero-Garcés JH, Alzate-Ángel JC. **Efecto del cambio de la terapia antirretroviral en la falla virológica en una cohorte de pacientes que conviven con el VIH en Medellín, Antioquia, Colombia.** *Arch Med (Manizales)* 2020; 20(2):269-281. <https://doi.org/10.30554/archmed.20.2.3490>

Resumen

Objetivo: *determinar el efecto del cambio en la terapia antirretroviral sobre el control virológico en una cohorte de pacientes VIH positivos de una institución prestadora de servicios de salud en Medellín, Antioquia (Colombia) en el año 2017. Materiales y métodos:* estudio observacional analítico transversal, comparativo entre pacientes que cambiaron y no cambiaron el esquema inicial de terapia antirretroviral. Se realizó en una cohorte de 1245 pacientes que conviven con el VIH. **Resultados:** un total de 322 pacientes fueron evaluados. El principal motivo de cambio fue la presencia de efectos adversos a la terapia antirretroviral, seguido de la falla virológica sin genotipo e intolerancia a la terapia antirretroviral. La falla virológica, RP 1,4 IC95% (1,2-1,6, p 0,00), el tener genotipo, RP 1,2 IC95% (1,1-1,3, p 0,00) y el padecer una infección oportunista, RP 1,3 IC95% (1,0-1,6, p 0,03), se asociaron a mayor número de cambios

Archivos de Medicina (Manizales) Volumen 20 N° 2, Julio-diciembre 2020, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874, Gómez Hernández A.J., Medina Vásquez L.M., Molina Castaño C.F., Botero Garcés J.H., Alzate Ángel J.C.

- 1 Médica General, Especialista en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias de la Salud – CES. Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9072>. Correo e.: andrea juli1277@hotmail.com.
- 2 Médica General, Especialista en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias de la Salud – CES. Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6495-7819>. Correo e.: immv.9313@gmail.com.
- 3 Médico y Cirujano, Especialista en Toxicología Clínica, Especialista en Salud Ocupacional y Doctor en Epidemiología. Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias de la Salud – CES y Tecnológico de Antioquia. Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-012X>. Correo e.: carlosfedericom@gmail.com.
- 4 Médico y Cirujano, MSc en Inmunología, Especialista en estadística. Grupo de Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Unidad de Investigación Clínica, Corporación para Investigaciones Biológicas-CIB. Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3478-0194>. Correo e.: jorge.botero@udea.edu.co.
- 5 Médico, MSc en Epidemiología Clínica. Unidad de Investigación Clínica, Corporación para Investigaciones Biológicas-CIB. Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-003-0319-0623>. Correo e.: jalzate@cib.org.co. Autor para correspondencia.

a la TAR. La adherencia a la terapia antirretroviral, $RP 0,18$ $IC95\% (0,1-0,3, p 0,00)$ y la toma de otros medicamentos no relacionados al VIH ($RP 0,6, IC95\% 0,4-0,8, p 0,005$) se asociaron a menor frecuencia de cambio de la terapia antirretroviral. El cambio de la terapia antirretroviral (OR ajustado $3,4, IC 95\% (2,0-5,8)$, continúa siendo el factor pronóstico más importante para falla virológica. **Conclusión:** el cambio de la terapia antirretroviral, definida en este estudio como la principal variable de exposición, representa el principal factor de riesgo para falla virológica, incluso cuando fue ajustado por otras variables.

Palabras clave: VIH, terapia antirretroviral altamente activa, cumplimiento y adherencia al tratamiento, carga viral, recuento de linfocitos.

Effect of the change in antiretroviral therapy on virological failure in a cohort of patients living with HIV in Medellín, Antioquia, Colombia

Summary

Objective: to determine the effect of the change in antiretroviral therapy on virological control in a cohort of HIV positive patients corresponding to a healthcare institution in Medellín, Antioquia (Colombia) in 2017. **Materials and methods:** cross-sectional, comparative analytical observational study. It was performed in a cohort of 1245 patients living with HIV. **Results:** a total of 322 patients were evaluated. The main reason for change was the presence of adverse effects to antiretroviral therapy, followed by virological failure without genotype and antiretroviral therapy intolerance. Virological failure, $PR 1.4$ $95\% CI (1.2-1.6, p 0,00)$, having genotype, $PR 1.2$ $95\% CI (1.1-1.3, p 0,00)$ and suffering from an opportunistic infection, $PR 1.3$ $95\% CI (1.0-1.6, p 0,03)$, were associated with a greater number of changes to antiretroviral therapy. Adherence to antiretroviral therapy, $PR 0.18$ $95\% CI (0.1-0.3, p 0,00)$ and taking other non-HIV-related medications ($PR 0.6, 95\% CI 0.4-0,8, p 0,005$) were associated with a lower frequency of change of antiretroviral therapy. The change in antiretroviral therapy (adjusted $OR 3.4, 95\% CI (2.0-5.8)$) remains the most important prognostic factor for virological failure. **Conclusion:** the change in antiretroviral therapy, defined in this study as the main exposure variable, represents the main risk factor for virological failure, even when was adjusted for other variables.

Keywords: HIV, antiretroviral therapy, highly active, treatment adherence and compliance, viral load, lymphocyte count.

Introducción

En el 2016 se reportó que 36,7 millones de personas en todo el mundo vivían con el VIH; en ese año 1,8 millones de personas contrajeron la infección y cerca de 1 millón de personas murieron por causas relacionadas a la misma. Para junio de 2016, 18,2 millones de personas tuvieron acceso a la terapia antirretroviral y siguiendo el objetivo 90-90-90 planteado por ONUSIDA (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida, en América Latina, en ese año solo el 80% de la población tenía conocimiento del diagnóstico, de los cuales solo el 58% se encontraban en terapia antirretroviral y de estos, el 46% alcanzaron supresión virológica [1].

Actualmente en Colombia se cuenta con 26 medicamentos disponibles para el manejo del VIH, con múltiples combinaciones. Dado que varios esquemas tienen una eficacia similar, es necesario evaluar otros aspectos como el número de tabletas que debe tomar el paciente diariamente, la frecuencia de administración, las posibles reacciones adversas, la adherencia, las interacciones medicamentosas con otros fármacos que el paciente pueda estar tomando y el costo del manejo medicamentoso, con el fin de elegir una terapia individualizada y adecuada para cada paciente. Además, estos factores, bajo ciertas circunstancias, van a determinar la necesidad de un cambio en el esquema antirretroviral (TAR) del paciente [2].

Con el tiempo se han logrado grandes avances en el manejo del VIH y los medicamentos han recibido diferentes modificaciones, siendo ahora más efectivos y menos tóxicos. A pesar de que con los esquemas de tratamiento actual la mayoría de los pacientes pueden lograr una supresión virológica adecuada, algunos requieren modificaciones en la TAR por factores como la toxicidad aguda, los efectos adversos, la simplificación para mejorar la adherencia y el evitar las interacciones medicamentosas. Aunque estos cambios son

necesarios e incluso en muchas ocasiones beneficiosos, tienen el riesgo de producir falla virológica y desarrollar resistencias que pueden perjudicar el control del VIH. Debido a ello, se han realizado cambios en la TAR en más de un tercio de los pacientes con supresión virológica adecuada [3,4].

Se han realizado estudios en Europa [5], China [6], África [7-9], India [10] y América Latina [11-14], en los cuales se ha identificado que la principal razón para modificar la TAR es la toxicidad medicamentosa y los efectos adversos. Dentro de estos se encuentra un estudio realizado en siete países de América Latina y el caribe [13], donde encontraron que la principal razón de cambio en la TAR eran los efectos adversos. Resaltaban que los principales predictores para este cambio era el estado SIDA al inicio y el uso de regímenes que no incluyeran efavirenz. El anterior estudio se realizó basado en la hipótesis de que, si se pudiera conocer detalladamente las causas por las cuales los pacientes hacen cambios en sus esquemas, se podría mejorar la respuesta a la TAR, guiar la decisión médica e informar posibles intervenciones que reducirían la discontinuación de la terapia [13]. En 2015 se realizó un estudio en esta misma cohorte, encontrando que aproximadamente un cuarto de los pacientes a 5 años, requerirán cambio a una segunda línea, e identificando que la población de jóvenes y de personas que adquirieron la infección por agujas tiene mayor probabilidad de falla virológica y por ende de cambio en la TAR [14].

En un estudio realizado en 2016 en Estados Unidos, el cambio de régimen de TAR se asoció a más costos, tanto farmacéuticos como no farmacéuticos (urgencias, consultorio médico y uso de auxiliares ambulatorio), mayor número de hospitalizaciones y mayores efectos adversos [15].

Lo más preocupante con el frecuente cambio de TAR es la posible falla virológica que puede desencadenar, secundario al desarrollo

de resistencia a medicamentos antirretrovirales que, al ser modificados sin indicación, reducen el arsenal terapéutico disponible para el paciente, lo que dificulta alcanzar un control virológico, clínico e inmunológico. Como bien muestra Wolff *et al.* [16] en su estudio, realizado en América Central y del Sur en una cohorte de 5565 pacientes, se observó que en aquellos pacientes que modificaban el primer esquema, el riesgo de falla virológica y la mortalidad, asociada a modificaciones posteriores, eran mayores en comparación a quienes conservaban el primer esquema de tratamiento [16].

En Colombia, de acuerdo con lo reportado por la cuenta de alto costo en 2017, al 31 de enero del 2016, al 54,7% de las personas con diagnóstico de VIH no se les realizó cambio de la TAR inicial. De los 73.465 pacientes reportados, el 23,1% tuvieron cambios del esquema por efectos adversos, intolerancia o interacciones medicamentosas y un 7,27% reportó modificación de la terapia inicial por presentar falla terapéutica, virológica, clínica o inmunológica. Además, en un 2,94% de los pacientes los cambios se realizaron por simplificación, en 2,12% por causas administrativas que no se aclaran y en un 3,37 % no se conoció la razón para el cambio [17].

En la población colombiana no hay suficiente información que indique cuál es el efecto del cambio de la TAR en el control virológico de la infección por VIH y aunque por la cuenta de alto costo se dispone de datos preliminares acerca de las razones por las cuales se hacen dichos cambios, todavía hay vacíos de información. De allí que el propósito de este estudio fue describir las razones de cambio en la TAR en una cohorte de pacientes VIH positivos, en una IPS en Medellín, Antioquia (Colombia) e identificar cómo el cambio en dicha terapia afecta el control virológico en esa población de pacientes.

Materiales y métodos

Estudio observacional analítico transversal realizado en una IPS (Institución prestadora de servicios de salud) ubicada en Medellín, Antioquia (Colombia). Dicha entidad atiende en su sede de Medellín desde julio de 2016 una cohorte de 1245 pacientes que conviven con el VIH, los cuales residen en diferentes municipios del departamento de Antioquia. Los datos de los participantes se recogieron entre junio de 2017 y diciembre de 2018.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de infección por VIH según los criterios de la guía de práctica clínica colombiana o en cuya historia clínica se certificara que la persona padecía la infección. Los pacientes incluidos se encontraban bajo tratamiento antirretroviral y eran mayores de 18 años de edad.

Se excluyeron pacientes infectados por VIH que no habían recibido ningún esquema antirretroviral y los que, a pesar de haberlo recibido en algún momento, llevaban más de 3 meses de pérdida del seguimiento y se desconocían sus datos clínicos actuales.

La variable de exposición valorada fue si el paciente cambió o no su primer esquema de TAR. Las demás variables evaluadas en el estudio y su definición se describen en la Tabla 1

Los datos fueron extraídos de una base de datos secundaria, realizada por el programa de control y manejo del VIH para el reporte de la cuenta de alto costo, la cual es constantemente actualizada por un experto en sistemas de información. Además, se accedió a las historias clínicas de los pacientes para confirmar la información contenida en la base de datos y obtener los datos faltantes. Se creó una base de datos nueva con el programa *Microsoft Excel 2010*®. la cual fue diligenciada por los investigadores.

Se escogieron 161 pacientes, con un nivel de confianza del 95%, es decir, un error tipo 1 o α del 5% y una potencia del 80%, y un tamaño muestral para cada uno de los grupos

Tabla 1. Variables incluidas en el estudio

Variable	Definición
Edad	Años cumplidos
Sexo	Género femenino o masculino
Estado civil	Estado civil actual
Régimen	Régimen al que pertenece el paciente
Edad al diagnóstico	Años cumplidos al momento del diagnóstico
Estadio del VIH inicial	Estadio actual del VIH según la clasificación del CDC, 2008
Esquema de primera línea	Descripción de los medicamentos recibidos en el primer esquema de tratamiento
Razón de modificación en TAR	Razón por la cual se realizó algún cambio en la TAR, incluidas: Falla sin genotipo, Falla con genotipo, Intolerancia, efecto adverso, desabastecimiento, interacción, simplificación
Recuento de linfocitos T CD4 al inicio	Conteo de CD4 al momento del diagnóstico
Carga viral inicial	Carga viral (ARN viral en copias/ml) al momento del diagnóstico
Genotipo	Si se realizó o no genotipo al momento de la falla virológica
Adherencia a la TAR	Definida como la toma del medicamento todos los días, según lo prescrito por el médico. Se definió como variable dicotómica, adherente o no adherente.
Presencia de efectos adversos a TAR	Ha presentado efectos adversos a la TAR o no
Falla virológica	Incapacidad de mantener suprimida la replicación viral por debajo de 50 copias / ml luego de 6 meses de iniciado el tratamiento.
Infección oportunista	Si el paciente tiene o no co-infección con otra enfermedad
Enfermedades de transmisión sexual (ETS)	Si el paciente presentó o no ETS
Otro medicamento	Si el paciente recibe o no otros medicamentos diferentes al TAR

Fuente: elaboración de los autores.

(con cambio de TAR y sin cambio). Teniendo en cuenta que en Colombia no se encontraron datos sobre el riesgo de fracaso virológico o inmunológico en pacientes expuestos vs no expuestos, y basados en un trabajo realizado en Perú en 2013 [18] que reportaba la falla virológica en un 24% y que en los pacientes que sólo habían sido expuestos a un esquema de terapia antirretroviral; un 21% presentaban falla virológica, mientras que los expuestos a varios esquemas de TAR un 35% fallaban, Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó el programa de análisis estadístico EPIDAT 4.1.

Los participantes se seleccionaron con base en un muestreo aleatorio estratificado, donde

el estrato lo definía la variable “cambio en la terapia antirretroviral”, con lo cual se buscaba controlar el sesgo de selección.

Análisis estadístico

Se realizó estadística de resumen (descriptiva) para las variables medidas en escala nominal y que fueron analizadas por medio de frecuencias absolutas y proporciones.

Las variables medidas en escala numérica se analizaron mediante medias con su respectivo intervalo de confianza y desviaciones estándar (DE) cuando había distribución normal o medianas, y rango intercuantil (IQR) en el caso de no cumplirse supuesto de normalidad y homocedasticidad.

Se realizó un análisis bivariado en busca de asociación entre las diferentes variables medidas en escala nominal y el cambio de la TAR, por medio de la prueba chi cuadrado de Pearson (X^2) o diferencia de proporciones. Además, se efectuó de manera exploratoria un análisis de las variables medidas en escala numérica, en aquellos casos en que se cumplieron los supuestos de normalidad y/o homocedasticidad se realizó la prueba t de Student, si era quebrantado alguno de estos supuestos se hizo la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Con aquellas variables identificadas en el análisis bivariado como potenciales confusoras, además, aquellas que por plausibilidad biológica debían entrar al análisis, se realizó una regresión logística binaria por el método ENTER (Backward) con el propósito de evaluar el efecto del cambio de la TAR en la falla virológica. Se evaluó el ajuste del modelo por medio de la razón de verosimilitud y por último se estimó el porcentaje de explicación del cambio en relación con la variable por medio de la prueba de Nagelkerke.

El análisis de los datos fue realizado mediante el paquete estadístico *SPSS*. versión 23 (IBM SPSS Statistics for windows, version 23.0, NY: IBM Corp.) y se consideró para todas las pruebas una significancia del 95%, es decir, un error tipo I del 5%; por consiguiente, se estableció un valor de $p < 0,05$ como significativo.

Con el fin de controlar sesgos de información, dos de los investigadores revisaron la base de datos de la cuenta de alto costo del programa, verificaron dichos datos con las historias clínicas y diligenciaron la información faltante, construyendo la base de datos del estudio.

Consideraciones éticas: el proyecto de investigación fue revisado y aprobado por el comité de ética de la CIB y el comité de ética de la Universidad CES. Adicionalmente se obtuvo el consentimiento

informado de los pacientes para emplear datos de su historia clínica y su inclusión en el estudio.

Resultados

Se evaluaron un total de 322 pacientes, 161 pacientes con cambio del esquema de TAR y 161 que no cambiaron su esquema; del total de pacientes el 73,9% fueron hombres, del total de pacientes, 74,8% eran solteros. El total de la población presentó una edad comprendida entre 18 a 79 años y una media de 45 ± 11 años. Por otro lado, el 94,4% fueron del régimen subsidiado y el 5,6% del contributivo.

Los pacientes con cambio de esquema de TAR tuvieron más falla virológica e infecciones oportunistas, comparado con los pacientes que no cambiaron de esquema. Además, su adherencia al tratamiento fue mayor. Las demás variables evaluadas no tuvieron ninguna diferencia estadísticamente significativa, al comparar ambos grupos; Tabla 2.

Respecto a las razones que motivaron el cambio del primer esquema de terapia antirretroviral, es de resaltar que cuando se encontraba registrada la razón que motivó el cambio, el principal motivo fue la presencia de efectos adversos a la TAR, entre los cuales los más frecuentes fueron la lipoatrofia y la anemia por zidovudina, seguido de la falla virológica sin genotipo y la intolerancia a los medicamentos de la TAR; sin embargo, en un poco más de la tercera parte se desconocía el motivo de cambio de esquema; Tabla 3 y 4.

El esquema más utilizado como régimen de inicio fue el de zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y efavirenz (EFV) el cual, sin tener en cuenta la categoría de "otros esquemas", fue el único con mayor frecuencia de cambio de TAR. La categoría "otros esquemas" representa una parte importante de los esquemas de inicio que corresponden a tratamientos individuales, los

Tabla 2. Distribución de variables de acuerdo con el cambio de TAR

Cambio de TAR				
Variable	Sí	No	IC95%	Valor p
Pacientes n (%)	161 (50,0)	161 (50,0)	-	-
Sexo n (%)				
Hombre	120 (74,5)	118 (73,3)	-0,09 a 0,12	0,90
Mujer	41 (25,5)	43 (26,7)		
Régimen n (%)				
Subsidiado	154 (95,6)	150 (93,2)	-0,03 a 0,08	0,47
Contributivo	7 (4,4)	11 (6,8)		
Edad al estudio (años), ± DE	45,2 ± 10,2	44,2 ± 11,8	-3,6 a 1,2	0,33
Edad al diagnóstico-Dx (años), ± DE	34,8 ± 10,7	37,5 ± 11,2	0,3 a 5,1	0,03
Estado civil n (%)				
Soltero	122 (75,8)	119 (73,9)	-	0,21
Casado	13 (8,1)	6 (3,7)		
Unión libre	16 (9,9)	27 (16,8)		
Divorciado(a)	8 (5,0)	6 (3,7)		
Viudo(a)	2 (1,2)	3 (1,9)		
Estadio inicial n (%)				
1	17 (10,6)	26 (16,2)	-	0,18
2	39 (24,2)	45 (28,0)		
3	105 (65,2)	90 (55,8)		
Efecto adverso a la medicación				
Sí	104 (64,6%)	88 (54,7%)	-0,013 a 0,212	0,07
No	57 (35,4%)	73 (45,3%)		
Falla virológica n (%)				
Sí	70 (43,5)	34 (21,1)	0,12 a 0,33	0,00001
No	91 (56,5)	127 (78,9)		
Adherencia n (%)				
Sí	129 (80,1)	23 (14,3)	0,57 a 0,75	0,00001
No	32 (19,9)	138 (85,7)		
Genotipo n (%)				
Sí	28 (17,4)	3 (1,9)	0,09 a 0,22	0,00001
No	133 (82,6)	158 (98,1)		
Infección oportunista n (%)				
Sí	89 (55,3)	69 (42,9)	0,01 a 0,24	0,03
No	72 (44,7)	92 (47,1)		
ETS n (%)				
Sí	85 (52,8)	83 (51,6)	-0,1 a 0,13	0,91
No	76 (47,2)	78 (48,4)		
Toma de medicamento no VIH (%)				
Sí	31 (19,3%)	54 (33,5%)	0,4 a 0,8	0,005
Carga viral inicial, mediana (IQR)	58479 (261897)	51699 (264412)	-	0,95
Recuento LTCD4+, mediana (IQR)	147,0 (276)	231,5 (374)	-	0,08

Fuente: elaboración de los autores.

cuales fueron asignados a pocos pacientes, que representó el 16,4%, Tabla 5 y con los cuales un 70% presentaron falla virológica. Al evaluar mediante el análisis bivariado cómo se asociaba el régimen de inicio con el cambio de la TAR, se encontró asociación significativa con un valor p de 0,000.

Tabla 3. Motivos de cambio de primer esquema antirretroviral

Motivo	n	%
Efecto adverso	46	28,6
Falla sin genotipo	18	11,2
Intolerancia	16	9,9
Falla con genotipo	11	6,8
Simplificación	7	4,3
Interacción	2	1,2
Embarazo	2	1,2
Co-infección	2	1,2
Administrativo	2	1,2
Desconocido	55	34,2

Fuente: elaboración de los autores.

Tabla 4. Efectos adversos que motivaron el primer cambio en la terapia antirretroviral

Efecto adverso	n	%
Lipoatrofia por Zidovudina	23	50,0
Anemia por Zidovudina	8	17,4
Alergia inespecífica	7	15,2
Trastorno psiquiátrico – neurológico por Efavirenz	6	13,0
Neuropatía Por Zidovudina	1	2,2
Ginecomastia	1	2,2
Desconocido	1	2,2

Fuente: elaboración de los autores.

Tabla 5: Esquemas de inicio y cambio en la TAR

Esquema inicial	N	Cambio de TAR n(%)	
		Sí	No
AZT/3TC/EFV	136	76 (55,9)	60 (44,1)
AZT/3TC/LPV/r	26	12 (46,2)	14(53,8)
ABC/3TC/EFV	39	11 (28,2)	28 (71,8)
TDF/FTC/EFV	54	10 (18,5)	44(81,5)
OTRO	50	35 (70,0)	15(30,0)

Fuente: elaboración de los autores.

Para evaluar posibles variables de confusión, con relación a la asociación entre el cambio de la TAR y la falla virológica, se realizó un análisis multivariado, controlado (ajustado) por: edad al diagnóstico, edad al momento del estudio, toma de otros medicamento no relacionado al VIH, estadio diagnóstico inicial, patologías de base y cambio en la TAR, el cual mostró que el cambio de la TAR (OR ajustado 3,4, IC 95% 2,0 – 5,8), continúa siendo el factor pronóstico más importante para falla virológica. Por el contrario, la edad del paciente (OR ajustado 0,95, IC 95% 0,94 – 0,97 con coeficiente B negativo) se comportó como un factor protector, así que por un año de edad que se aumente, disminuye la posibilidad de falla virológica. Tabla 6.

Discusión

El presente estudio se realizó con el fin de determinar la asociación entre el cambio de la terapia antirretroviral y la falla virológica, definida como la presencia de una carga viral mayor a 50 copias/ml, seis meses después del inicio o de la modificación de la terapia antirretroviral. Se encontró que el cambio en la terapia antirretroviral actuaba como un factor de riesgo para falla virológica cuando se controló por otras variables.

Con respecto a las características sociodemográficas como edad, sexo y estado civil, los resultados fueron similares a lo encontrado en estudios previos [18,19]. En este estudio, a diferencia de otros, se encontró una alta prevalencia global de falla virológica (32,3%); esto en parte puede ser explicado por la diferencia en la definición de esta, pues los estudios de Alave *et al.* 2014 [18] y De la Hoz *et al.* 2013 [19] encontraron una prevalencia del 24% y 20,9%, respectivamente, y en ellos, la falla virológica se definió como la presencia de una carga viral mayor a 1000 copias/ml.

Sobre los principales motivos de cambio de la terapia antirretroviral, de los 161 pacientes

Tabla 6: Análisis multivariado de la asociación entre la falla virológica y el cambio de TAR

Variable	Coefficiente β	OR crudo	OR ajustado	IC 95%	p
Cambio de la TAR	1,235	2,87	3,439	2,021 – 5,852	0,000
Edad	-.054	0,94	0,95	0,94 – 0,97	0,000
Patología base	-,528	0,41	,590	,334 – 1,041	0,07

Fuente: elaboración de los autores.

que cambiaron su primer esquema de terapia antirretroviral, en una tercera parte de los pacientes se desconocía la razón de cambio, no obstante, en los restantes el principal motivo fue la presencia de efectos adversos a la terapia antirretroviral. Estos resultados son similares a los encontrados por Subiela H. *et al.* 2016 [20] en Venezuela, en un estudio retrospectivo entre 2010 y 2013, en el cual la reacción adversa a medicamentos representó casi la mitad, 47,5% de todas las causas de cambio de terapia antirretroviral, señalando que la zidovudina fue el antirretroviral más asociado a la aparición de dichas reacciones, hallazgo que se corresponde con lo encontrado en este estudio.

Resultados similares a los descritos aparecen en diferentes estudios, entre los cuales cabe destacar el multicéntrico de César C. *et al.* 2010 [13], realizado en siete países de América Latina y el Caribe.

De acuerdo con la Guía de Buena Práctica Clínica de 2014, en Colombia, la recomendación para elegir el esquema de inicio de terapia antirretroviral consiste en combinar dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa, que se consideran la columna vertebral del tratamiento, asociados a un tercer medicamento de diferente clase terapéutica. Los antirretrovirales recomendados para iniciar la terapia en la actualidad son tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC) más un tercer medicamento, siendo el más utilizado efavirenz (EFV) o un inhibidor de proteasa como lopinavir/ritonavir (LPV/r) [21]. En estas recomendaciones la

zidovudina pasó a ser una opción alternativa; no obstante, al buscar estudios previos (dado que esto es un cambio reciente) los esquemas más utilizados son en combinación con zidovudina (AZT). César *et al.* 2010 [13] describieron que el régimen de inicio más común era AZT/3TC/EFV, que representó un 41,2% de los esquemas. En Nicaragua, Bautista *et al.* 2017 [22] observaron que este mismo esquema era el más utilizado con un porcentaje similar, al igual que el de Subiela *et al.* [20], hallazgos semejantes a lo encontrado en este estudio.

Así mismo se observó una asociación significativa entre el esquema inicial y el cambio de la TAR, lo cual corresponde con los hallazgos encontrados en otros estudios, en los cuales reportan mayor probabilidad de cambio con esquemas conformados con zidovudina y menor probabilidad en aquellos que incluyen tenofovir [23]. Njuguna C. *et al.* 2013 [24] reportaron que quienes inician con AZT un 26,7% cambian de esquema, comparado con los que inician con TDF de los cuales solo un 7,7% cambian; esto se explica por la mejor tolerancia que se ha observado en este último.

Con relación a la adherencia y el cambio de la TAR, los resultados de la presente investigación arrojan que existe una asociación significativa entre estas dos variables y que a mayor adherencia menor cambio, por lo que representa un factor protector para el mismo. Hallazgo posiblemente relacionado con el de Cuba por Aragonés *et al.* 2016 [25], quienes también encontraron asociación entre la

adherencia y el cambio de TAR, pero, por el contrario señalan que el cambio en la TAR aumentaba la probabilidad de tener una alta adherencia en 1,6 veces.

Además de la adherencia, se halló que tomar otros medicamentos también se asocia a menor número de cambios en la TAR, relación que ha sido poco explorada en los estudios, pero que no corresponde con lo encontrado por Anlay *et al.* 2016 [26], en su estudio retrospectivo realizado en Etiopía, en el cual observaron que los pacientes que toman otros medicamentos concomitantemente con la TAR, tienen 2,54 veces más riesgo de cambio en el esquema inicial y en cualquier momento de la terapia. En este mismo estudio también informó que quienes presentaban reacciones adversas o toxicidad con la medicación, tenían 25,27 veces más riesgo de cambiar el esquema inicial, relación que no mostró asociación significativa en el presente estudio, pero que debe ser explorada posteriormente.

Los pacientes que viven con el VIH pueden experimentar cambios en la terapia antirretroviral muy frecuentes, debido a múltiples razones y aun bajo supresión virológica pueden requerir un cambio con el riesgo de afectar su control. Por esto la finalidad del estudio era demostrar si el cambio en la terapia antirretroviral independiente del motivo, se relacionaba con la falla virológica y, de acuerdo a los resultados obtenidos, estos dos tuvieron una asociación significativa, siendo el cambio un factor de riesgo para falla virológica, hallazgo similar al encontrado por Alave *et al* [18] en Perú. Dado que en América esta asociación poco aparece en los estudios realizados en población VIH, se expandió la búsqueda a otras partes del mundo encontrando hallazgos como los siguientes: Hawkins *et al.* 2017 [27] en Tanzania descubrieron que la mortalidad en general era mayor en pacientes que cambiaban a una segunda línea comparado con

aquellos que no cambian; pero si el cambio se debía a una falla virológica confirmada, la mortalidad era menor en el grupo que cambiaba de TAR. Francis Kiweewa *et al.* en 2019 [28], en su estudio también realizado en África, específicamente en Kenya, Tanzania, Uganda y Nigeria, encontraron que el estar en una segunda línea de TAR se comportaba como un predictor de falla virológica. En China, Wei Kan *et al.* 2017 [29] exploraron la asociación de falla virológica con cambio de la TAR, pero no encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En este estudio se presentaron al menos dos limitaciones. Primero, tratándose de un estudio retrospectivo con revisión de las historias clínicas de los pacientes, el éxito en la recolección de los datos dependía de la información depositada allí, lo cual representó una limitación al momento de conseguir información importante, como lo fue el motivo de cambio de la terapia antirretroviral, el recuento de CD4⁺ y la carga viral inicial. Segundo, aunque el auto reporte por parte del paciente es ampliamente utilizado para medir el nivel de adherencia a la terapia antirretroviral, la limitación de este método puede explicar el bajo porcentaje de pacientes no adherentes a la TAR.

Conclusiones

Los resultados obtenidos permiten concluir que, en la presente investigación, el cambio de la terapia antirretroviral representa la principal variable asociada con falla virológica. Este hallazgo cobra relevancia habida cuenta que el medicamento más utilizado en los esquemas de primera línea fue AZT, el cual en Colombia es considerado alternativa, y no de elección, para el inicio del TAR, y asociado a una mayor frecuencia de eventos adversos como efectos hematológicos, comparado con esquemas basados en ABC y TDF [30]. A pesar de limitaciones referentes a su diseño y recuperación de la información, los autores consideran que estos hallazgos son impor-

tantes a la hora de definir cada programa de atención un esquema de inicio de terapia antirretroviral que propenda por mantenerse en el tiempo, como una medida que ayude a cada paciente a preservar su control virológico y una buena calidad de vida.

Agradecimientos

A la Corporación para investigaciones biológicas-CIB. Al Programa de VIH de la IPS

CIB Salud y a la EPS Savia Salud por facilitar el desarrollo del estudio.

Conflictos de interés: los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuentes de financiación: los investigadores fueron financiados por la CIB, Universidad CES y la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Literatura citada

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. **Datos de onusida 2017**. Ginebra: Joint United Nations: UNAIDS; 2017.
2. Martín MT, Rovira M, Massanes M, del Cacho E, Carcelero E, Tuset M, et al. **Análisis de la duración y los motivos de cambio de la primera combinación de tratamiento antirretroviral**. *Farm Hosp* 2010; 34(5):224–30.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.01.013>
3. Collins SE, Grant PM, Shafer RW. **Modifying Antirretroviral Therapy in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients**. *Drugs* 2016; 76(1):75–98.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0515-6>
4. Gratacòs L, Tuset M, Codina C, Miró JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. **Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes**. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(7):241–245.
DOI: <https://doi.org/10.1157/13085280>
5. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. **Reasons for modification and discontinuation of antirretrovirals: results from a single treatment centre**. *Aids* 2001; 15(2):185–194.
6. Sun J, Liu L, Shen J, Qi T, Wang Z, Song W, et al. **Reasons and Risk Factors for the Initial Regimen Modification in Chinese Treatment-Naïve Patients with HIV Infection: A Retrospective Cohort Analysis**. *PLoS One* 2015; 10(7):e0133242.
DOI: doi.org/10.1371/journal.pone.0133242
7. Messou E, Anglaret X, Duvignac J, Konan-N'Dri E, Komana E, Gnokoro J, et al. **Antirretroviral treatment changes in adults from Côte d'Ivoire: the roles of tuberculosis and pregnancy**. *AIDS* 2010; 24(1):93–9.
DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832ec1c3>
8. Woldemedhin B, Wabe NT. **The reason for regimen change among HIV/AIDS patients initiated on first line highly active antirretroviral therapy in Southern Ethiopia**. *N Am J Med Sci* 2012; 4(1):19–23
DOI: <https://doi.org/10.4103/1947-2714.92898>
9. Inzaule S, Otieno J, Kalyango J, Nafisa L, Kabugo C, Nalusiba J, et al. **Incidence and Predictors of First Line Antirretroviral Regimen Modification in Western Kenya**. *PLoS One* 2014; 9(4):e93106.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093106>
10. Kumarasamy N, Vallabhaneni S, Cecelia AJ, Yephthomi T, Balakrishnan P, Saghayam S, et al. **Reasons for modification of generic highly active antirretroviral therapeutic regimens among patients in southern India**. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(1):53–58. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000188123.15493.43>
11. Silva-Torres TS, Wagner-Cardoso S, Velasque LS, Veloso VG, Grinsztejn B. **Incidence rate of modifying or discontinuing first combined antirretroviral therapy regimen due to toxicity during the first year of treatment stratified by age**. *Brazilian J Infect Dis* 2014; 18(1):34–41.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.04.005>
12. Hernández-Requejo D, Pérez-Ávila J. **Causas de cambio de tratamiento en un grupo de pacientes VIH/SIDA cubanos**. *Rev Cuba Investig Biomédicas* 2010; 29(2):223–230.

13. Cesar C, Shepherd BE, Krolewiecki AJ, Fink VI, Schechter M, Tuboi SH, et al. **Rates and Reasons for Early Change of First HAART in HIV-1-Infected Patients in 7 Sites throughout the Caribbean and Latin America.** *PLoS One* 2010; 5(6):e10490. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010490>
14. Cesar C, Jenkins CA, Shepherd BE, Padgett D, Mejía F, Ribeiro SR, et al. **Incidence of virological failure and major regimen change of initial combination antiretroviral therapy in the Latin America and the Caribbean: an observational cohort study.** *Lancet HIV* 2015; 2(11):e492–500. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00183-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00183-6)
15. Korsnes JS, Goodwin BB, Murray M, Candrilli SD. **Antiretroviral Treatment Switching and Its Association With Economic Outcomes and Adverse Treatment Effects Among Commercially Insured and Medicaid-Enrolled Patients With HIV in the United States.** *Ann Pharmacother* 2016; 50(12):989-1000. DOI: <https://doi.org/10.1177/1060028016659888>
16. Wolff M, Shepherd BE, Cortés C, Rebeiro P, Cesar C, Wagner Cardoso S, et al. **Clinical and Virologic Outcomes After Changes in First Antiretroviral Regimen at 7 Sites in the Caribbean, Central and South America Network.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71(1):102–10. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000817>
17. Lizbeth Acuña Merchán. **Situación Del VIH En Colombia 2016.** Bogotá: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo [CAC]; 2016.
18. Alave J, Paz J, Gonzalez E, Campos M, Rodríguez M, Willig J, et al. **“Risk factors associated with virologic failure in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy at a public hospital in Peru”.** *Rev Chil Infectol* 2013; 30(1):42–8. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182013000100006>
19. De-La-Hoz JM, Bolaño L, Cárdenas O, González R, Sabbag J, Palacio L, et al. **Characterization of treatment failure in HIV positive patients in the Colombian Caribbean region.** *Colomb Med* 2014; 45(4):162–167. DOI: <https://doi.org/10.25100/cm.v45i4.1566>
20. Subiela H JD, Dapena-Barroeta E. **Cambio de la terapia antiretroviral de gran actividad asociada a reacciones adversas medicamentosas en un centro especializado en Venezuela.** *Investig Clin* 2016; 57(1):3–12.
21. Martínez-Buitrago E, Arévalo-Mora L, Pinzón-Florez C, Álvarez C, Osorio D, Cepeda M. et al. **Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos.** Bogotá: Ministerio de la Salud y de la Protección Social de la República de Colombia: 2014.
22. Bautista Escoto MJ. **Estado virológico-inmunológico y causas de falla virológica en pacientes con VIH/SIDA en TARAA en el Hospital “Antonio Lenín Fonseca” de Enero 2009 a Enero 2014.** Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2014
23. Ankrah DNA, Lartey M, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM. **Five-year trends in treatment changes in an adult cohort of HIV/AIDS patients in Ghana: A retrospective cohort study.** *BMC Infect Dis* 2017; 17(1):1–10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2752-7>
24. Njuguna C, Orrell C, Kaplan R, Bekker LG, Wood R, Lawn SD. **Rates of Switching Antiretroviral Drugs in a Primary Care Service in South Africa before and after Introduction of Tenofovir.** *PLoS One* 2013; 8(5):1–7. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063596>
25. Aragonés C, Sánchez L, Campos JR, Pérez J. **Antiretroviral therapy adherence in persons with HIV/AIDS in Cuba.** *MEDICC Rev* 2011; 13(2):17–23.
26. Anlay DZ, Alemayehu ZA, Dachew BA. **Rate of initial highly active anti-retroviral therapy regimen change and its predictors among adult HIV patients at University of Gondar Referral Hospital, Northwest Ethiopia: A retrospective follow up study.** *AIDS Res Ther* 2016; 13(10):4–11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0095-x>
27. Hawkins C, Hertzmark E, Spiegelman D, Muya A, Ulenga N, Kim S, et al. **Switching to second-line ART in relation to mortality in a large Tanzanian HIV cohort.** *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(7):2060–2068. DOI: 10.1093/jac/dkx098
28. Kiweewa F, Esber A, Musinye E, Reed D, Crowell TA, Cham F, et al. **HIV virologic failure and its predictors among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in the African Cohort Study.** *PLoS One* 2019; 14(2):e0211344. DOI: 10.1371/journal.pone.0211344. eCollection 2019
29. Kan W, Teng T, Liang S, Ma Y, Tang H, Zuohela T, et al. **Predictors of HIV virological failure and drug resistance in Chinese patients after 48 months of antiretroviral treatment, 2008-2012: A prospective cohort study.** *BMJ Open* 2017; 7(9):1–15. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016012>

30. Alzate-Angel JC, Duque-Molina MM, García-García HI. **Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in Fixed-dose Combinations as Initial Treatment for HIV Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis.** *Colomb Med* 2017; 48(2):70-81. DOI: <https://doi.org/10.25100/cm.v48i2.2774>

