



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES DE COLOMBIA

**Tesis presentada por Jorge Enrique Machado Alba para la obtención del
título de Doctor en Farmacología de la Universidad Autónoma de Barcelona**

Director de la Tesis: Xavier Vidal Guitart

Abril 2013

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología

Universidad Autónoma de Barcelona

AGRADECIMIENTOS

Hasta ahora nunca estuve tan agradecido con Mayito y mis hijos Manuel Enrique y Juan Guillermo por su comprensión y apoyo continuo y duradero que facilitó que el tiempo que debía compartir con ellos lo dedicase a este trabajo doctoral.

SUMARIO

Efectividad del tratamiento antirretroviral en pacientes con diagnóstico de VIH/sida de dos ciudades de Colombia..	6
Planteamiento del problema	7
Justificación	9
Objetivos	12
-Objetivo general	12
-Objetivos específicos	12
Materiales y métodos	13
-Variables	14
- Criterios de inclusión	15
- Criterios de exclusión	15
-Consideraciones bioéticas	15
-Análisis de datos	16
Resultados	17
-Tabla 1	18
-Tabla 2	20
-Tabla 3	21
- Figura 1	22
- Figura 2	24
- Comparación entre pacientes controlados y no controlados	24
- Tabla 4	26
- Evaluación de los costos	28
Discusión	29
-Conclusiones	34
-Limitaciones	35
Referencias bibliográficas	36

Efectividad del tratamiento antirretroviral en pacientes con diagnóstico de VIH/sida de Colombia	40
Planteamiento del problema	41
Justificación	43
Objetivos	46
-Objetivo general	46
-Objetivos específicos	46
Materiales y métodos	47
-Variables	48
- Criterios de inclusión	50
- Criterios de Exclusión	50
-Consideraciones bioéticas	50
-Análisis de datos	51
Resultados	52
-Tabla 5	53
-Tabla 6	55
-Tabla 7	57
-Tabla 8	58
-Figura 3	60
-Figura 4	61
- Comparación entre pacientes controlados y no controlados	62
-Tabla 9	64
-Análisis multivariado	66
-Evaluación de los costos	67
Discusión	68
-Conclusiones	74
-Limitaciones	75
Referencias bibliográficas	76

Evaluación de la respuesta y seguridad a diferentes esquemas de tratamiento antirretroviral en Colombia	82
Introducción	83
Materiales y métodos	85
- Consideraciones bioéticas	86
- Análisis de datos	86
Resultados	87
- Figura 5	89
-Tabla 10	90
- Comparación por esquemas de tratamiento	91
- Comparación según tiempo transcurrido entre inicio del tratamiento antirretroviral y el cambio de esquema terapéutico.	93
- Comparación según reporte de falla terapéutica	95
-Tabla 11	96
Discusión	97
-Conclusiones	102
-Limitaciones	103
Referencias bibliográficas	104
ANEXOS	108
- Anexo 1. Formato de recolección de la información	109
- Anexo 2. Instructivo diligenciamiento del formato de recolección de información de la investigación.	111
- Anexo 3. Consentimiento informado	113
- Anexo 4. Formato de recolección de la información	114
- Anexo 5. Publicaciones	116

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE VIH/SIDA DE DOS CIUDADES
DE COLOMBIA**

Línea de investigación: Farmacoepidemiología

Planteamiento del problema

El VIH/SIDA es una patología causada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), el cual, desde su primera descripción en 1981, ha aumentado paulatinamente su prevalencia hasta convertirse en una pandemia mundial. A finales del 2007 se estimó que 33,2 millones de personas en el mundo presentaban la infección por VIH. Desde su inicio ha provocado la muerte de aproximadamente 13,9 millones de personas. Sólo en 2007 provocó 2,1 millones de muertes, 58.000 de las cuales ocurrieron en Latinoamérica. Esta patología ha venido en aumento en Colombia con aproximadamente 190.000 casos de VIH/SIDA para el año 2004.

El tratamiento del VIH/SIDA se basa en la implementación de medidas no farmacológicas y la terapia antiviral, los cuales son el pilar fundamental del manejo. Desafortunadamente sus beneficios se ven comprometidos cuando aparecen ciertos factores, como son el desarrollo de resistencia a los fármacos, la pobre adherencia al tratamiento, el alto costo y el bajo acceso a estos medicamentos. Siendo la resistencia a estos medicamentos antivirales probablemente el principal factor causante de la disminución en la supresión viral, para enfrentar dicho fenómeno se han usado terapias combinadas antivirales, se han desarrollado permanentemente nuevos fármacos y se ha implementado la realización de test de resistencia, los cuales hasta ahora están incursionando en el país.

Una vez emprendida la terapia se plantea el reto de determinar si está siendo efectiva para controlar la carga viral y elevar el conteo de células CD4, con lo cual se puede reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes y mejorar su calidad de vida. Es conocido que se implementan múltiples terapias combinadas antirretrovirales, pero se desconoce en nuestro medio que resultados se están obteniendo en el control de la enfermedad.

Justificación

El VIH/SIDA es una patología causada por el retrovirus humano llamado Virus de Inmunodeficiencia Humana, reconocido por primera vez en Estados Unidos durante el verano de 1981; en 1983 se aisló el virus por primera vez, y en 1984 se demostró claramente que dicho agente era el causante de tal patología (1).

Este virus, perteneciente a la familia Retroviridae del género de los lentivirus (2), destruye lentamente el sistema inmunitario del huésped. Se une selectivamente a las células que expresan en su superficie la molécula CD4+, siendo las más importantes los linfocitos T ayudadores y el sistema monocítico mononuclear, causando un grave daño en las funciones de inmunidad celular y en el control de la inmunidad humoral, lo cual ocasiona una deficiencia progresiva del sistema inmunitario de la persona infectada (1).

A finales del 2007 se estimó que 32,2 millones de personas en el mundo presentaban la infección o la enfermedad por VIH (3). Desde el inicio de la pandemia de VIH/SIDA han muerto aproximadamente 13.9 millones de personas debido a esta patología. Según estadísticas de la OMS, para Colombia durante el año 2004 se registraron aproximadamente 190.000 casos de VIH/SIDA (4).

A la par de la implementación de las medidas no farmacológicas se ha posicionado como pilar fundamental del tratamiento para el VIH/SIDA el uso de medicamentos antirretrovirales, los cuales han alterado fundamentalmente la historia natural de la enfermedad (4, 5), ya que esta terapia ha disminuido la progresión de la infección por VIH, aumentando la sobrevida de los pacientes (6, 7).

La efectividad del tratamiento se mantiene si se utiliza un régimen que sea eficaz y tolerable, lo que permite la adherencia al tratamiento (8). Los beneficios de la terapia antiviral pueden verse comprometidos cuando aparecen ciertos factores, como defectos de la inmunidad del huésped, la alta capacidad que tiene el virus de desarrollar resistencia a los fármacos (6, 9), y pobre adherencia al tratamiento. A esto se suma el alto costo y bajo acceso a los medicamentos en países en vía de desarrollo, así como la alta toxicidad de los mismos (10). La estrategia de manejo actual es el uso de terapia antirretroviral altamente activa (TARGA o HAART, en la sigla inglesa) (9, 11).

La efectividad de la terapia antirretroviral se determina con la evaluación de la respuesta virológica a través de la medición de la carga viral, cuyos resultados menores de 400 copias/ml indican una respuesta adecuada y menores de 50 copias/ml una respuesta óptima y además con la evaluación de la respuesta inmunológica con medición de linfocitos CD4 que indican una respuesta adecuada

con resultados mayores de 250 células/mm³ (11, 12). Diferentes estudios han mostrado que los resultados de la terapia antirretroviral pueden ser variables y se puede alcanzar un control en proporciones diferentes que van desde el 25 % hasta el 79 % de los pacientes (11, 13, 14).

Debido a las diversas limitaciones para la realización de test de resistencia, éstos han tenido poca aplicabilidad en algunos países en vía de desarrollo y hacen parte de las normas de tratamiento en Colombia sólo desde enero de 2007 (11). Por esta razón, en nuestro medio, los médicos que tienen a cargo el tratamiento de los pacientes con VIH/SIDA con frecuencia se han visto obligados a modificar el esquema prescrito sin tener acceso a este tipo de test (11). Tal situación ha provocado la implementación de una gran diversidad de protocolos de manejo para los pacientes con VIH/SIDA, adoptados empíricamente y basados en la experiencia clínica del médico y no en pautas racionales soportadas científicamente.

Es necesario conocer la efectividad del tratamiento antirretroviral en los pacientes colombianos con diagnóstico de VIH/SIDA y los factores que puedan determinar o condicionar dicha efectividad, como la adherencia, los antecedentes de infecciones de transmisión sexual, enfermedades oportunistas y variables socio demográficas, para mejorar la calidad de la atención de estas personas.

Objetivos

Objetivo General:

Determinar la efectividad del tratamiento antirretroviral y los factores relacionados con ella en un grupo de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA de dos ciudades de Colombia para mejorar la calidad de la atención sanitaria.

Objetivos específicos:

- 1- Determinar la proporción de pacientes en los cuales la terapia está siendo efectiva a través de las pruebas paraclínicas que lo confirman.

- 2- Definir si la terapia antirretroviral está dentro de los parámetros normados en Colombia en cuanto a asociaciones recomendadas y Dosis Diaria Definida.

- 3- Determinar los factores y variables asociadas con la efectividad del tratamiento antirretroviral

- 4- Definir el costo facturado de la terapia con medicamentos antirretrovirales en los pacientes de dos ciudades colombianas

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo observacional sobre la utilización de medicamentos antirretrovirales en la totalidad de pacientes de todas las edades, de ambos sexos con diagnóstico de VIH/SIDA afiliadas al régimen contributivo y subsidiado del SGSSS en tres Empresas Promotoras de Salud (EPS) y Administradoras de Régimen Subsidiado (ARS) de las ciudades de Pereira y Manizales (Colombia). Se hizo la recolección de forma censal a todos aquellos pacientes que presentaran el diagnóstico y estuvieran recibiendo tratamiento antirretroviral. Se analizaron los datos de prescripción y efectividad a partir de las historias clínicas completas de dichos pacientes. Las historias clínicas se encuentran sistematizadas en las respectivas EPS y cuentan con la información actualizada y total del seguimiento del paciente que se encuentra en el programa de Tratamiento del VIH/SIDA.

Se tuvieron en cuenta todos los pacientes a los que se les hubiese iniciado tratamiento antirretroviral para la infección por VIH en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2008, con lo cual se incluyeron todos aquellos pacientes que hubiesen muerto, descontinuado la terapia, se hubiesen perdido o no se les hiciese medición de la carga viral.

La información fue recogida por un médico, para lo cual se diseñó un formato de recolección de la información que se manejó de manera sistematizada y en el cual se consignaron todas las variables de estudio. A partir de los datos obtenidos de la historia clínica, se diseñó una base de datos con la información de los pacientes objeto del estudio.

Las siguientes son las variables que se tuvieron en cuenta:

1. Variables demográficas: edad, género, estado civil (solo o acompañado), filiación (cotizante, beneficiario y subsidiado).
2. Antecedentes: pareja con diagnóstico de VIH/SIDA, diagnóstico previo de enfermedades por oportunistas (tuberculosis, criptococosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, candidiasis, toxoplasmosis, neumocistosis), otras infecciones de transmisión sexual (ITS) (condilomas, blenorragia, sífilis, herpes).
3. Resultados de carga viral (en copias/ml) y conteo de CD4 (en células/mm³) inicial y en el último semestre consignadas en la historia clínica.
4. Combinaciones o esquemas de medicamentos antirretrovirales que estaba recibiendo con sus dosis respectivas inmediatamente antes de la fecha de los resultados de carga viral y conteo de CD4
5. Tiempo de evolución de la enfermedad.
6. Tiempo de inicio del tratamiento antirretroviral

7. Valor facturado a cargo de los medicamentos antirretrovirales.

Criterios de inclusión

- Todo paciente con diagnóstico de VIH/SIDA confirmado por Western Blot que haya iniciado tratamiento antirretroviral a partir del 1 de enero de 2003 (incluye pacientes que hayan fallecido, hayan abandonado el programa y los que sigan en tratamiento activo)
- De cualquier edad y sexo
- Que tengan o no resultados paraclínicos con medición de carga viral y conteo de CD4

Criterios de Exclusión

- Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la recolección de la información menor de 6 meses.

Consideraciones bioéticas

El protocolo fue sometido a revisión científico – técnica y bioética por las instancias correspondientes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la

Universidad Tecnológica de Pereira y de las EPS participantes, en la categoría de investigación sin riesgo.

Análisis de datos

La base de datos se hizo en formato Excel. Para el análisis de los datos, se usó el paquete estadístico PASW[®] Statistics 17.0 para Windows. Los estadísticos descriptivos utilizados fueron media, desviación estándar y valores máximo y mínimo para las variables continuas y porcentajes para las variables categóricas. Se utilizó la prueba de ji al cuadrado para la comparación de variables categóricas. Se establecieron las diferencias de medias entre los valores iniciales y finales de interés mediante pruebas pareadas no paramétricas (prueba de Wilcoxon), dada la asimetría de sus distribuciones. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria usando como variable dependiente el control o no de la infección. Se predeterminó el nivel de significancia estadística en $p < 0,05$.

Resultados

Las características de la población estudiada se muestran en la tabla 1. En la muestra de 134 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral de 2 ciudades colombianas se encontró un predominio de personas de sexo masculino (91 hombres y 43 mujeres con una relación 2,1:1), jóvenes, con edad promedio por debajo de los 39 años, todos afiliados al SGSSS distribuidos así: EPS contributiva en Pereira (n=42 pacientes, 31,3 % de la muestra. Tasa de prevalencia de 0,93 pacientes con diagnóstico de VIH por 1.000 afiliados), EPS subsidiada en Pereira (n=49, 36,6 %. Tasa de prevalencia de 1,22 pacientes con diagnóstico de VIH por 1.000 afiliados) y EPS contributiva en Manizales (n=43, 32,1 %. Tasa de prevalencia de 1,07 pacientes con diagnóstico de VIH por 1.000 afiliados). El tiempo de duración de la enfermedad fue en promedio de 59,0 meses (DE 42,1, rango 4 a 186 meses) hasta el momento de recolección de la información. El tiempo de duración del tratamiento fue en promedio de 47,52 meses (DE 32,63, rango 1 a 161 meses). Un importante porcentaje de pacientes tenía su pareja también infectada por el VIH y además muchos de ellos tenían el antecedente de haber sufrido enfermedades por gérmenes oportunistas, principalmente *Candida albicans* y *Micobacterium tuberculosis*. También contaban algunos de ellos con el antecedente de haber sufrido otra ITS en el pasado, en particular condilomas acuminados, herpes genital e infección gonocócica y, en especial, 10 pacientes (7,5 %) habían sufrido al menos 2 ITS adicionales al VIH. Un solo paciente tenía como antecedente haber desarrollado algún tipo de cáncer,

en este caso un linfoma de Hodgkin, uno solo tenía co-infección diagnosticada con el virus de la hepatitis B y en 12 casos (27,9 % de las mujeres) se hizo el diagnóstico de la infección por VIH durante los controles de embarazo.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de 134 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 2 ciudades colombianas, 2008-2009.

Demográficas y clínicas	
Edad (media [DE], años)	38,6 (10,7)
Genero (femenino/masculino, %)	32,1/67,9
Estado civil (solo/acompañado, %)	50,0/50,0
Filiación (beneficiario/cotizante/subsidiado, %)	7,5/56,0/36,5
Tiempo latencia Diagnóstico-inicio TARGA (media [DE], meses)	17,0 (28,3)
Muertes en el periodo (%)	3,7
Pareja con infección VIH (si/no/sin dato, %)	28,4/48,5/23,1
Antecedentes de enfermedades oportunistas	
Candidiasis (%)	24,6
Tuberculosis (%)	17,2
Toxoplasmosis (%)	9,7
Neumocistosis (%)	4,5
Criptococosis (%)	4,5
Histoplasmosis (%)	3,7

Antecedentes de infección de transmisión sexual

Condilomatosis (%)	22,4
Herpes (%)	14,9
Blenorragia (%)	11,2
Sífilis (%)	9,0

Los medicamentos antirretrovirales empleados con mayor frecuencia fueron efavirenz, abacavir, las asociaciones de lamivudina + zidovudina y lopinavir + ritonavir y los esquemas empleados se pueden observar en las tablas 2 y 3. Todos estaban recibiendo esquemas a las Dosis Diarias Definidas recomendadas para cada medicamento. Es llamativo que para 134 pacientes se hallaran 31 esquemas diferentes, encontrándose que 18 (58,0 %) de estos esquemas están registrados en las Guías de Práctica Clínica VIH/sida y los restantes 13 (42,0 %), no son por lo menos opciones contempladas por la norma en el país. Se observó que el tratamiento antirretroviral sufrió modificaciones al primer esquema que recibió el paciente en 71 casos (53,0 %) y los restantes 63 pacientes continuaban con la terapia original. Los manejos para comorbilidades más frecuentemente empleados fueron gemfibrozil para dislipidemias (8,2 % de pacientes), aciclovir en infecciones por herpes virus (3,0 %), sulfato ferroso para trastornos anémicos (3,0 %) y un solo paciente tenía tuberculosis activa y estaba en tratamiento.

Tabla 2. Patrones de prescripción de los antirretrovirales más frecuentemente utilizados de 134 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 2 ciudades colombianas, 2008-2009.

Medicamento	Número de pacientes	Porcentaje de uso (%)	Dosis media (mg/día)	Rango de dosis (mg/día)	Edad (DE)
Lamivudina	118	88,1	300	300-600	37,6 (9,6)
Zidovudina	87	64,9	600	600-600	37,6 (9,6)
Efavirenz	59	44,0	600	600-600	36,9 (10,9)
Lopinavir + Ritonavir	45	33,6	800	800-800	37,6 (11,3)
Abacavir	32	23,9	600	300-600	41,4 (8,9)
Didanosina	17	12,7	400	400-800	43,2 (11,6)
Indinavir	10	7,5	1600	800-2400	42,3 (4,9)
Nevirapina	10	7,5	400	200-400	41,0 (11,5)
Ritonavir	10	7,5	200	200-600	49,0 (4,2)
Estavudina	9	6,7	80	80-80	35,6 (13,9)

Adicionalmente se encontraron reportes de incumplimiento al tratamiento en 28 casos (20,9 % de la muestra), en los cuales el médico tratante notificó que el paciente no tomaba la terapia por diferentes razones (falta de adherencia, desafiliación al SGSSS al perder el empleo, ignorancia), también se encontraron reportes de fallo terapéutico en 19 casos (14,2 %), que obligaron a replantear la terapia y finalmente, cambio del esquema por aparición de reacciones adversas

medicamentosas en 29 pacientes (21,6 %) siendo las causas más destacadas la intolerancia gastrointestinal (n=8, 5,9 %), síndrome anémico (n=6, 4,4 %), dislipidemia (n=5, 3,7 %), depresión (n=5, 3,7 %) y nefrolitiasis, asociada esta última al uso de indinavir (n=3, 2,2 %), entre otras.

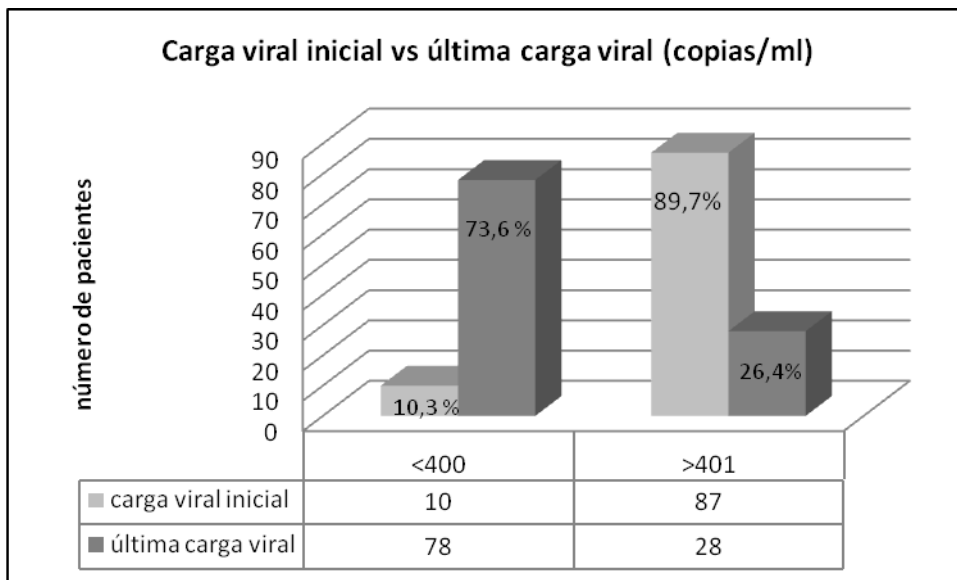
Tabla 3. Asociaciones de antirretrovirales más frecuentemente utilizadas por los 134 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 2 ciudades colombianas, 2008-2009.

Asociación de fármacos antirretrovirales	n	%
Efavirenz + Lamivudina/Zidovudina	43	32,1
Lamivudina/Zidovudina + Lopinavir/Ritonavir	20	14,9
Abacavir + Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir	7	5,2
Indinavir + Lamivudina/Zidovudina + Ritonavir	6	5,2
Abacavir + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir	6	4,5
Efavirenz + Estavudina + Lamivudina	7	4,5
Lamivudina/Zidovudina + Nevirapina	6	4,5
Estavudina + Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir	5	3,7
Efavirenz + Abacavir + Lamivudina	4	3,0
Abacavir + Lamivudina/Zidovudina	3	2,2
Otros (21 esquemas más)	27	20,1

Se hallaron registros de medición de la carga viral al momento del diagnóstico en 97 de los 134 casos (72,3 % de los pacientes) y de medición en el último semestre previo a la recolección de la información en 106 casos (79,1 % distribuidos así:

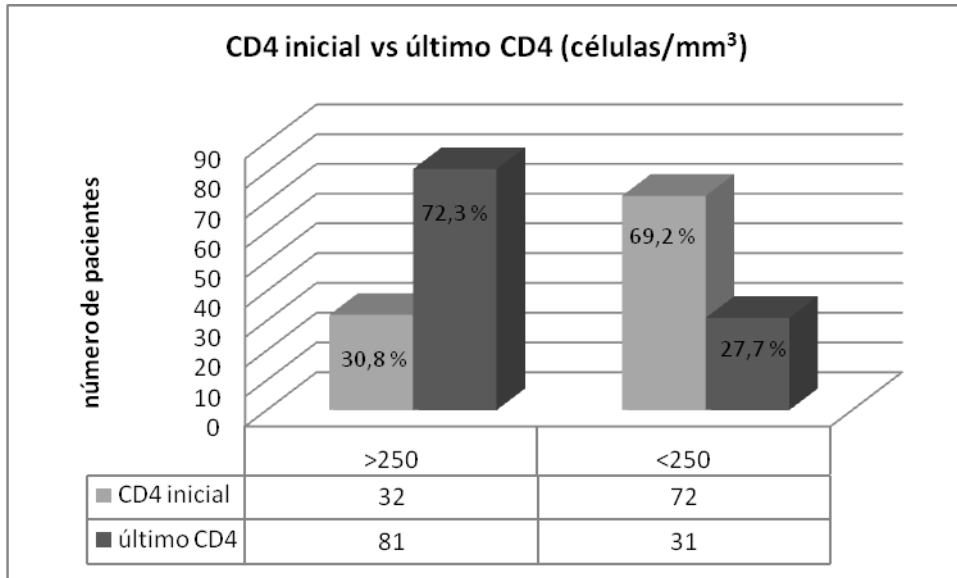
89,8 % en EPS subsidiada Pereira, 81,4 % en EPS contributiva Manizales y 64,3 % en EPS contributiva Pereira. El número de pacientes con carga viral inicial y final menor de 400 copias/ml puede observarse en la figura 1. Se pudo establecer que la terapia antirretroviral estaba siendo efectiva en el 74,5 % de los pacientes al momento de la recolección de la información. El promedio de carga viral inicial fue 161,863 copias/ml (DE 497.751, rango 25-4.600.000) y el final fue 28,672 copias/ml (DE 125.105, rango indetectable-1.077.800). Utilizando pruebas no paramétricas para establecer la diferencia de medias, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de carga viral inicial y final ($p < 0,001$).

Figura 1. Distribución de la carga viral inicial y final de 134 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 2 ciudades colombianas, 2008-2009.



Se hallaron registros de medición de linfocitos CD4 al momento del diagnóstico en 104 de los 134 casos (77,6 % de los pacientes) y de medición en el último semestre previo a la recolección de la información en 112 casos (83,6 %). El número de pacientes con linfocitos CD4 inicial y final mayor de 250 células/ mm³ puede observarse en la figura 2. Se pudo establecer una adecuada respuesta inmunológica a la terapia antirretroviral en el 72,3 % de los pacientes al momento de la recolección de la información. El promedio de linfocitos CD4 inicial fue 242,3 células/ mm³ (DE 437,8, rango 2-4.210) y el final fue 408,9 células/mm³ (DE 235,3, rango 13-1.099). Utilizando pruebas no paramétricas para establecer la diferencia de medias se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de linfocitos CD4 inicial y final ($p < 0,001$). Finalmente, se encontró una concordancia estadísticamente significativa entre la última carga viral en el rango de control y el último conteo de linfocitos CD4 en el rango de adecuada respuesta inmunológica en 78 casos de 106 (73,6 %) ($p < 0,001$).

Figura 2. Distribución de linfocitos CD4 inicial y final de 134 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 2 ciudades colombianas, 2008-2009.



Comparación entre pacientes controlados y no controlados

En la tabla 4 se presentan los resultados de los análisis bivariados que permiten comparar el subgrupo de pacientes cuya infección por VIH está controlada con el subgrupo de pacientes con la infección no controlada. Se encontró que existe fuerza de asociación estadísticamente significativa entre la tasa de control de la infección por VIH y variables como la empresa aseguradora a la que se encuentre afiliado el paciente, la ciudad donde esté siendo tratado, al antecedente de otras 2 ITS (condilomatosis y herpes genital), el antecedente de infección por criptococo y a la falta de adherencia a la terapia antirretroviral.

No se encontró asociación estadística entre control o falta de control de la infección por VIH con variables como la edad, el género, estado civil, pareja con VIH, antecedente de tuberculosis, histoplasmosis, neumocistosis, candidiasis, toxoplasmosis, sífilis, blenorragia, el tiempo de latencia entre el diagnóstico de la infección y el inicio del tratamiento antirretroviral, el costo de la terapia y el ajustar el esquema o no a las guías de tratamiento nacionales. En los pacientes que se reportó falla terapéutica se encontraron valores de carga viral en el rango de control en el 61,1 % de los casos con el nuevo esquema y en los pacientes que reportaron intolerancia y se debió modificar el esquema, se hallaron controlados el 84,6 % de los casos.

Tabla 4. Análisis bivariado de las variables clínicas, socio-demográficas y farmacológicas en 134 pacientes en tratamiento antiretroviral controlados y no controlados con diagnóstico de infección por VIH afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 2 ciudades colombianas, 2008-2009.

Variable	Controlados (n=78)	(%)	No Controlados (n=28)	(%)	p
Empresa aseguradora EPS					
EPS contributiva Pereira	18	(58,1)	13	(41,9)	
EPS contributiva Manizales	30	(85,7)	5	(14,3)	
EPS Subsidiada Pereira	34	(77,3)	10	(22,7)	0,009
Ciudad					
Manizales	30	(85,7)	5	(14,3)	
Pereira	48	(67,6)	23	(32,4)	0,047
Género					
Mujer	28	(80,0)	7	(20,0)	
Hombre	50	(70,4)	21	(29,6)	0.293
Edad					
Menor de 15 años	1	(50,0)	1	(50,0)	
De 16 a 59 años	74	(73,3)	27	(26,7)	
Mayor de 60 años	3	(100,0)	0	(0,0)	0,437
Estado Civil					
Solo	43	(79,6)	11	(20,4)	
Acompañado	35	(68,6)	16	(31,4)	0,108
Pareja VIH					

Sí	19	(73,1)	7	(26,9)	
No	46	(80,7)	11	(19,3)	
Sin dato	13	(56,5)	10	(43,5)	0,085
Antecedente de Tuberculosis					
Sí	11	(61,1)	7	(38,9)	
No	67	(76,1)	21	(23,9)	0,188
Antecedente de ITS					
Sin ITS	74	(77,1)	22	(22,9)	
Con 2 ITS	4	(40,0)	6	(60,0)	0,011
Tratamiento sigue Guías Nacionales					
Sí	65	(77,4)	19	(22,6)	
No	13	(59,1)	9	(40,9)	0.083
Rango costo TARGA (euros/mes)					
Menor de 172 €	19	(67,9)	9	(32,1)	
De 172 € a 344 €	11	(91,7)	1	(8,3)	
Mayor de 344 €	14	(63,6)	8	(34,4)	0.202
Reporte falta de adherencia					
Adherente	70	(83,3)	14	(16,7)	
No adherente	8	(36,4)	14	(63,6)	<0,001
Reporte falla terapéutica					
Sí reporta	11	(61,1)	7	(38,9)	
No reporta	67	(76,1)	21	(23,9)	0.188

Para el análisis multivariado se consideró como variable dependiente el no control de la infección por VIH (carga viral mayor de 400 copias/ml) y como variables independientes la empresa aseguradora en la cual estaba siendo atendido el paciente, el antecedente de infección por criptococo, el antecedente de haber tenido otras 2 ITS y la falta de adherencia al tratamiento. Empleando un modelo de regresión logística binaria se halló que las variables independientes asociadas con el riesgo de no controlar la infección por VIH fueron la falta de adherencia a la terapia (*odds ratio* [OR]: 7,52; intervalo de confianza del 95 % [IC95%]: 2,63–21,74; $P < 0,001$) y el antecedente de haber tenido otras 2 ITS (OR: 11,49; IC95%: 2,18-58,82; $P = 0,004$) y se encontró que la variable asociada con una mayor probabilidad de control de la infección fue estar afiliado y ser atendido por la EPS contributiva de Manizales (OR: 5,05; IC95%: 1.165–21.948; $P = 0,03$) en comparación con la EPS contributiva de Pereira.

Evaluación de los costos

El valor mensual promedio facturado por medicamentos antirretrovirales por paciente fue de 238,8 € (DE 178,3, rango 70,2 – 772,3). El valor promedio de los medicamentos por año por paciente fue de 2.865 € (DE 2.139, rango 842 - 9.267). El valor total facturado por año de terapia a todos los pacientes fue de 383.971 € y el coste por 1000 habitantes y día fue de 4,93 €. (Tasa representativa del mercado a 28 de agosto de 2009: 2.907 pesos por un euro).

Discusión

El control de la infección por VIH es un problema mundial. Tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo los porcentajes de pacientes tratados con cifras controladas de carga viral oscilan entre el 25 % y el 84 % (11, 13-16). Entre los motivos por los cuales los pacientes no alcanzan un adecuado control de sus cargas virales se encuentran la no adherencia al tratamiento, el empleo de esquemas inadecuados y de dosis insuficientes. Comparando con reportes similares en otros países, el hallazgo del 74,5 % de los pacientes de este estudio con valores de carga viral controlados, los coloca entre las tasas de control elevadas (11, 13, 14). La diferencia estadísticamente significativa entre el valor promedio de carga viral inicial y la final apoya el hallazgo de la efectividad alcanzada. La concordancia entre la adecuada respuesta inmunológica evidenciada con cifras de linfocitos CD4 mayores a 250 células/mm³ y una baja carga viral apunta a que en estos pacientes la terapéutica emprendida está siendo realmente efectiva (11, 13, 14).

La frecuencia de utilización de los diferentes antirretrovirales y sus asociaciones en distintos esquemas fue similar a la reportada en un trabajo previo (17) y se aclara que no se valoró la efectividad del tratamiento para cada esquema en particular, sino en general para la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) encontrándose que todos los pacientes recibían medicamentos de elevado valor

intrínseco, a DDD adecuadas y en combinaciones posibles, siendo la más frecuente la asociación de Efavirenz, Lamivudina-Zidovudina, la cual es sugerida como primera opción en las Guías de Práctica Clínica VIH/SIDA del país y en el estudio SMART, entre otros (11, 18, 19). Encontrar un patrón de uso de 32 % para dicha asociación hace considerar que los médicos están sujetándose a las recomendaciones nacionales e internacionales para el inicio de la terapia en sus pacientes.

Sin embargo encontrar 31 asociaciones diferentes en estos pacientes lleva a considerar que después del inicio de la terapia no siempre se siguen adecuados criterios para la implementación de esquemas guiados acordes con la información científica y que quienes los prescriben adoptan múltiples opciones que están por fuera de lo recomendado a nivel nacional y mundial (17, 20).

Se encontraron múltiples factores de riesgo para la conservación de la salud de los pacientes evaluados, en especial antecedentes de enfermedades por oportunistas, siendo las más importantes la candidiasis y la tuberculosis de manera similar a lo reportado por Kumarasamy (24,6 % y 17, 2 % vs 20,9 % y 22,4 % respectivamente) y otros autores (21, 22). También es llamativo el importante número de pacientes con antecedentes de otras ITS en especial condilomas acuminados y herpes genital lo cual puede relacionarse con los comportamientos sexuales y la apropiación de los conceptos de protección de los pacientes.

No se pudo hallar una asociación entre el control virológico de la infección por VIH y variables como la edad, el género, estado civil, antecedentes de enfermedades por oportunistas y costo de la terapia, como ya ha sido reportado por otros autores (23). Pero si se pudo encontrar una asociación estadísticamente significativa entre el pobre control de las cargas virales y el reporte de falta de adherencia al tratamiento cómo ha sido establecido por otros trabajos (23, 24). Incluso se encontró que ser tratado por el asegurador contributivo de la ciudad de Manizales se asociaba con mayor probabilidad de control que ser tratado por el asegurador contributivo en Pereira, lo cual puede apuntar a que los clínicos de esa ciudad sean más exigentes en el seguimiento y cumplimiento de metas.

El hallazgo de que no todos los pacientes tengan cargas virales de control (27,7 % inicial y 20,9 % en último semestre sin el análisis) y similar situación con el reporte de CD4, muestra que aún los clínicos están fallando en solicitar el apoyo que pueden darles estos exámenes para la toma de decisiones frente a la efectividad del tratamiento, dado que la totalidad de pacientes deberían contar con dichas ayudas cada 6 meses (11).

La adherencia al tratamiento sigue siendo uno de los problemas más importantes para garantizar efectividad y en este estudio se encontró que una quinta parte de los pacientes había tenido problemas para garantizar la continuidad de la terapia

durante algún periodo. Aquí se deben tener en cuenta diferentes variables que pueden influir en esto, como la falta de educación al paciente sobre la importancia del tratamiento farmacológico, comportamientos y hábitos como el consumo de alcohol que lo llevan a suspender ocasionalmente la terapia, el estigma social y el afán de esconder la condición de infectado, la oportunidad en la entrega de los medicamentos por parte del asegurador, la pérdida del empleo y concomitantemente de la afiliación al SGSSS y que deberían plantear que las autoridades sanitarias diseñen alternativas para conseguir que todos los pacientes con infección por VIH, dada la importancia desde el punto de vista de la salud pública, pudiesen contar con el tratamiento de forma continua independientemente de su afiliación al sistema. Además, deben considerarse problemas en la absorción (vómito) e interacciones metabólicas con otros fármacos que no son contempladas habitualmente y finalmente la intolerancia por efectos indeseables (23, 24).

El hecho que más de una quinta parte de pacientes tuviesen que cambiar de esquema a consecuencia de intolerancia es similar a lo reportado por otros (11, 15) y los efectos indeseables informados también son similares (15, 25). Llama la atención la proporción de mujeres (27,9 %) a quienes se les hizo el diagnóstico durante los controles de embarazo, lo cual puede ser un indicador de la eficacia del programa en detectar tempranamente la infección y ofrecer la posibilidad de profilaxis para reducir el riesgo de transmisión vertical (11).

El hallazgo del reporte de fallo terapéutico en el 14,2 % de los casos es similar al de otros reportes (11, 15). Sin embargo, es insuficiente si en más de una cuarta parte de los pacientes no se hizo la medición de carga viral y dicho resultado podría estar subvalorado. Pero es notorio que en aquellos pacientes que se informó esta condición, la terapia actual replanteada mostraba un nivel adecuado de control. Lo preocupante sigue siendo el número importante de pacientes sin medición de carga viral en quienes se está haciendo un seguimiento inadecuado, en especial en la EPS contributiva de Pereira que tiene la menor proporción de pacientes con reporte de dicho análisis.

Es de anotar que el costo directo de la terapia antirretroviral es inferior al reportado por países de altos ingresos (US \$ 19.400 a 23.100 dólares por paciente al año), pero en el rango de países de bajos ingresos (US \$ 350 a 10.000 dólares); eso pone al país en la discusión de cuánto está dispuesto a invertir para conservar la salud de los pacientes infectados por VIH y cuánto debería invertir en programas de prevención de la misma infección (26).

Conclusiones

De acuerdo a los resultados de este estudio se pueden definir los rasgos prevalentes de los pacientes con infección por VIH no controlada como individuos con antecedentes de falta de adherencia a la terapia y de haber padecido otras dos ITS durante su vida. Los anteriores hallazgos permiten recomendar que los programas de atención a usuarios con la infección por VIH emprendan acciones encaminadas a lograr una mayor adherencia, empleando diferentes recursos que faciliten el acceso continuo de los medicamentos a todos los pacientes, incluso cuando pierden el estado de afiliación al SGSSS, la búsqueda activa de aquellos que estén incumpliendo con la asistencia a controles y el empleo de medidas educativas que generen mayor cumplimiento. Además, los clínicos deben garantizar la solicitud a todos los pacientes de los exámenes paraclínicos que ayudan a establecer la efectividad de la terapia y la respuesta inmunológica de manera periódica ciñéndose a las Guías de Práctica Clínica VIH/SIDA adoptadas en el país, para detectar de manera oportuna la falta de control y tomar las medidas destinadas a garantizar la efectividad de la terapia que pueden incluir el uso de pruebas de genotipificación para guiar la modificación de la terapia posterior a fracaso terapéutico (11).

Limitaciones

Entre las limitaciones de este trabajo anotamos que la muestra proviene de una población afiliada al SGSSS por lo tanto este trabajo no permite sacar conclusiones respecto a grupos con características epidemiológicas distintas. El limitado número de casos tomados obedece básicamente a que son la totalidad de pacientes afiliados que recibieron tratamiento antirretroviral en el periodo de tiempo estipulado en el estudio, por lo que se hace necesario ampliar el estudio a pacientes de todo el país. Además, la obtención de los resultados se hizo de la historia clínica y por tratarse de pacientes de diferentes ciudades y empresas aseguradoras no se contó con una técnica estandarizada de medición de los parámetros de laboratorio, agregando que puede haber subregistro del reporte de reacciones adversas medicamentosas y otras variables. Una limitación final puede ser que la medición de carga viral y CD4 en un estudio de corte transversal no permite observar el comportamiento a lo largo de un periodo de tiempo prolongado sino de forma puntual en el último semestre.

Referencias bibliográficas

1. **Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, et al.** An outbreak of community-acquired pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-8
2. **Beyrer C.** HIV epidemiology update and transmission factors: risk and risk contexts—16th International AIDS Conference epidemiology plenary. *Clin Infect Dis* 2007; 44:981-7
3. **Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q.** HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. *Lancet* 2006; 368: 489-504
4. **Hammer SM.** Management of Newly Diagnosed HIV Infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1702-1
5. **Wegbreit J, Bertozzi S, DeMaria L, Padian N.** “Effectiveness of HIV Prevention strategies in resource-poor countries: tailoring the intervention to the context. *AIDS* 2006; 20:1217-35
6. **Clavel F, Hance A.** Review article medical progress HIV Drug resistance. *N Engl J Med* 2004; 350:1023-35
7. **Powderly WG, Landay A, Lederman MM.** Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? *JAMA* 1998; 280: 72-7

8. **Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE.** Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1112–18
9. **Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP et al.** Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med.* 2001; 135:17-26
10. **Amato R, Aquila R, Wein L.** Management of antiretroviral therapy for HIV infection: Analyzing when to change therapy. *Manage Sci* 2000; 46:1200-13
- 11- **Ministerio de Protección Social.** Guía para el manejo del VIH/SIDA basada en la Evidencia. Colombia. 2006: 245-57
12. [Potard V](#), [Rey D](#), [Mokhtari S](#), [Frixon-Marin V](#), [Pradier C](#), [Rozenbaum W](#), et al. First-line highly active antiretroviral regimens in 2001-2002 in the French Hospital Database on HIV: combination prescribed and biological outcomes. *Antivir Ther.* 2007; 12:317-34
13. **Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA).** Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007, 21:947–955
14. **Bartlett J, Fath M, DeMasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al.** An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS* 2006, 20:2051-64

15. **Hammer S, Eron J, Reiss P, Schooley R, Thompson M, et al.** Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2008 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel. *JAMA*; 300:555-70
16. **Barth R, van der Meer J, Hoepelman A, Schrooders P, van del Vijver D, et al.** Effectiveness of highly active antiretroviral therapy administered by general practitioners in rural South Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;10:977-84
17. **Machado-Alba J, Alzate A.** Patrones de prescripción de antirretrovirales en 997 pacientes colombianos. *Biomédica* 2008;28:78-86
18. **Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D et al.** CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-96.
19. **Shafer RV, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT et al.** Comparison of fourdrug regimens and pairs of sequential Three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003;349:2304-15.
20. **DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC).** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Baltimore: OARAC; 2006.p.11-8.

21. **Kumarasamy N, Venkatesh K, Devaleenol B, Poongulali S, Mothi S, et al.** Safety, Tolerability and Effectiveness of Generic HAART in HIV-Infected Children in South India. *J Trop Pediatr.* 2008; 55:155-9

22. **Greenbaum A, Wilson L, Keruly J, Moore R, Gebo K.** Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS.* 2008; 22:2331-9

23. **Maneesriwongul W, Tulathong S, Fennie K, Williams A.** Adherence to antiretroviral medication among HIV-positive patients in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006. 43:119-22

24. **Albano F, Giacomet V, De Marco G, Bruzzese E, Starace F, Guarino A,** Adherence to antiretroviral therapy in children: a comparative evaluation of caregiver reports and physician judgement. *AIDS Care.* 2007. 19:764-6

25. **Cuzin L, Delpierre C, Gerard S, Massip P, Marchou B.** Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection aged >50 years. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:654-7

26. **Yazdanpanah Y.** Costs associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53:558–61

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE VIH/SIDA DE COLOMBIA**

Planteamiento del problema

El VIH/SIDA es una patología causada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), el cual, desde su primera descripción en 1981, ha aumentado paulatinamente su prevalencia hasta convertirse en una pandemia mundial. A finales del 2008 se estimó que 33,4 millones de personas en el mundo presentaban la infección por VIH. Desde su inicio ha provocado la muerte de aproximadamente 13,9 millones de personas. Sólo en 2007 provocó 2,1 millones de muertes, 58.000 de las cuales ocurrieron en Latinoamérica. Esta patología ha venido en aumento en Colombia con aproximadamente 71.509 casos de VIH/SIDA para el año 2009.

El tratamiento del VIH/SIDA se basa en la implementación de la terapia antirretroviral, la cual es el pilar fundamental del manejo. Desafortunadamente sus beneficios se ven comprometidos cuando aparecen ciertos factores, como el desarrollo de resistencia a los fármacos, la pobre adherencia al tratamiento, el alto costo y el bajo acceso a estos medicamentos. Siendo la resistencia a estos medicamentos antivirales probablemente el principal factor causante de la disminución en la supresión viral, para enfrentar dicho fenómeno se han usado terapias combinadas antivirales, se han desarrollado permanentemente nuevos fármacos y se ha implementado la realización de test de resistencia.

Una vez emprendida la terapia se plantea el reto de determinar si está siendo efectiva para controlar la carga viral y elevar el conteo de células CD4, con lo cual se puede reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes y mejorar su calidad de vida. Es conocido que se implementan múltiples terapias combinadas antirretrovirales, pero se desconoce en nuestro medio que resultados se están obteniendo en el control de la enfermedad.

Justificación

El VIH/SIDA es una patología causada por el retrovirus humano llamado Virus de Inmunodeficiencia Humana, reconocido por primera vez en Estados Unidos durante el verano de 1981; en 1983 se aisló el virus por primera vez, y en 1984 se demostró claramente que dicho agente era el causante de tal patología (1).

Este virus, perteneciente a la familia Retroviridae del género de los lentivirus (2), destruye lentamente el sistema inmunitario del huésped. Se une selectivamente a las células que expresan en su superficie la molécula CD4+, siendo las más importantes los linfocitos T ayudadores y el sistema monocítico mononuclear, causando un grave daño en las funciones de inmunidad celular y en el control de la inmunidad humoral, lo cual ocasiona una deficiencia progresiva del sistema inmune de la persona infectada (1).

A finales del 2008 se estimó que 33,4 millones de personas en el mundo presentaban la infección o la enfermedad por VIH. Desde el inicio de la pandemia de VIH/SIDA han muerto aproximadamente 13.9 millones de personas debido a esta patología. Se estima que en el mundo existen 5,2 millones de personas recibiendo tratamiento antirretroviral (3, 4). Según estadísticas de la OMS, en

Colombia hasta el año 2009 se han registrado aproximadamente 71.509 casos de VIH/SIDA (5).

El uso de la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA o HAART, en la sigla inglesa) ha alterado fundamentalmente la historia natural de la enfermedad, ya que esta terapia ha disminuido la progresión de la infección por VIH, aumentando la supervivencia de los pacientes (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). La efectividad del tratamiento se mantiene si se utiliza un régimen que sea eficaz y tolerable, lo que permite la adherencia al tratamiento (13). Los beneficios de la terapia antirretroviral pueden verse comprometidos cuando aparecen factores, como defectos de la inmunidad del huésped, la alta capacidad que tiene el virus de desarrollar resistencia a los fármacos (8, 10), y la pobre adherencia al tratamiento. A esto se suma el alto costo y bajo acceso a los medicamentos en países en vía de desarrollo, así como la alta toxicidad de los mismos (11).

La efectividad de la terapia antirretroviral se determina con la evaluación de la respuesta virológica a través de la medición de la carga viral, cuyos resultados menores de 50 copias/ml o indetectables indican una respuesta óptima y además con la evaluación de la respuesta inmunológica con medición de linfocitos CD4 que indican una respuesta adecuada con resultados mayores de 250 células/mm³ (12, 14). Diferentes estudios han mostrado que los resultados de la terapia antirretroviral son variables y se puede alcanzar un control en proporciones

diferentes que van desde el 25 % hasta el 84 % de los pacientes (12, 15, 16). La eficacia del tratamiento antirretroviral ha transformado al VIH de una enfermedad invariablemente fatal, a una patología crónica tratable; sin embargo, la falta de adherencia ha aparecido como la mayor barrera para alcanzar el éxito de la terapia (17).

En Colombia ha sido publicada la amplia diversidad de esquemas antirretrovirales utilizados por los pacientes con el diagnóstico de VIH/SIDA, que incluso no se ciñen a las guías de manejo de la enfermedad y que muchas veces han sido adoptados empíricamente debido a los problemas de accesibilidad a los test de resistencia (18).

Es necesario conocer la efectividad del tratamiento antirretroviral en los pacientes colombianos con diagnóstico de VIH/SIDA y los factores que puedan determinar o condicionar dicha efectividad, como la adherencia, los antecedentes de infecciones de transmisión sexual, enfermedades oportunistas y variables socio demográficas, para mejorar la calidad de la atención de estas personas.

Objetivos

Objetivo General:

Determinar la efectividad del tratamiento antirretroviral y los factores relacionados con ella en un grupo de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA de 19 ciudades de Colombia para mejorar la calidad de la atención sanitaria.

Objetivos específicos:

- 1- Determinar la proporción de pacientes en los cuales la terapia está siendo efectiva a través de las pruebas paraclínicas que lo confirman.

- 2- Definir si la terapia antirretroviral está dentro de los parámetros normados en Colombia en cuanto a asociaciones recomendadas y Dosis Diaria Definida.

- 3- Determinar los factores y variables asociadas con la efectividad del tratamiento antirretroviral

- 4- Definir el costo facturado de la terapia con medicamentos antirretrovirales en los pacientes colombianos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de corte transversal sobre la utilización de medicamentos antirretrovirales en la totalidad de pacientes de todas las edades, de ambos sexos con diagnóstico de VIH/SIDA afiliadas al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia en una Empresa Promotora de Salud (EPS) de las ciudades de Armenia, Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cartagena, Cúcuta, Girardot, Ibagué, Manizales, Medellín, Montería, Neiva, Pereira, San José de Guaviare, Santa Marta, Sincelejo, Valledupar y Villavicencio. Se hizo la recolección de forma censal a todos aquellos pacientes que presentaran el diagnóstico y estuvieran recibiendo tratamiento antirretroviral. Se analizaron los datos de prescripción y efectividad a partir de las historias clínicas completas de dichos pacientes. Las historias clínicas se encuentran sistematizadas en la respectiva EPS y cuentan con la información actualizada y total del seguimiento del paciente que se encuentra en el programa de tratamiento del VIH/SIDA.

Se tuvieron en cuenta todos los pacientes a los que se les hubiese iniciado tratamiento antirretroviral para la infección por VIH en el periodo comprendido entre el 17 de junio de 1992 hasta el 30 de abril de 2011, con lo cual se incluyeron todos aquellos pacientes que hubiesen muerto, discontinuado la terapia, se hubiesen perdido o no se les hiciese medición de la carga viral.

La información fue obtenida por un médico, para lo cual se diseñó un formato de recolección de datos a partir de la historia clínica, que se manejó de manera sistematizada y en el cual se consignaron:

Las variables de estudio que se tuvieron en cuenta:

1. Variables demográficas: edad, género, estado civil (solo o acompañado).
2. Antecedentes: pareja con diagnóstico de VIH/SIDA, diagnóstico previo de enfermedades por oportunistas (tuberculosis, criptococosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, candidiasis, toxoplasmosis, neumocistosis, molusco contagioso, herpes genital), otras infecciones de transmisión sexual (ITS) (condilomas, blenorragia, sífilis, herpes), número de ITS que ha tenido.
3. Resultados de carga viral (en copias/ml) y conteo de CD4 (en células/mm³) inicial, anual y en el último semestre consignadas en la historia clínica.
4. Combinaciones o esquemas de medicamentos antirretrovirales que estaba recibiendo con sus dosis respectivas inmediatamente antes de la fecha de los resultados de carga viral y conteo de CD4.
5. Tiempo de evolución de la enfermedad.
6. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento antirretroviral.
7. Tiempo de duración del tratamiento antirretroviral
8. Valor facturado a cargo de los medicamentos antirretrovirales.

9. Número de tabletas del tratamiento antirretroviral que toma al día
10. Número de dosis que recibe al día del tratamiento antirretroviral.
11. Registro de modificaciones del tratamiento.
12. Comorbilidades; tratamiento que recibe para estas; número de medicamentos que recibe adicionales por estas condiciones;
13. Diagnóstico de VIH/SIDA durante el embarazo.
14. Reporte de falta de adherencia.
15. Reporte de falla terapéutica
16. Reporte de intolerancia a algún medicamento antirretroviral, el nombre del fármaco y el tipo de efecto indeseado.
17. Diagnóstico de ansiedad o depresión durante el curso del tratamiento.
18. Antecedente del consumo de sustancias psicoactivas.
19. Evidencia de hospitalizaciones a causa de VIH/SIDA y sus complicaciones y el número de dichas internaciones.

Criterios de inclusión

- Todo paciente con diagnóstico de VIH/SIDA confirmado por Western Blot que haya iniciado tratamiento antirretroviral a partir del 1 de junio de 1992 (incluye pacientes que hayan fallecido, hayan abandonado el programa y los que sigan en tratamiento activo)
- De cualquier edad y sexo
- Que tengan o no resultados paraclínicos con medición de carga viral y conteo de CD4

Criterios de Exclusión

Ninguno

Consideraciones bioéticas

El protocolo fue sometido a revisión científico – técnica y bioética por las instancias correspondientes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira y de la EPS participante, y fue aprobado en la categoría de investigación sin riesgo según lo normado por la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que establece las normas para

desarrollar investigación en el país, cumpliendo los requerimientos de la Declaración de Helsinki.

Análisis de datos

La base de datos se hizo en formato Excel. Para el análisis de los datos, se usó el paquete estadístico SPSS® 19.0 para Windows. Los estadísticos descriptivos utilizados fueron media, desviación estándar y valores máximo y mínimo para las variables continuas y porcentajes para las variables categóricas. Se utilizó la prueba de ji al cuadrado para la comparación de variables categóricas. Se establecieron las diferencias de medias entre los valores iniciales y finales de interés mediante pruebas pareadas no paramétricas (prueba de Wilcoxon), dada la asimetría de sus distribuciones. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria usando como variable dependiente el control o no de la infección. Se predeterminó el nivel de significancia estadística en $p < 0,05$.

Resultados

Las características de la población estudiada se muestran en la tabla 5. En la muestra de 510 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral de 19 ciudades colombianas se encontró un predominio de personas de sexo masculino (383 hombres y 127 mujeres con una relación 3:1), con edad promedio por debajo de los 41 años, todos afiliados al SGSSS con una tasa de prevalencia de 0,36 pacientes con diagnóstico de VIH por 10.000 afiliados. El tiempo de duración de la enfermedad fue en promedio de 72,8 meses (rango 11 a 272 meses) hasta el momento de recolección de la información. El tiempo de duración del tratamiento fue en promedio de 63,4 meses (rango 0 a 231 meses) y el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento varió entre 0 y 132 meses. Una tercera parte de los pacientes también tenía su pareja infectada por el VIH y además muchos de ellos tenían el antecedente de haber sufrido enfermedades por gérmenes oportunistas, principalmente *Candida albicans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Varicela Zoster* y *Toxoplasma gondii*. También contaban algunos de ellos con el antecedente de haber sufrido otra ITS en el pasado, en particular condilomas acuminados, sífilis y herpes genital, en especial 38 pacientes (7,4%) habían sufrido al menos 2 ITS adicionales al VIH. Cinco pacientes tenían como antecedente haber desarrollado algún tipo de cáncer, tales como carcinoma gástrico, de cuello uterino o linfoma Hodgkin y cuatro más un Sarcoma de Kaposi, otras 17 (3,2%) personas tenían co-infección diagnosticada con el virus de la

hepatitis B y en 21 casos (16,5% de las mujeres) se hizo el diagnóstico de la infección por VIH durante los controles de embarazo.

Tabla 5. Características demográficas y clínicas de 510 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 19 ciudades, Colombia, 1992-2011

Demográficas y clínicas	
Edad (media [DE], años)	41,0 (11,4)
Genero (femenino/masculino, %)	24,9/75,1
Estado civil (solo/acompañado, %)	42,2/57,8
Tiempo evolución de la enfermedad (media [DE], meses)	72,8 (44,2)
Tiempo entre Diagnóstico-inicio TARGA (media [DE], meses)	9,2 (17,8)
Tiempo duración del tratamiento (media [DE], meses)	63,4 (38,4)
Pareja con infección VIH (si/no, %)	32,2/67,8
Antecedentes de enfermedades oportunistas	
Candidiasis (%)	31,8
Neumocistosis (%)	17,8
Herpes Varicela Zoster	17,8
Toxoplasmosis (%)	11,2
Tuberculosis (%)	8,8
Criptococosis (%)	2,0
Molusco contagioso (%)	1,6
Histoplasmosis (%)	1,4

Antecedentes de infección de transmisión sexual

Condilomatosis (%)	12,9
Sífilis (%)	12,5
Herpes genital (%)	10,8
Blenorragia (%)	7,6

Las comorbilidades más comúnmente encontradas en los pacientes se pueden observar en la tabla 6. El diagnóstico de ansiedad o depresión fue el problema más frecuentemente reportado, y se asoció de manera estadísticamente significativa con falta de control de la infección por VIH ($p=0,036$). Las dislipidemias dominaron el panorama de enfermedades coexistentes, pero lo más relevante fue el elevado número de pacientes con secuelas neurológicas por la infección con gérmenes oportunistas, tales como tuberculosis meníngea, paraplejía por una mielopatía asociada a citomegalovirus, y toxoplasmosis cerebral. Al finalizar la recolección de la información un total de 337 (66,1%) pacientes estaban recibiendo tratamiento para alguna de las otras condiciones. Solo el 4,7% de los pacientes reconoció el consumo de sustancias psicoactivas.

Tabla 6. Comorbilidades de 510 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 19 ciudades, Colombia, 1992-2011

Comorbilidad	Número	%
Ansiedad o depresión	186	36,5
Dislipidemia	68	13.3
Secuelas neurológicas por oportunistas	51	10.0
Enfermedad ácido péptica	48	9.4
Hipertensión arterial	48	9.4
Rinitis-sinusitis	30	5.9
Depresión	29	5.7
Diarrea crónica	20	3.9
Hepatitis B	17	3.3
Dermatitis	15	2.9
Diabetes	15	2.9
Hiper-hipotiroidismo	14	2.7
Asma	11	2.2
Insuficiencia renal	10	2.0
Cirrosis hepática	8	1.6
Síndrome convulsivo	7	1.4
Cáncer	5	1.0
Sarcoma de Kaposi	4	0.8
Tuberculosis pulmonar	2	0.4

Los medicamentos antirretrovirales empleados con mayor frecuencia fueron las asociaciones de lamivudina + zidovudina, efavirenz, abacavir, y lopinavir + ritonavir y los esquemas empleados se pueden observar en las tablas 7 y 8. Todos estaban recibiendo esquemas a las Dosis Diarias Definidas recomendadas para cada medicamento. Es llamativo que para 510 pacientes se hallaran 64 esquemas diferentes mostrando una gran diversidad en la selección de las posibles combinaciones. Los esquemas predominantes involucran la asociación de Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa con Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa e Inhibidores de Proteasa. El número de tabletas que toman al día los pacientes fue en promedio de 4,7 (DE: 1,8, rango: 2-12), siendo la frecuencia más común el consumo de 3 comprimidos al día (n=189, 37,1% de los pacientes) seguido de 6 al día (n=105, 20,6%) y 5 al día (n=66, 12,9%). El intervalo de dosis más comúnmente recomendado fue de 2 veces al día (n=414, 81,2% de los pacientes), seguido de 3 veces por día (n=76, 14,9%); solo tres pacientes tenían un esquema de dosis única diaria. Se observó que el tratamiento antirretroviral sufrió modificaciones al primer esquema que recibió el paciente en 281 casos (55,1 %) y los restantes 229 pacientes (44,9%) continuaban con la terapia original. También se encontró que 216 pacientes (42,3%) tenían el antecedente de haber sido hospitalizados alguna vez a consecuencia del VIH o complicaciones asociadas y de estos, 161 casos (74,5% de los egresos) tuvo un solo ingreso, 37 (17,1%) habían sido internados en dos ocasiones, 15 (6,9%) en tres ocasiones, pero hubo casos de 4 a 6 hospitalizaciones.

Tabla 7. Patrones de prescripción de los antirretrovirales más frecuentemente utilizados por 510 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 19 ciudades, Colombia, 1992-2011

Medicamento	Número de pacientes	Porcentaje de uso (%)	Dosis media (mg/día)	Rango de dosis (mg/día)	Edad
Lamivudina	452	88.6%	300	300-300	40,6
Zidovudina	328	64.3%	600	600-600	31,3
Efavirenz	239	46.9%	600	600-600	42,0
Abacavir	157	30.8%	600	600-600	44,9
Lopinavir/ritonavir	147	28.8%	800/200	200-800/100-200	41,6
Didanosina	63	12.4%	400	400-400	40,8
Ritonavir	48	9.4%	150	100-200	43,4
Atazanavir	45	8.8%	400	300-600	40,0
Nevirapina	37	7.3%	400	400-400	39,0
Estavudina	25	4.9%	80	80-120	44,6

Tabla 8. Asociaciones de antirretrovirales más frecuentemente utilizadas por 510 pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 19 ciudades, Colombia, 1992-2011

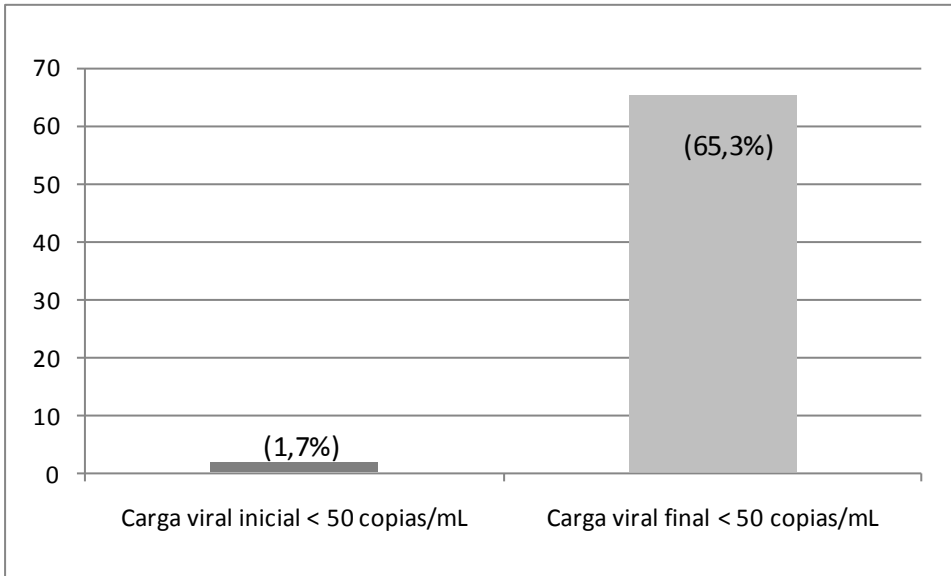
Asociación de fármacos antirretrovirales	Frecuencia	%
Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz	166	32.5
Lamivudina/Zidovudina + Lopinavir/Ritonavir	75	14.7
Efavirenz + Abacavir + Lamivudina	32	6.3
Lamivudina + Abacavir + Lopinavir/Ritonavir	28	5.5
Lamivudina/Zidovudina + Abacavir	27	5.3
Lamivudina/Zidovudina + Nevirapina	24	4.7
Abacavir + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir	18	3.5
Lamivudina + Atazanavir + Didanosina	13	2.5
Lamivudina + Estavudina + Efavirenz	9	1.8
Lamivudina + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir	8	1.6
Lamivudina/Zidovudina + Abacavir + Efavirenz	6	1.2
Lamivudina + Didanosina + Efavirenz	6	1.2
Otras asociaciones	52	19,4

Adicionalmente se encontraron reportes de incumplimiento al tratamiento en 198 casos (38,8 % de los pacientes), en los cuales el médico tratante notificó que el paciente no tomaba la terapia por diferentes razones (falta de adherencia, voluntariamente, desafiliación al SGSSS al perder el empleo, ignorancia), también

se encontraron reportes de fallo terapéutico en 135 casos (26,5%), que obligaron a replantear la terapia y finalmente, la notificación de la aparición de reacciones adversas medicamentosas en 163 pacientes (32,0%) siendo las causas más destacadas la dislipidemia asociada a la terapia antirretroviral (n=76, 14,9% de los casos), intolerancia gastrointestinal (n=47, 9,2%), síndrome anémico (n=36, 7,1%), lipodistrofia (n=21, 4,1%), pesadillas (n=19, 3,7%), reacciones alérgicas (n=14, 2,7%), elevación enzimas hepáticas (n=11, 2,2%), depresión (n=10, 2,0 %), neuropatía periférica (n=7, 1,4%), urolitiasis (n=6, 1,2%), entre otras.

Se hallaron registros de medición de la carga viral al momento del diagnóstico en 349 de los 510 casos (68,4% de los pacientes) y de medición en el último semestre previo a la recolección de la información en 484 casos (94,9%). Sin embargo, cabe resaltar que unos 303 pacientes (59,4%) tenían en promedio 7 mediciones de carga viral a lo largo del curso de su enfermedad que en promedio ha sido de 6 años. El porcentaje de pacientes con carga viral inicial y final menor de 50 copias/ml puede observarse en la figura 3. Se pudo establecer que la terapia antirretroviral estaba siendo efectiva en 316 pacientes (65,3% de los casos) al momento de la recolección de la información. El promedio de carga viral inicial fue 138.021 copias/ml (DE 265.437, rango: 39-2.089.296) y el final fue 9867 copias/ml (DE 67.710, rango: indetectable-1.292.442). Utilizando pruebas no paramétricas (Test de Wilcoxon), se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de carga viral inicial y final ($p < 0,001$).

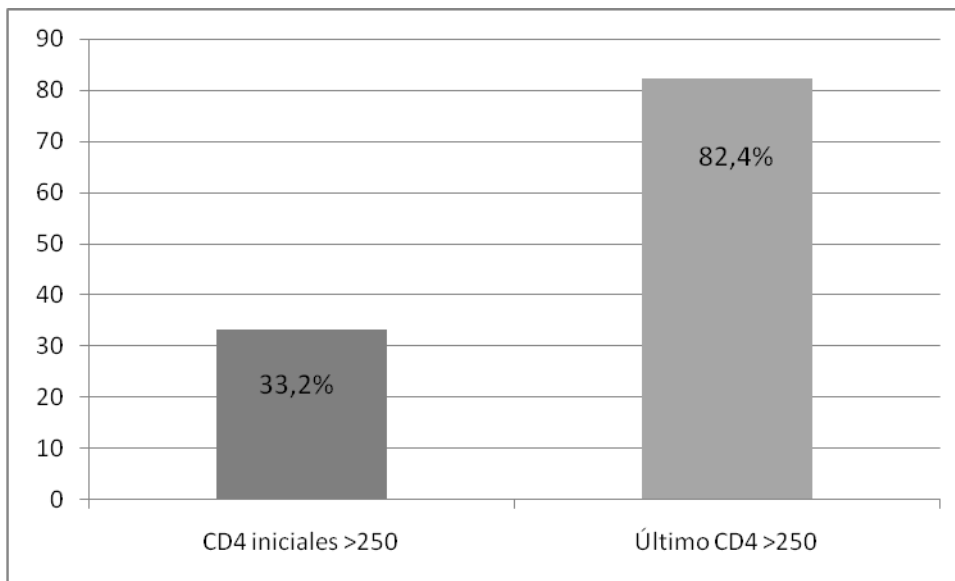
Figura 3. Distribución de la carga viral inicial y final de pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 19 ciudades, Colombia, 1992-2011



Se hallaron registros de medición de linfocitos CD4 al momento del diagnóstico en 349 de los 510 casos (68,4% de los pacientes) y de medición en el último semestre previo a la recolección de la información en 484 casos (94,9%). Unos 342 pacientes (67,1%) tenían en promedio 7 mediciones de linfocitos CD4 a lo largo del curso de su enfermedad. El porcentaje de pacientes con linfocitos CD4 inicial y final mayor de 250 células/ mm³ puede observarse en la figura 4. Se pudo establecer una adecuada respuesta inmunológica a la terapia antirretroviral en 399 pacientes (el 82,4 % de los casos) al momento de la recolección de la información. El promedio de linfocitos CD4 inicial fue 216,4 células/ mm³ (DE 190,9, rango 2-1200) y el final fue 503,1 células/mm³ (DE 299,5, rango 3-2394). Utilizando

pruebas no paramétricas se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de linfocitos CD4 inicial y final ($p < 0,001$). Finalmente, se encontró una concordancia estadísticamente significativa entre la última carga viral en el rango de control y el último conteo de linfocitos CD4 en el rango de adecuada respuesta inmunológica en 288 casos de 316 (91,1%) ($p < 0,001$).

Figura 4. Distribución de linfocitos CD4 inicial y final de pacientes con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 19 ciudades, Colombia, 1992-2011



Comparación entre pacientes controlados y no controlados

En la tabla 9 se presentan los resultados de los análisis bivariados que permiten comparar el subgrupo de pacientes cuya infección por VIH está controlada con el subgrupo de pacientes con la infección no controlada. Se encontró que existe fuerza de asociación estadísticamente significativa entre la tasa de control de la infección por VIH y variables como los esquemas de tratamiento Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz y Abacavir + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir, reporte de dislipidemia y urolitiasis asociada al uso de antirretrovirales, la falta de adherencia a la terapia antirretroviral, el número de tabletas que se toma al día, el reporte de falla terapéutica, de depresión o ansiedad, la edad, costo del tratamiento inferior a 186 € y la ciudad de residencia del paciente.

No se encontró asociación estadística entre la falta de control de la infección por VIH con variables como género, estado civil, pareja con VIH, antecedente de tuberculosis, histoplasmosis, neumocistosis, candidiasis, toxoplasmosis, molusco contagioso, herpes varicela zoster, condilomatosis, sífilis, blenorragia, herpes genital, el número de intervalos de dosificación diarios, el tiempo de duración entre el diagnóstico de la infección y el inicio del tratamiento antirretroviral, el tiempo de evolución de la enfermedad, modificaciones en el tratamiento a lo largo del curso de la enfermedad, recibir tratamiento para comorbilidades, el número de estos fármacos adicionales, reporte de intolerancia a los medicamentos antirretrovirales,

consumo de sustancias psicoactivas, hospitalizaciones por complicaciones de la enfermedad y el número de éstas. En los pacientes que se reportó falla terapéutica se encontraron valores de carga viral en el rango de control en el 52,6% de los casos con el nuevo esquema y en los pacientes que reportaron intolerancia y se debió modificar el esquema, se hallaron controlados el 69,6% de los casos.

Tabla 9. Análisis bivariado entre las variables socio-demográficas, clínicas y farmacológicas de pacientes en tratamiento antirretroviral controlados y no controlados con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 19 ciudades, Colombia, 1992-2011

Variable	Controlados		No Controlados		P	RR	IC 95%	
	(n=316)	(%)	(n=168)	(%)			Inf	Sup
Esquemas								
Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz	113	72,9	42	27,1	0.016	1.7	1.099	2.537
Abacavir + Didanosina + Lopinavir/ritonavir	7	38,8	11	61,2	0.016	0.3	0.123	0.850
Lamivudina/Zidovudina + Lopinavir/ritonavir	45	63,3	26	36,7	0.710	0.9	0.537	1.531
Lamivudina + Abacavir + Efavirenz	20	71,4	8	28,6	0.480	1.4	0.582	3.137
Lamivudina + Abacavir + Lopinavir/ritonavir	14	53,8	12	46,2	0.200	0.6	0.272	1.334
Lamivudina/Zidovudina + Abacavir	15	57,6	11	42,4	0.400	0.7	0.319	1.585
Signos de intolerancia								
Intolerancia gástrica	19	67,9	9	32,1	0.768	1.1	0.500	2.556
Dislipidemia por TARV	26	83,9	5	16,1	0.024	2.9	1.101	7.758
Síndrome anémico	24	75,0	8	25,0	0.232	1.6	0.722	3.744
Lipodistrofia	11	84,6	2	15,4	0.137	3.0	0.656	13.665
Alergia	6	66,7	3	33,3	0.93	1.1	0.263	4.311
Elevación enzimas hepáticas	6	75,0	2	25,0	0.56	1.6	0.321	8.048
Urolitiasis	6	100,0	0	0.0	0.072	0.6	0.607	0.693
Número tabletas que toma/día								
Menos de 3	135	(71,1)	55	(28,9)	0,032	0,6	0,441	0,966
4 o más	181	(61,6)	113	(38,4)				
Número de dosis/día								
2 o menos	264	(67,1)	130	(32,9)	0,097	0,6	0,422	1,076

3 o más	52	(57,7)	38	(42,3)				
Reporte falta de adherencia								
Adherente	218	(73,1)	80	(26,9)	<0,001	0,4	0,278	0,601
No adherente	98	(52,6)	88	(47,4)				
Reporte falla terapéutica								
Sí reporta	70	(52,6)	63	(47,4)				
No reporta	246	(70,1)	105	(29,9)	<0,001	0,4	0,315	0,715
Reporte de Ansiedad o Depresión								
Sí reporta	105	(59,3)	72	(40,7)				
No reporta	211	(68,7)	96	(31,3)	0,036	0,6	0,452	0,975
Edad								
Menor de 19 años	3	(30,0)	7	(70,0)	0,018	0,2	0,056	0,864
De 19 a 59 años	298	(66,6)	149	(33,4)	0,027	2,1	1,076	4,142
Mayor de 60 años	15	(55,5)	12	(44,5)	0,274	0,6	0,296	1,418
Ciudad								
Barranquilla	52	(49,5)	53	(50,5)	<0,001	0,4	0,275	0,664
Medellín	65	(75,5)	21	(24,5)	0,027	1,8	1,064	3,087
Manizales	35	(72,9)	13	(27,1)	0,242	1,4	0,763	2,891
Pereira	13	(81,2)	3	(18,8)	0,173	2,3	0,663	8,400
Costo del tratamiento								
Menos de 186 €	256	67,5	123	32,5	0,047	1,6	1,003	2,429
De 186 € a 372 €	39	59,1	27	40,9	0,255	0,7	0,432	1,250
Más de 372 €	21	53,8	18	46,2	0,117	0,6	0,307	1,147
Tiempo hasta cambio de esquema								
Menos de 1 año	118	63,1	69	36,9	0,422	0,9	0,583	1,254
De 1 a 2 años	60	65,2	32	34,8	0,987	1,0	0,618	1,605
Mas de 2 años	5	55,6	4	44,4	0,535	0,7	0,175	2,488

Se encontró que tomar 4 o más tabletas al día ($p=0,002$), repartidas en 3 o más dosis diarias ($p=0,01$), haber reportado falla terapéutica ($p<0,001$), la necesidad de modificar el esquema de manejo ($p<0,001$), registro de consumo de sustancias psicoactivas ($p=0,015$) y tener registro de haber sufrido ansiedad o depresión ($p=0,002$) se asociaron de manera estadísticamente significativa con la posibilidad que el paciente no fuese adherente con el tratamiento antirretroviral.

Análisis multivariado

Para el análisis multivariado se consideró como variable dependiente el no control de la infección por VIH (carga viral mayor de 50 copias/ml) y como variables independientes la falta de adherencia al tratamiento, falla terapéutica, número de tabletas que toma al día, ansiedad o depresión, edad, y las ciudades de Barranquilla y Medellín. Empleando un modelo de regresión logística binaria se halló que las variables independientes asociadas con el riesgo de no controlar la infección por VIH fueron la falta de adherencia a la terapia (*odds ratio* [OR]: 2,16; intervalo de confianza del 95 % [IC95%]: 1,434–3,283; $P < 0,001$), el reporte de falla terapéutica (OR: 1,87; IC95%: 1,172-2,993; $P = 0,009$), reporte de ansiedad o depresión (OR: 1,55; IC95%: 1,018-2,365; $P = 0,041$) y ser tratado en la ciudad de Barranquilla (OR: 2,5; IC95%: 1,538-4,063; $P < 0,001$).

Evaluación de los costos

El valor mensual promedio facturado por medicamentos antirretrovirales por paciente fue de 153.7 € (rango 26,2 € – 3269,8 €). El valor promedio de los medicamentos por año por paciente fue de 1,844.6 € (rango 314,6 € - 39.237,7 €). El valor total facturado por año de terapia a todos los pacientes fue de 940,760 € y el coste por 1000 habitantes y día fue de 1,9 €. (Tasa representativa del mercado a 30 de abril de 2011: 2.689 pesos por un euro).

Discusión

El control de la infección por VIH es un objetivo global. En diferentes reportes hechos en el mundo, las cifras de control de los pacientes en tratamiento antirretroviral varían entre 25,0% y 84,0% (12, 15, 16, 19, 20). El empleo de esquemas de tratamiento inadecuados, a dosis insuficientes, pero en especial la falta de adherencia al manejo, son las razones más frecuentes e importantes que se han asociado con la incapacidad de controlar la infección (17).

Comparando con resultados similares de otros países, el reporte del 65,3% de los pacientes de este estudio con valores de carga viral controlados, los coloca entre las tasas de control intermedias. La diferencia estadísticamente significativa entre el valor promedio de carga viral inicial y la final apoya el hallazgo de la efectividad alcanzada. La concordancia entre la adecuada respuesta inmunológica evidenciada con cifras de linfocitos CD4 mayores a 250 células/mm³ y una baja carga viral apunta a que en estos pacientes la terapéutica emprendida está siendo realmente efectiva (12, 15, 16). Pero queda una tercera parte de los pacientes, en quienes el tratamiento no está logrando los objetivos terapéuticos y se encuentran con un riesgo importante de tener mayor morbilidad, hospitalizaciones, e incluso mortalidad. Además, debe considerarse que la reducción de la carga viral disminuye la transmisión y por lo tanto podría disminuir la incidencia de nuevas infecciones (21). Debe tenerse en cuenta que la supresión de la carga viral

depende del tratamiento antirretroviral consistentemente cada día de la vida del paciente sin interrupciones, puesto que estas se asocian en alto riesgo con la incapacidad de suprimir la carga viral, llevando a resistencia y falla terapéutica (22).

La frecuencia de utilización de los diferentes antirretrovirales y sus asociaciones en distintos esquemas fue similar a la reportada en un trabajo previo de estos investigadores en 2009 (23) y se aclara que se valoró la efectividad del tratamiento en general para la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) y no por esquema individual, encontrándose que todos los pacientes recibían medicamentos de elevado valor intrínseco, a DDD adecuadas y en combinaciones posibles, siendo la más frecuente la asociación de Lamivudina-Zidovudina + Efavirenz, la cual es sugerida como una de las primeras opciones en las Guías de Práctica Clínica VIH/SIDA del país y en el estudio SMART, entre otros y en este estudio resultó siendo el esquema asociado con mayor tasa de control y menor frecuencia de intolerancia y fracaso (12, 24, 25). Encontrar un patrón de uso de 32,5 % para dicha asociación hace considerar que los médicos están sujetándose a las recomendaciones nacionales e internacionales para el inicio de la terapia en sus pacientes. Sin embargo, es evidente el crecimiento del número de asociaciones con abacavir, medicamento sugerido por la OMS entre las primeras opciones a elegir (3).

Pero encontrar 64 asociaciones de antirretrovirales diferentes en estos pacientes lleva a preguntarse qué criterios se están siguiendo para la implementación de esquemas que estén soportados y guiados con información científica actualizada y confiable, así estén por fuera de lo recomendado a nivel nacional y mundial (23, 26), ya que la selección de los medicamentos, a pesar de ser individualizada, debe considerar la tolerabilidad, toxicidad, los test de resistencia, el número de tabletas que toma al día el paciente, el número de intervalos de dosis diarias, las interacciones, las comorbilidades e incluso las preferencias del paciente (17).

Se encontraron múltiples factores de riesgo que pueden afectar la salud de los pacientes evaluados, en especial antecedentes de enfermedades por oportunistas, siendo las más importantes la candidiasis, neumocistosis, herpes varicela zoster y toxoplasmosis lo cual puede diferir con algunos reportes que ubican la tuberculosis entre los más frecuentes (8,9% vs 22,4%) (27, 28). Reconocer oportunamente el estado de portador VIH entre quienes hacen estas infecciones y el inicio precoz del tratamiento antirretroviral se asocia con una reducción de la mortalidad de estos pacientes (17). Es notable el importante número de casos con antecedentes de otras ITS, en especial condilomas acuminados, sífilis y herpes genital lo cual puede relacionarse con los comportamientos sexuales, el sentido de vulnerabilidad y la apropiación de los conceptos de protección de los pacientes.

No se pudo hallar una asociación entre el control virológico de la infección por VIH y variables como la edad, el género, estado civil, antecedentes de enfermedades por oportunistas, número de intervalos de dosificación al día, número de ITS que ha padecido el paciente, intolerancia a los medicamentos, el número de medicamentos para el manejo de comorbilidades y el número de hospitalizaciones, como ya ha sido reportado por otros autores (17, 18, 29). Pero si se pudo encontrar una asociación estadísticamente significativa entre el pobre control de las cargas virales y el reporte de falta de adherencia al tratamiento, el de fallo terapéutico, el número de tabletas que debe tomar el paciente por día, el registro de ansiedad o depresión y la ciudad dónde estaba siendo tratado cómo ha sido establecido por otros trabajos (17, 18, 29, 30).

El hallazgo que no todos los pacientes tengan cargas virales y CD4 al comienzo del tratamiento (31,6% de los pacientes sin el análisis), muestra que los clínicos pueden estar fallando en solicitar el apoyo que estos análisis brindan para la toma de decisiones frente a la necesidad de iniciar el manejo (12, 31, 32), más aún cuando existen evidencias que el inicio temprano de la terapia se asocia con una reducción de la mortalidad de hasta del 94% (17). Pero encontrar que en el último semestre solo el 5,1% de los pacientes no tiene el reporte tanto de la carga viral como del conteo de CD4 muestra que la solicitud de estas pruebas ha crecido en el país, como parte fundamental del control del tratamiento, comparado con los resultados de un trabajo previo (18).

La adherencia al tratamiento es uno de los problemas más importantes para garantizar efectividad y en este trabajo se encontró que más de la tercera parte de los pacientes había tenido problemas para mantener la continuidad de la terapia durante algún periodo. Se han identificado múltiples factores asociados con la incapacidad de tomar la medicación prescrita, reconocidos como posibles barreras, entre ellos la motivación personal, los sistemas de apoyo, las habilidades organizacionales del paciente y el prestador del servicio de salud, una terapia conveniente y bien tolerada (22, 29, 30), pero en nuestro medio se debe reconocer la importancia que pueden tener los hábitos de consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas, el estigma social que conlleva la idea de ser portador de VIH, y la pérdida del empleo y por lo tanto de la afiliación al SGSSS (18). Existen medidas reconocidas que mejoran la adherencia como la identificación de las barreras que pueda presentar el paciente, tratar la depresión u otra enfermedad mental, identificar previamente el consumo de psicoactivos y brindar en lo posible un régimen de una sola vez al día y con pocas tabletas (22).

La toxicidad asociada al uso de antirretrovirales es un problema siempre evidente, que con frecuencia afecta la adherencia al tratamiento y obliga a su reemplazo (12, 19). El hecho de que alrededor del 32,0% de los pacientes manifieste algún tipo de efecto indeseable debe motivar a buscar alternativas mejor toleradas. En especial la dislipidemia inducida por algunos de los medicamentos y el riesgo

aumentado de aterosclerosis que tienen los pacientes con VIH eleva a su vez el riesgo cardiovascular y en este reporte, fue el principal problema asociado al tratamiento, sin olvidar que la anemia, la lipodistrofia, la neuropatía periférica y la urolitiásis también se presentaron, tal como ha sido registrado en otros países (3,12, 19, 33, 34).

Además, es fundamental reconocer todas las posibles enfermedades coexistentes en estos pacientes, desde la misma dislipidemia hasta el preocupante reporte de secuelas neurológicas a consecuencia de las infecciones por oportunistas, que deben servir para garantizar el uso de esquemas efectivos y tolerables que eviten la aparición de complicaciones que afecten la calidad y expectativa de vida, pues se estima que un paciente bien manejado eleva la supervivencia en 39 años después de realizado el diagnóstico (22). También es importante reforzar el diagnóstico oportuno, en especial durante el embarazo para reducir el riesgo de transmisión vertical del virus, y el hallazgo de 16,5% de detecciones durante este periodo debe ser un indicador de la eficacia del programa de control prenatal emprendido por el país (12).

El hallazgo del reporte de fallo terapéutico en el 26,5 % de los casos es superior al de otros estudios (12, 18, 19) y quizá es insuficiente si en el último semestre al 5,1% de los pacientes no se le había medido la carga viral. En todos los casos de fracaso es indispensable hacer estudios de genotipificación que permitan

identificar los fármacos a los que el paciente es resistente para orientar el tratamiento (35). Aquellos individuos que se hacen resistentes, después requieren esquemas más complejos y costosos (22).

Es de anotar que el costo directo de la terapia antirretroviral es inferior al reportado por países de altos ingresos (US \$ 19.400 a 23.100 dólares por paciente al año), pero en el rango de países de bajos ingresos (US \$ 350 a 10.000 dólares).

Además los esquemas menos costosos se asociaron a menor riesgo de reporte de falla terapéutica; eso pone al país en la discusión de cuánto está dispuesto a invertir para conservar la salud de los pacientes infectados por VIH y cuánto debería invertir en programas de prevención de la misma infección (36).

Conclusiones

De acuerdo a los resultados de este estudio se pueden definir los rasgos prevalentes de los pacientes con infección por VIH no controlada como individuos con antecedentes de falta de adherencia a la terapia, con historia de fracaso terapéutico, diagnóstico de ansiedad o depresión y tratados en la ciudad de Barranquilla. Los anteriores hallazgos permiten recomendar que los programas de atención a usuarios con la infección por VIH emprendan acciones encaminadas a lograr una mayor adherencia, empleando diferentes recursos que faciliten el

acceso continuo de los medicamentos a todos los pacientes, incluso cuando pierden el estado de afiliación al SGSSS, la búsqueda activa de aquellos que estén incumpliendo con la asistencia a controles y el empleo de medidas educativas que generen mayor cumplimiento. Además, los clínicos deben garantizar la solicitud a todos los pacientes de los exámenes paraclínicos que ayuden a establecer la efectividad de la terapia y la respuesta inmunológica de manera periódica ciñéndose a las Guías de Práctica Clínica VIH/SIDA adoptadas en el país, para detectar de manera oportuna la falta de control y tomar las medidas destinadas a garantizar la efectividad de la terapia que pueden incluir el uso de pruebas de genotipificación para guiar la modificación de la terapia posterior al fracaso terapéutico (12).

Limitaciones

Entre las limitaciones de este trabajo anotamos que la muestra proviene de una población afiliada al SGSSS por lo tanto este trabajo no permite sacar conclusiones respecto a grupos con características epidemiológicas distintas. Además, la obtención de los resultados se hizo de la historia clínica y por tratarse de pacientes de diferentes ciudades que garantiza una técnica estandarizada de medición de los parámetros de laboratorio, agregando que puede haber sub-registro del reporte de reacciones adversas medicamentosas y de otras variables.

Referencias bibliográficas

1. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, *et al.* An outbreak of community-acquired pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-8
2. Beyrer C. HIV epidemiology update and transmission factors: risk and risk contexts—16th International AIDS Conference epidemiology plenary. *Clin Infect Dis* 2007; 44:981-7
3. WHO-UNAIDS. Towards Universal Access, Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress Report 2010. Consultado: noviembre 2012; Disponible en:
http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/hiv_full_report_2011.pdf
4. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. *Lancet* 2006; 368: 489-504
5. Ministerio de Protección Social. Seguimiento de la Declaración de compromiso sobre el VIH/SIDA, Informe UNGASS-2010. Colombia 2010: 6-182. Consultado: Abril 2012. Disponible en:
[http://www.unaids.org/en/dataanalysis/monitoringcountryprogress/progressreports/2012countries/ce_CO_Narrative_Report\[1\].pdf](http://www.unaids.org/en/dataanalysis/monitoringcountryprogress/progressreports/2012countries/ce_CO_Narrative_Report[1].pdf)

6. Hammer SM. Management of Newly Diagnosed HIV Infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1702-1
7. Wegbreit J, Bertozzi S, DeMaria L, Padian N. "Effectiveness of HIV Prevention strategies in resource-poor countries: tailoring the intervention to the context. *AIDS* 2006; 20:1217-35
8. Clavel F, Hance A. Review article medical progress HIV Drug resistance. *N Engl J Med* 2004; 350:1023-35
9. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? *JAMA* 1998; 280: 72-7
10. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP *et al.* Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med.* 2001; 135:17-26
11. Amato R, Aquila R, Wein L. Management of antiretroviral therapy for HIV infection: Analyzing when to change therapy. *Manage Sci* 2000; 46:1200-13
- 12- Ministerio de Protección Social. Guía para el manejo del VIH/SIDA basada en la Evidencia. Colombia. 2006: 245-57
13. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1112–18

14. Potard V, Rey D, Mokhtari S, Frixon-Marin V, Pradier C, Rozenbaum W, et al. First-line highly active antiretroviral regimens in 2001-2002 in the French Hospital Database on HIV: combination prescribed and biological outcomes. *Antivir Ther.* 2007; 12:317-34

15. Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA). Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007, 21:947–955

16. Bartlett J, Fath M, DeMasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS* 2006, 20:2051-64

17. Atkinson M, Petrozzino J. An Evidence-Based Review of Treatment-Related Determinants of Patients' Nonadherence to HIV Medications. *AIDS Patient Care STDS.* 2009; 23:903-14

18. Machado J. Gonzalez D. Vidal X. Effectiveness of antiretroviral treatment in patients from Pereira and Manizales. *Rev. salud pública.* 2011; 13: Epub

19. Hammer S, Eron J, Reiss P, Schooley R, Thompson M, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2008 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel. *JAMA*; 300:555-70

20. Barth R, van der Meer J, Hoepelman A, Schrooders P, van del Vijver D, *et al.* Effectiveness of highly active antiretroviral therapy administered by general practitioners in rural South Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;10:977-84
21. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, *et al.* International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2010; 304(3):321-33
22. Enriquez M, McKinsey D. Strategies to improve HIV treatment adherence in developed countries: clinical management at the individual level. *HIV/AIDS Research and Palliative Care.* 2011; 3:45-51
23. Machado-Alba J, Alzate A. Patrones de prescripción de antirretrovirales en 997 pacientes colombianos. *Biomédica* 2008;28:78-86
24. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283-96.
25. Shafer RV, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT *et al.* Comparison of fourdrug regimens and pairs of sequential Three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2003;349:2304-15.
26. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for

the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Baltimore: OARAC; 2006.p.11-8.

27. Kumarasamy N, Venkatesh K, Devaleenol B, Poongulali S, Mothi S, *et al.* Safety, Tolerability and Effectiveness of Generic HAART in HIV-Infected Children in South India. *J Trop Pediatr.* 2008; 55:155-9

28. Greenbaum A, Wilson L, Keruly J, Moore R, Gebo K. Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS.* 2008; 22:2331-9

29. Maneesriwongul W, Tulathong S, Fennie K, Williams A. Adherence to antiretroviral medication among HIV-positive patients in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006. 43:119-22

30. Albano F, Giacomet V, De Marco G, Bruzzese E, Starace F, Guarino A, Adherence to antiretroviral therapy in children: a comparative evaluation of caregiver reports and physician judgement. *AIDS Care.* 2007. 19:764-6

31. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365(6):493-505

32. Johnstone-Robertson S, Hargrove J, Williams B. Antiretroviral therapy initiated soon after HIV diagnosis as standard care: potential to save lives? *HIV/AIDS Research and Palliative Care.* 2011; 3:9-17

33. Cuzin L, Delpierre C, Gerard S, Massip P, Marchou B. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection aged >50 years. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:654-7
34. Guilford T, Morris d, Gray D, Venketaraman V. Atherosclerosis: pathogenesis and increased occurrence in individuals with HIV and *Mycobacterium tuberculosis* infection. *HIV/AIDS Research and Palliative Care.* 2010; 2:211-18.
35. Fernández LC, Fernández LM, Romero S. Rate of genotypic mutations and resistance to antiretroviral drugs in a general hospital. *Farm Hosp.* 2011; 35(4):191-196
36. Yazdanpanah Y. Costs associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53:558–61

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGURIDAD A
DIFERENTES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN COLOMBIA**

Introducción

En el año 2010 se estimó que unos 34 millones de personas convivían con la infección por VIH/SIDA, muriendo por esta causa unos 1,8 millones (1). En Colombia se reportó que para el año 2011 había aproximadamente 75.620 casos de VIH/SIDA (2). Cada vez más personas acceden a la terapia antirretroviral y se calcula que 6.650.000 personas están actualmente recibéndola, lo cual se ha asociado con una disminución en el número de personas que fallecen a consecuencia de la enfermedad, logrando una mayor sobrevivencia y contribuyendo a una reducción en el número de personas que cada año contraen la infección por el virus (1, 2).

El manejo del VIH/SIDA está basado en el empleo de medicamentos antirretrovirales (HAART por terapia antirretroviral altamente activa según sigla en inglés), con la cual se ha logrado una importante efectividad para mantener bajas o nulas cargas virales. Sin embargo, algunos factores como defectos en la inmunidad del individuo, la capacidad viral de generar resistencia, la intolerancia a los fármacos y la falta de adherencia al tratamiento han llevado a reducir los resultados satisfactorios esperados (3-5). La efectividad está determinada con la evaluación de la respuesta mediante la medición de la carga viral que debe ser indetectable o menor de 50 copias/mL para considerarse óptima (5, 6).

En Colombia se emplea una gran diversidad de esquemas antirretrovirales incluso en combinaciones que superan en número a las recomendadas por las guías nacionales de tratamiento de VIH/SIDA y del Programa Conjunto de las Naciones Unidas (1), pero también se ha encontrado que los antirretrovirales se utilizan a las dosis diarias definidas (DDD) recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los intervalos de tiempo apropiados, pero con escaso acceso a las pruebas de resistencia del virus (5-8).

Con esta investigación realizada en una muestra aleatoria de la misma población de un estudio previo sobre todos los pacientes afiliados a una Empresa Promotora de Salud (EPS) de Colombia que estuviesen en tratamiento antirretroviral hasta abril de 2011 se evaluaron las variables que se asociaron con la respuesta, el fracaso terapéutico y la seguridad de los esquemas empleados (5). Para ello, se propuso establecer el porcentaje de pacientes que tuviesen reporte de falla terapéutica, el grado de adherencia al tratamiento, la necesidad de cambio de esquema y la incidencia de efectos indeseables asociados a la medicación con el fin de mejorar la calidad de la atención del programa de VIH/SIDA.

Materiales y métodos

Estudio de corte transversal realizado en una población de 510 pacientes que corresponde a la totalidad de personas con diagnóstico de infección por VIH que se encontraban en tratamiento antirretroviral de 19 ciudades (Armenia, Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cartagena, Cúcuta, Girardot, Ibagué, Manizales, Medellín, Montería, Neiva, Pereira, San José de Guaviare, Santa Marta, Sincelejo, Valledupar y Villavicencio) y afiliados al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia de una Empresa Promotora de Salud (EPS) entre enero de 1996 y abril de 2011.

Previo consentimiento informado, un médico entrenado se encargó de la recolección de la información desde la historia clínica y los registros de laboratorio de cada paciente; se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

a- Demográficas: edad, sexo, estado civil, tiempo de evolución de la enfermedad (en meses), diagnóstico durante el embarazo. b- Esquemas de tratamiento empleados con sus dosis expresadas en dosis usual y en DDD, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la terapia, tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia y la necesidad de cambio de la misma (antes de un año, entre uno y dos años o después de dos años). c- Reporte de falta de adherencia. d- Reporte de falla terapéutica. e-Reporte de efectos indeseables asociados al uso de los antirretrovirales. f- Reporte de complicaciones a causa de la infección

por VIH (infección por oportunistas, hospitalizaciones, cáncer). g- El costo directo del tratamiento mensual.

Consideraciones bioéticas

El trabajo contó con el aval de la EPS y del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira y se enmarca en la categoría de investigación sin riesgo, según la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Análisis de datos

Para el análisis de los datos, se usó el paquete estadístico SPSS® 19.0 (IBM, USA) para Windows. Los estadísticos descriptivos utilizados fueron media, desviación estándar y valores máximo y mínimo para las variables continuas y porcentajes para las variables categóricas. Se utilizó la prueba de ji al cuadrado para la comparación de variables categóricas. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria usando como variables dependientes en cada caso el esquema de tratamiento antirretroviral, el tiempo transcurrido para el cambio de esquema y el reporte de falla terapéutica. Para determinar el tiempo transcurrido desde el

inicio hasta el cambio de esquema se empleó el método de Kaplan-Meier. Se predeterminó el nivel de significancia estadística en $p < 0,05$.

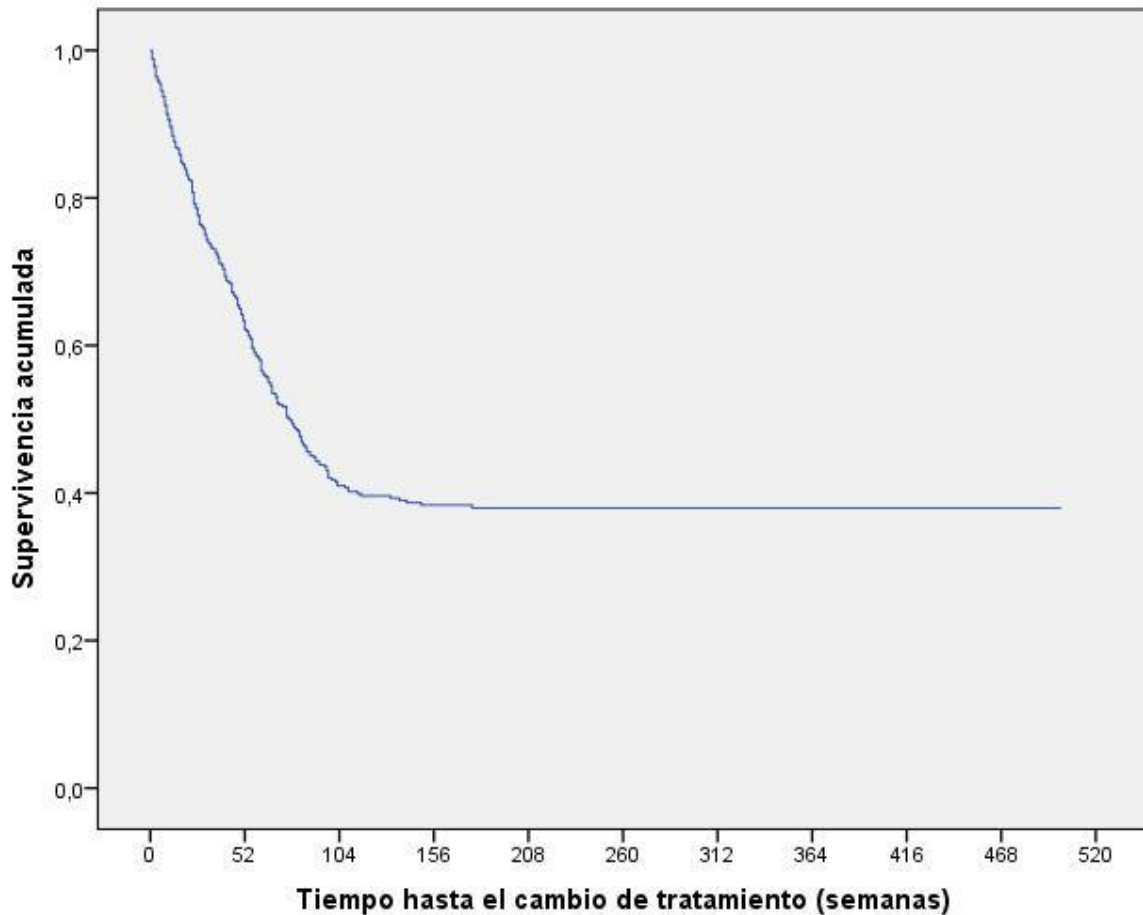
Resultados

Se encontró un predominio de personas de sexo masculino (383 [75,1%] hombres y 127 [24,9%] mujeres con una relación 3:1), con edad promedio de $41,0 \pm 11,4$ años, con estado civil acompañado (n=295, 57,8%) y solo (n=215, 42,2%), tiempo de evolución de la enfermedad en promedio de $72,8 \pm 44,2$ meses, tiempo promedio entre el diagnóstico e inicio del HAART de $9,2 \pm 17,8$ meses, tiempo promedio de duración del tratamiento de $63,4 \pm 38,4$ meses. En 21 casos (16,5% de las mujeres) se hizo el diagnóstico de la infección por VIH durante los controles de embarazo.

Según los grupos de fármacos se observó que predominan los Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (INTR) (n=1071, 62,1%), Inhibidores de Proteasa (n=362, 21,0%), Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (INNTR) (n=279, 16,2%), Inhibidores de la Integrasa (Raltegravir, n=10, 0,6%), Inhibidores de la fusión (Enfuvirtide, n=4, 0,2%). En la tabla 8 se pueden ver los esquemas de HAART más frecuentemente empleados. Para 510 pacientes se hallaron 64 esquemas diferentes.

Se observó que el tratamiento antirretroviral sufrió modificaciones al primer esquema que recibió el paciente en 288 casos (56,4%) distribuidos en: cambio durante el primer año (n=187, 36,7% del total de pacientes), entre uno y dos años (n=92, 18,0%) y en más dos años (n=9, 1,8) y los restantes 222 pacientes (43,6%) continuaban con la terapia original (ver figura 5). La falta de adherencia se reportó en 198 pacientes (38,8% de los casos) se incluyeron como posibles causas, el desconocimiento de la importancia de no suspenderla, la pérdida del estado de afiliado al SGSSS y la intolerancia. Se registró falla terapéutica en 135 casos (26,5%) lo que obligó a replantear el esquema HAART empleado. El porcentaje de efectividad de la terapia antirretroviral con carga viral indetectable o menor de 50 copias/mL se estimó en 65,3% de pacientes.

Figura 5. Tiempo hasta cambio de tratamiento requerido en 510 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia, 2011 (método de Kaplan-Meier).



Los eventos indeseables reportados con mayor frecuencia pueden observarse en la tabla 10. También se encontró que 216 pacientes (42,3%) tenían el antecedente de haber sido hospitalizados alguna vez a consecuencia del VIH o complicaciones asociadas y de estos, 161 casos (74,5% de los egresos) tuvo una sola internación, 37 (17,1%) habían sido internados en dos ocasiones, 15 (6,9%) en tres ocasiones, pero hubo casos de 4 a 6 hospitalizaciones. Cinco pacientes tenían como

antecedente haber desarrollado algún tipo de neoplasia, tales como carcinoma gástrico, de cuello uterino o linfoma Hodgkin y cuatro más un Sarcoma de Kaposi, otras 17 (3,2%) personas tenían co-infección diagnosticada con el virus de la hepatitis B. Las infecciones por oportunistas más comunes fueron candidiasis (n=162, 31,8%) y neumocistosis (n=91, 17,8%).

Tabla 10. Reacciones adversas asociadas al uso de antirretrovirales en 510 pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en 19 ciudades colombianas 1996-2011.

Manifestación de Intolerancia	Número	%
Dislipidemia	76	14.9%
Intolerancia gástrica	47	9.2%
Síndrome anémico	36	7.1%
Otras (trombocitopenia, pancreatitis, leucopenia, nefritis)	26	5.1%
Lipodistrofia	21	4.1%
Pesadillas	19	3.7%
Reacción alérgica cutánea	14	2.7%
Nauseas y mareo	14	2.7%
Elevación enzimas hepáticas	11	2.2%
Depresión	10	2.0%
Somnolencia	10	2.0%
Neuropatía periférica	7	1.4%
Insomnio	7	1.4%
Urolitiasis	6	1.2%

Comparación por esquemas de tratamiento

El esquema de tratamiento Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz se asoció de manera estadísticamente significativa con menor riesgo de que el manejo sea modificado (19,9% vs 72,1% otros esquemas; $p < 0,001$), menor riesgo de falla terapéutica (6,6% vs 36,0% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:0,1; IC95%:0,066-0,241), menor riesgo de intolerancia (11,4% vs 41,9% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:0,2; IC95%:0,106-0,303), entre ellos de intolerancia gástrica (1,8% vs 8,1% otros esquemas; $p = 0,005$, RR: 0,2; IC95%:0,062-0,693), síndrome anémico (0,0% vs 9,3% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:0,9; IC95%:0,877-0,928) y pesadillas (0,0% vs 3,5% otros esquemas; $p = 0,015$, RR:0,96; IC95%: 0,946-0,985) y finalmente con menor riesgo de sufrir hospitalizaciones a consecuencia de complicaciones del VIH/SIDA (33,1% vs 45,9% otros esquemas; $p = 0,006$, RR:0,6; IC95%:0,396-0,859).

Mientras que el esquema Lamivudina/Zidovudina + Lopinavir/Ritonavir se asoció con mayor riesgo de desarrollar dislipidemia (13,3% vs 4,8% otros esquemas; $p = 0,004$, RR:3,0; IC95%: 1,367-6.731) y urolitiasis asociada al uso de antirretrovirales (4,0% vs 0,7% otros esquemas; $p = 0,014$, RR:6,0; IC95%:1,188-30,307), pero menor riesgo de síndrome anémico (0,0% vs 7,4% otros esquemas; $p = 0,015$, RR:0,92; IC95%:0,902-0,951). El esquema Lamivudina + Abacavir + Efavirenz se asoció con menor riesgo de reporte de falta de adherencia (15,6% vs

40,4% otros esquemas; $p:0,005$, $RR:0,3$; $IC95\%:0,104-0,723$), pero mayor riesgo de desarrollar síndrome anémico 18,8% vs 5,4% otros esquemas; $p:0,003$, $RR:4,0$; $IC95\%:1,518-10,601$). El modelo Lamivudina + Abacavir + Lopinavir/Ritonavir se asoció a mayor riesgo de reporte de falla terapéutica (44,4% vs 25,5% otros esquemas; $p:0,03$, $RR:2,3$; $IC95\%:1,067-5,140$) y el esquema Lamivudina/Zidovudina + Abacavir se asoció con un menor riesgo de sufrir hospitalizaciones a consecuencia de complicaciones por VIH/SIDA (22,2% vs 42,9% otros esquemas; $p:0,034$, $RR:0,4$; $IC95\%:0,151-0,961$).

El esquema Lamivudina/Zidovudina + Nevirapina también se asoció con menor riesgo de reporte de falla terapéutica (4,2% vs 27,6% otros esquemas; $p:0,011$, $RR:0,1$; $IC95\%:0,015-0,854$) y menor riesgo de ser hospitalizado (20,8% vs 42,8% otros esquemas; $p:0,033$, $RR:0,3$; $IC95\%:0,129-0,957$). Mientras que al esquema Abacavir + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir se asoció a mayor frecuencia de reportes de falta de adherencia (72,2% vs 37,6% otros esquemas; $p:0,003$, $RR:4,3$; $IC95\%:1,514-12,298$).

Comparación según tiempo transcurrido entre inicio del tratamiento antirretroviral y el cambio de esquema terapéutico.

Los cambios de esquema en un periodo menor de un año se asociaron con reporte de intolerancia gástrica (9,9% vs 3,8% otros tiempos de cambio de esquema; $p:0,005$, RR:2,8; IC95%:1,328-5,907), síndrome anémico (13,5% vs 1,9%; $p<0,001$, RR:8,1; IC95%:3,287-20,182), pesadillas (4,2% vs 1,3%; $p:0,036$, RR:3,4; IC95%:1,014-11,491), falta de adherencia (47,4% vs 33,6%; $p:0,002$, RR:1,8; IC95%:1,213-2,563) y reporte de falla terapéutica (35,4% vs 21,1%; $p<0,001$, RR:2,0; IC95%:1,377-3,065).

Cuando el cambio de esquema se dio entre el primer y segundo año de iniciado el tratamiento, se encontró una asociación estadísticamente significativa con intolerancia gástrica (12,9% vs 4,6% otros tiempos de cambio de esquema; $p:0,002$, RR:3,1; IC95%:1,450-6,644), lipodistrofia (6,5% vs 1,7%; $p:0,008$, RR:4,0; IC95%:1,325-12,315), elevación de enzimas hepáticas (5,4% vs 0,7%; $p:0,001$, RR:7,8; IC95%:1,840-33,418), urolitiasis (5,4% vs 0,2%; $p<0,001$, RR:23,6; IC95%:2,728-204,814), falta de adherencia (54,8% vs 35,3%; $p<0,001$, RR:2,2; IC95%:1,415-3,516) y falla terapéutica (59,1% vs 19,2%; $p<0,001$, RR:6,0; IC95%:3,773-9,853).

El cambio de esquema después de dos años de iniciado el tratamiento se asoció con reacciones de hipersensibilidad (10,0% vs 1,6% otros tiempos de cambio de esquema; p:0,046, RR:6,8; IC95%:0,772-60,504), urolitiasis (10,0% vs 1,0%; p:0,009, RR:11,0; IC95%:1,164-103,944) y falla terapéutica (70,0% vs 25,6%; p:0,002, RR:6,7; IC95%:1,728-26,616).

El esquema de tratamiento Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz se asoció con menor riesgo de cambio antes del primer año (16,1% vs 42,5% otros esquemas; p<0,001, RR:0,261; IC95%:0,167-0,407), mientras que los esquemas Lamivudina/Zidovudina + Abacavir (8,9% vs 3,1% otros esquemas; p:0,005, RR:2,9; IC95%:1,341-6,678) y Lamivudina/Zidovudina + Abacavir + Efavirenz (2,6% vs 0,3% otros esquemas; p:0,020, RR:8,4; IC95%:0,983-73,102) con un mayor riesgo.

El mismo esquema Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz se asoció con menor riesgo de cambio entre uno y dos años (14,0% vs 36,7% otros esquemas; p<0,001, RR:0,3; IC95%:0,151-0,521), mientras que Abacavir + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir (8,6% vs 2,4% otros esquemas; p:0,003, RR:3,8; IC95%:1,469-9,991) y Lamivudina + Didanosina+ Efavirenz (3,2% vs 0,7% otros esquemas; p:0,043, RR:4,6; IC95%:0,914-23,163) con un riesgo incrementado.

Comparación según reporte de falla terapéutica

Las variables que se asociaron con mayor riesgo de falla terapéutica se pueden observar en la tabla 3. Los esquemas que se asociaron con menor riesgo de falla terapéutica fueron Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz (6,6% vs 36,0% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:0,1; IC95%:0,066-0,241) y Lamivudina/Zidovudina + Nevirapina (4,2% vs 27,6% otros esquemas; $p:0,011$, RR:0,1; IC95%:0,015-0,854), pero los esquemas Lamivudina + Abacavir + Lopinavir/Ritonavir (44,4% vs 25,5% otros esquemas; $p:0,030$, RR:2,3; IC95%:1,067-5,140) y Lamivudina + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir (87,5% vs 25,5% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:20,4; IC95%:2,492-167,841) mostraron un mayor riesgo a que se reportase el fracaso en el tratamiento.

Tabla 11. Análisis bivariado de la comparación entre pacientes con reporte de fracaso terapéutico al tratamiento antirretroviral de 510 pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de 19 ciudades de Colombia entre 1992 y 2011

	Reporte falla terapéutica		Sin falla terapéutica		Valor p	OR
	(n=135)	%	(n=375)	%		
Diagnóstico previo Neumocistosis	39	42,9	52	57,1	< 0,001	2,5
Sin neumocistosis	96	22,9	323	77,1		
Número de tabletas al día					< 0,001	
Toma 7 tabletas al día	31	83,8	6	16,2		
Toma 6 tabletas al día	23	21,9	82	78,1		
Toma 5 tabletas al día	24	36,4	42	63,6		
Toma 4 tabletas al día	12	24,0	38	76,0		
Toma 3 tabletas al día	15	7,9	174	92,1		
Toma 2 tabletas al día	2	15,4	11	84,6		
Número de dosis al día					< 0,001	
Toma 4 dosis diarias	10	62,5	6	37,5		
Toma 3 dosis diarias	44	57,9	32	42,1		
Toma 2 dosis diarias	80	19,3	334	80,7		
Toma 1 dosis diarias	1	33,3	2	66,7		
Tratamiento para comorbilidades						
Recibir tratamiento para comorbilidades	100	29,7	237	70,3	0,022	1,6
No recibir tratamiento para comorbilidades	35	20,2	138	70,8		
Reporte de falta de adherencia	77	38,9	121	61,1	< 0,001	2,7
Sin reporte de falta de adherencia	58	18,6	254	81,4		
Reporte de intolerancia a HAART	59	36,2	104	63,8	0,001	2,0
Sin Reporte de intolerancia a HAART	76	21,9	271	78,1		
Reporte intolerancia gástrica	15	48,4	16	51,6	0,004	2,8
Sin Reporte intolerancia gástrica	120	25,1	359	74,9		
Elevación enzimas hepáticas	5	62,5	3	37,5	0,02	4,7
Sin elevación enzimas hepáticas	130	25,9	372	74,1		

Recibir un tratamiento cuyo costo es mayor de US\$ 275 mensuales (tasa representativa del mercado a 30 de abril de 2011: US\$ 1 = 1813 pesos colombianos) (61,5% vs 23,6% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:5,2; IC95%:2,631-10,236) se asociaron con mayor riesgo de reporte previo de fracaso, y el riesgo fue menor con los esquemas inferiores de US\$ 275 (14,9% vs 70,8% otros esquemas; $p < 0,001$, RR:0,07; IC95%:0,044-0,119). La falla terapéutica se asoció de manera significativa especialmente con el cambio de esquema después de dos años de tratamiento (70,0% vs 25,6% otros esquemas; $p:0,002$, RR:6,7; IC95%:1,728-26,616).

Discusión

El tratamiento HAART cambió definitivamente el pronóstico de los pacientes con VIH/SIDA y logró convertirlo de incurable a una enfermedad crónica controlable, lo que ha llevado a que tenga los mismos problemas de falta de adherencia descritos para la diabetes, la hipertensión arterial, la tuberculosis y otras (1, 10). El registro de pobre adherencia en el 38,8% de los pacientes se encuentra en el rango reportado por otros estudios que lo sitúan entre 23,0% y 55,0% (11-14). Las razones descritas por los pacientes para no adherirse al tratamiento como el desconocimiento de la importancia de su continuidad y la intolerancia son similares a lo reportado por Dube NM *et al* (12) y Crabtree-Ramírez B *et al* (15), pero la condición de pérdida del estado de aseguramiento al SGSSS solo es una

situación similar a la expuesta por Pádua CA. *et al* en Brasil, donde se asoció la falta de continuidad del tratamiento con la pérdida del empleo (16). También debe considerarse que el abuso de alcohol, el número de píldoras que se debe tomar al día y la necesidad de cambio del esquema pueden influir en la adhesión a la terapia (14). Cabe resaltar que el esquema Lamivudina + Abacavir + Efavirenz se asoció con menor riesgo de reporte de falta de adherencia, siendo uno de los sugeridos como elección para comenzar el tratamiento por OMS (1).

Los grupos de medicamentos son los mismos que ya han sido reportados en trabajos previos hechos en el país, que muestran incluso similar variedad de asociaciones y el empleo inicial de los esquemas recomendados por OMS y como fue hallado en Venezuela (1, 5, 8, 17), pero sigue siendo llamativo la gran cantidad de regímenes utilizados, lo cual ya ha sido registrado en Italia, donde los médicos tratantes incluso prescriben esquemas no sugeridos por las guías (18).

El fallo terapéutico es temido por los clínicos del mundo entero pues eleva la morbilidad, las hospitalizaciones, la mortalidad y obliga a replantear el manejo farmacológico, muchas veces por esquemas más costosos (19-21). En este caso se reportó que alrededor del 26,5% de los pacientes tuvieron un fracaso a la terapia emprendida, lo que obligó a seleccionar nuevos esquemas que permitieran lograr el control de la infección. Los esquemas Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz y Lamivudina/Zidovudina + Nevirapina que se asociaron con menor riesgo de falla

terapéutica coinciden con ser parte de los sugeridos como primera línea por la OMS (1, 21). Otros estudios han mostrado alguna asociación entre fracaso y edad menor de 30 años y con el sexo femenino lo que no se presentó en esta cohorte, pero también se ha relacionado con el uso de un INNTR y con falta de adherencia como sí ocurrió en este caso (15, 22).

Debe considerarse que la aparición de toxicidad ha sido la razón principal de cambios de régimen, incluso de los de primera línea (12). Las reacciones adversas reportadas en este estudio son menos frecuentes que las mostradas por otros autores como fueron dislipidemia (14,9% vs 25,0%), síndrome anémico (7.1% vs 16,2-30,5%), lipodistrofia (4,1% vs 23,9%), neuropatía periférica (1.4% vs 10,6%), rash (2,7% vs 8,3%-18,3), alteraciones renales (1,2% vs 16,6%), pesadillas (3,7% vs 22,2), intolerancia gástrica (9,2% vs 32,1%), náuseas (2,7% vs 51,2%) e insomnio (1,4% vs 32,1%) lo cual puede mostrar diferencias entre las poblaciones o un subregistro de las manifestaciones de intolerancia en nuestro país. (12, 15, 16, 17, 22, 23,). El esquema Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz hizo parte del grupo de pautas que mostraron menor riesgo de desarrollar efectos indeseables situación contraria a lo mostrado por Padua *et al.* que asocia a efavirenz con frecuente aparición de reacciones adversas (22).

Los esquemas de tratamiento preferidos tras el fracaso fueron Lamivudina + Abacavir + Lopinavir/Ritonavir y Lamivudina + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir lo

cual difiere de algunas de la recomendaciones que incorporan esquemas de segunda línea que proponen a Zidovudina y Tenofovir asociados a Lopinavir/Ritonavir. Dichos esquemas además de ser más costosos se han asociado con mayor frecuencia que otros a reacciones adversas (12).

La elevada frecuencia del antecedente de ser hospitalizado a consecuencia de la infección o las complicaciones asociadas difiere de los mostrado por Padua et al (42,3% vs 10,3% a 24,4%) en poblaciones de Brasil, situación que debe estar ligada a la calidad de la atención ambulatoria, al nivel de control de la infección, al estado inmunológico alcanzado con la terapia y a la oportunidad en la prestación de los servicios de cuidado de la salud por parte de las instituciones responsables (16, 22).

Existen datos que relacionan el uso del esquema Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz con ser menos rentable, resultando más costoso y menos eficaz que un régimen que contenga Tenofovir + Lamivudina + Nevirapina, lo cual no pudo ser evaluado en este trabajo por el escaso uso de tenofovir al momento de la recolección de la información (24).

En principio debe considerarse que la HAART ha reducido los costos del cuidado médico de los pacientes con VIH/SIDA, como resultado de la reducción en la

incidencia de infecciones por oportunistas y la correspondiente disminución en la atención intrahospitalaria de éstos. Sin embargo, no se debe olvidar que para conducir una adecuada terapia es necesario realizar algunas pruebas de laboratorio rutinarias que resultan costosas tales como la medición de carga viral, test de resistencia a los fármacos e incluso monitoreo de niveles sanguíneos de estos, que pueden ser útiles para optimizar el tratamiento. Adicionalmente, el uso de HAART conlleva efectos adversos que pueden requerir tratamientos también costosos (20).

Ensayos clínicos y estudios observacionales han demostrado que cerca del 50% de los pacientes que reciben terapia antirretroviral, no alcanzan a largo plazo una supresión completa en la carga viral, por razones que incluyen la dificultad para adherirse a la terapia, el desarrollo de resistencia y la aparición de efectos indeseables a los medicamentos. Estos pacientes se ven obligados a cambiar por una combinación de antirretrovirales diferente, siendo muchas veces manejados con regímenes más agresivos, que frecuentemente incluyen un número mayor de medicamentos, que elevan los costos y la toxicidad (20). También, se ha encontrado que el tratamiento mejora la calidad de vida y reduce el ausentismo laboral, lo cual disminuye también los costos para un sistema sanitario que como el colombiano está basado en el aseguramiento. En consecuencia, debería considerarse la necesidad de realizar evaluaciones económicas en general y análisis de costo efectividad en particular como metas para la toma decisiones de los mejores medicamentos (18, 20, 25).

Conclusiones

De acuerdo a los resultados de este estudio se pueden definir los rasgos prevalentes de los pacientes con fracaso terapéutico al HAART como individuos con antecedentes de haber sufrido neumocistosis, tomar 7 píldoras de diferentes fármacos al día, repartidas en 3 a 4 dosis diarias, en tratamiento para diferentes comorbilidades, con reporte de falta de adherencia, aparición de efectos indeseables asociados a alguno de los antirretrovirales, en particular intolerancia gástrica y elevación de enzimas hepáticas, que estaban recibiendo los esquemas Lamivudina + Abacavir + Lopinavir/Ritonavir y Lamivudina + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir. Mientras que los pacientes que estaban recibiendo los esquemas Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz y Lamivudina/Zidovudina + Nevirapina, tuvieron menor riesgo de presentar un fracaso terapéutico, los cuales son ampliamente recomendados por OMS (1).

La identificación de los esquemas de tratamiento asociados con peor tolerabilidad por su riesgo de afectar la adherencia al manejo del VIH, además de aquellos que requieren de más tabletas diarias y que deben ser consumidos varias veces al día permite orientar la selección de pautas de manejo más adecuadas con medicamentos que brinden mayor seguridad y garanticen que el paciente se adhiera satisfactoriamente, lo cual incluso puede a largo plazo reducir los costos de la atención sanitaria (18, 20, 25).

Limitaciones

Entre las limitaciones de este trabajo se encuentra que se trata de una población cautiva afiliada al régimen contributivo del SGSSS y por lo tanto las conclusiones solo son aplicables a personas con similares características; no se hizo un análisis de costos derivados por la atención sanitaria y solo se incluyeron los costos directos de los medicamentos; además, la información fue obtenida de las historias clínicas lo cual puede subestimar la aparición de reacciones adversas medicamentosas por falta de su registro.

Referencias bibliográficas

1- WHO-UNAIDS. Global HIV/AIDS Response. Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. Progress Report 2011. Consultado: noviembre 2012; Disponible en:

http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/hiv_full_report_2011.pdf

2- Ministerio de Protección Social. Seguimiento de la Declaración de compromiso sobre el VIH/SIDA, Informe UNGASS-2010. Colombia 2010: 6-182. Consultado: Abril 2012. Disponible en:

[http://www.unaids.org/en/dataanalysis/monitoringcountryprogress/progressreports/2012countries/ce_CO_Narrative_Report\[1\].pdf](http://www.unaids.org/en/dataanalysis/monitoringcountryprogress/progressreports/2012countries/ce_CO_Narrative_Report[1].pdf)

3- Clavel F, Hance A. Review article medical progress HIV Drug resistance. N Engl J Med 2004; 350:1023-35

4- Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP *et al.* Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. Ann Intern Med. 2001; 135:17-26

5- Machado-Alba JE, Vidal X. Effectiveness of antiretroviral treatment in Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2012; 32(5):360–7.

6- Ministerio de Protección Social. Guía para el manejo del VIH/SIDA basada en la Evidencia. Colombia. 2006: 245-57

7- Machado-Alba J, Alzate A. Patrones de prescripción de antirretrovirales en 997 pacientes colombianos. *Biomédica* 2008;28:78-86

8- Machado J. Gonzalez D. Vidal X. Effectiveness of antiretroviral treatment in patients from Pereira and Manizales. *Rev. salud pública.* 2011; 13:

9- Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2010; 304(3):321-33

10- Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP *et al.* Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med.* 2001; 135:17-26

11-Scanlon M, Vreeman R. Current strategies for improving access and adherence to antiretroviral therapies in resource-limited settings. *HIV/AIDS Research and Palliative Care.* 2013;5:1–17

12- Dube NM, Summers R, Tint KS, Mayayise G. A pharmacovigilance study of adults on highly active antiretroviral therapy, South Africa: 2007 - 2011. *Pan Afr Med J.* 2012; 11:39-49

13- Musiime S, Muhairwe F, Rutagengwa A, Mutimura E, Anastos K, et al. (2011) Adherence to Highly Active Antiretroviral Treatment in HIV-Infected Rwandan Women. *PLoS ONE* 6(11): e27832

14- Bonolo Pde F, César CC, Acúrcio FA, Ceccato Md, de Pádua CA, Alvares J, Campos LN, Carmo RA, Guimarães MD. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS*. 2005; 19 Suppl 4:S5-13

15- Crabtree-Ramírez B, Villasís-Keever A, Galindo-Fraga A, del Río C, Sierra-Madero J. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART) among HIV-infected patients in Mexico. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010; 26(4):373-8

16- Pádua CA, César CC, Bonolo PF, Acurcio FA, Guimarães MD. Self-reported adverse reactions among patients initiating antiretroviral therapy in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2007; 1(1):20-6

17- Lugo L, Miquilareno M, Figueredo A, Silva M, Rodríguez Morales A. Respuesta a la terapia antirretroviral altamente activa en pacientes de 50 años de edad o más viviendo con infección VIH/SIDA. *Gac Méd Caracas* 2012;120(4):292-301

18- Ammassari A, Angeletti C, Murachelli S, Girardi E, Antinori A. Prescription patterns and costs of antiretroviral therapy in HIV-infected naïve patients: theoretical impact of a regional therapeutic protocol. *J Int AIDS Soc*. 2012; 15(6):18392

19- Fernández LC, Fernández LM, Romero S. Rate of genotypic mutations and resistance to antiretroviral drugs in a general hospital. *Farm Hosp*. 2011; 35(4):191-196

- 20- Yazdanpanah Y. Costs associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53:558–61
- 21- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283-96
- 22- Pádua CA, César CC, Bonolo PF, Acurcio FA, Guimarães MD. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39(4):495-505
- 23- Agarwal D, Chakravarty J, Chaube L, Rai M, Agrawal NR, Sundar S. High incidence of zidovudine induced anaemia in HIV infected patients in eastern India. *Indian J Med Res.* 2010; 132:386-9
- 24-Bendavid E, Grant P, Talbot A, Owens DK, Zolopa A. Cost-effectiveness of antiretroviral regimens in the World Health Organization's treatment guidelines: a South African analysis. *AIDS.* 2011; 25(2):211-20
- 25-Gardner EM, Maravi ME, Rietmeijer C, Davidson AJ, Burman WJ. The association of adherence to antiretroviral therapy with healthcare utilization and costs for medical care. *Appl Health Econ Health Policy.* 2008; 6(2-3):145-55

ANEXOS

ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES DE PEREIRA Y MANIZALES

Ciudad y fecha: _____ Evaluador: _____

DATOS:

No ID: _____

Estado civil: solo: _____ acompañado: _____ Edad: _____

Sexo: Mujer _____ Hombre _____

Filiación: cotizante: _____ beneficiario: _____

Fecha diagnóstico VIH/SIDA: ____/____/____

Falleció: SI _____ NO _____. Causas: _____

PARACLÍNICOS:

Carga viral al momento del inicio de la terapia antirretroviral: _____ (en copias/ml),
fecha: ____/____/____

Última carga viral: _____ (en copias/ml), fecha: ____/____/____

Conteo de CD4 al momento del inicio de la terapia antirretroviral: _____ (en cel/
mm³); fecha: ____/____/____

Ultimo conteo de CD4: _____ (en cel/ mm³); fecha: ____/____/____

Fecha inicio tto ARV: ____/____/____

FACTORES RIESGO:

Pareja tiene diagnóstico de VIH/SIDA: SI: _____ NO: _____

Diagnóstico de enfermedades por oportunistas:

Enfermedad	Marque con una X	Enfermedad	Marque con una X
tuberculosis		criptococosis	
histoplasmosis		candidiasis	
paracoccidioidomicosis		toxoplasmosis	
neumocistosis		Otra? Cuál?	

Antecedentes otras Infecciones de Transmisión sexual

Enfermedad	Marque con una X	Enfermedad	Marque con una X
condilomas		blenorragia	
sífilis		herpes	
Otra? Cuál?		Otra? Cuál?	

TTO ANTIRRETROVIRAL ACTUAL: Fecha inicio tto actual: ___/___/___

Nombre medicamentos	Dosis (mg/día)

Ha tenido modificaciones de la terapia original a causa de resultados del seguimiento: SI:___ NO:___

Tto concomitante actual asociado a comorbilidades relacionadas con VIH

Nombre medicamentos	Dosis (mg/día)	Causa

Costo mensual de la terapia: _____ en pesos, _____ en euros

Observaciones:

Anexo 2. INSTRUCTIVO DILIGENCIAMIENTO DEL FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES DE PEREIRA Y MANIZALES

INSTRUCTIVO DILIGENCIAMIENTO DEL FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

RECUERDE QUE TODA LA INFORMACIÓN SE RECOJE SOLAMENTE DE LA HISTORIA CLÍNICA DESDE EL 1 DE ENERO DE 2003.

- 1- Ciudad y fecha: Escriba el nombre de la ciudad donde reside el paciente y la fecha del día en que diligenció el formato.
- 2- Evaluador: escriba su nombre (el de quien llena el formato)
- 3- Nombre y apellido: Anote el nombre completo del paciente
- 4- No ID: escriba el número del documento de identidad, que debe coincidir con el número de la historia clínica.
- 5- Estado civil: Marque un X en solo si vive sin compañía y una X en acompañado si tiene pareja estable o familiar encargado del apoyo de su cuidado.
- 6- Edad: anote la edad en años cumplidos.
- 7- Género: coloque una X en Mujer o en Hombre según corresponda.
- 8- Filiación: marque una X en cotizante si es la persona afiliada a la EPS o una X en beneficiario si cumple esta condición.
- 9- Fecha diagnóstico VIH/SIDA: coloque la fecha en formato **día/mes/año**
- 10- Carga viral al momento del inicio de la terapia antirretroviral: anote el resultado en copias/ml, seguido de la fecha en formato **día/mes/año**
- 11- Última carga viral: anote el resultado en copias/ml, seguido de la fecha en formato **día/mes/año**
- 12- Conteo de CD4 al momento del inicio de la terapia antirretroviral: anote el resultado en cel/ mm³ seguido de la fecha en formato **día/mes/año**
- 13- Último conteo de CD4: anote el resultado en cel/ mm³ seguido de la fecha en formato **día/mes/año**
- 14- Pareja tiene diagnóstico de VIH/SIDA: marque con una X en SI o en NO, según la pareja del paciente también tenga o no, el diagnóstico comprobado de VIH/SIDA.
- 15- Diagnóstico de enfermedades por oportunistas: marque con una X en la casilla correspondiente según los diagnósticos de enfermedades

oportunistas que estén registrados en la Historia clínica. En la casilla Otra, anote el nombre de cualquier enfermedad oportunista que no aparezca entre las opciones.

- 16-Antecedentes otras Infecciones de Transmisión sexual: marque con una X en la casilla correspondiente según los diagnósticos de enfermedades de transmisión sexual que estén registrados en la Historia clínica. . En la casilla Otra, anote el nombre de cualquier ETS que no aparezca entre las opciones.
- 17-MEDICACIÓN ANTIRRETROVIRAL: anote la fecha en que inició la terapia actual que está recibiendo el paciente en formato **día/mes/año**
- 18-Nombre medicamentos: en cada casilla escriba el nombre de cada uno de los medicamentos que está recibiendo el paciente con la dosis diaria correspondiente en mg.
- 19-Anote si ha tenido modificaciones en la terapia antirretroviral a consecuencia de los resultados de las pruebas de laboratorio (carga viral y conteo CD4)
- 20-Escriba si está recibiendo tratamiento concomitante por comorbilidad asociada al VIH o al tratamiento antirretroviral (incluya medicación para infecciones por oportunistas o para el manejo de RAM consecuencia del Tratamiento ARV)
- 21-Escriba observaciones pertinentes con el tratamiento.

Anexo 3. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOEPIDEMIOLOGÍA Y FARMACOVIGILANCIA

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

Proyecto

“EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES DE COLOMBIA”

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo _____ con cc: _____
certifico que he sido informado(a) e invitado a participar en el proyecto “**EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES COLOMBIA**” en el cual se recogerá información por parte de personal médico, sobre la efectividad del tratamiento antirretroviral que estoy recibiendo.

Mi aceptación para participar en éste estudio implica que no tiene costo alguno para mi y no establece ningún compromiso con los investigadores. Declaro que por participar no recibiré bonificaciones ni estipendios, incluidos costos del transporte y el tiempo invertido en el estudio. Me he reservado el derecho de retirarme del estudio cuando así lo desee, sin que ello tenga consecuencia alguna.

Los autores de la investigación se han comprometido a manejar en forma confidencial los resultados del estudio *y la información recogida solo se empleará en esta investigación y no será usada en futuros estudios..* Leí y entendí todo lo antes descrito, y todas las dudas que tuve, y las que surjan en el curso de la investigación, me son aclaradas por los autores del proyecto; asimismo, si en el curso de la investigación apareciera información nueva y de interés para mi, los investigadores se comprometen a informarme. Por tanto, voluntariamente y sin presión alguna consiento participar en este estudio.

En caso de tratarse de un menor de 18 años, firmará su padre o acudiente.

FIRMA _____ FECHA _____

TESTIGO _____

Parentesco _____ dirección _____

En caso de que el tratamiento no esté siendo efectivo, acepto que se me notifique:

FIRMA: _____

Anexo 4. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES DE COLOMBIA

Ciudad _____ y fecha: _____
 EPS: _____

DATOS:

Nombre y apellido: _____ No
 ID: _____

Estado civil: solo: _____ acompañado: _____
 Edad: _____

Sexo: Mujer _____ Hombre _____

Falleció: SI _____ NO _____

Fecha diagnóstico VIH/SIDA: ____/____/____

Fecha inicio Terapia Antirretroviral: ____/____/____

PARACLÍNICOS:	fecha	Carga viral (No. De copias/ml)	fecha	Conteo CD4 (cel/mm3)
En el cuadro siguiente anote:				
Carga viral y conteo de CD4 Inicial, cuando se hizo el diagnóstico				
Otros resultados de CV y CD4 que estén registrados entre el momento del diagnóstico y el último resultado.				
Ultimas Carga viral y conteo de CD4 cuando se hizo el diagnóstico				

FACTORES RIESGO:

Pareja tiene diagnóstico de VIH/SIDA: SI: _____ NO: _____

Diagnóstico de enfermedades por oportunistas:

Enfermedad	Marque con una X	Enfermedad	Marque con una X
tuberculosis		criptococosis	
histoplasmosis		candidiasis	
paracoccidiodomicosis		toxoplasmosis	
neumocistosis		Otra? Cuál?	

Antecedentes otras Infecciones de Transmisión sexual

Enfermedad	Marque con una X	Enfermedad	Marque con una X
condilomas		blenorragia	

sífilis		herpes	
Otra? Cuál?		Otra? Cuál?	

**MEDICACIÓN ANTIRRETROVIRAL: Fecha inicio actual
medicación: ___/___/___**

Nombre medicamentos	Dosis (mg/día)

Número de tabletas que toma al día: _____ y el número de dosis que toma al día: _____

Costo mensual de la terapia: _____ en pesos,
_____ en euros

El tratamiento inicial ha sido modificado alguna vez: SI _____ NO _____

Qué otros tratamientos ha recibido (Escriba el nombre de los medicamentos ARV: _____

Fecha de último cambio: ___/___/___

Comorbilidades: Anote las que ha sufrido el paciente (Ej. Dislipidemia, hipertensión, etc)

Recibe tratamiento para comorbilidades: SI _____ NO _____

El diagnóstico se hizo durante el embarazo: SI _____ NO _____
Tiene reporte de falta de adherencia por cualquier motivo: SI _____
NO _____

Tiene reporte de Falla terapéutica: SI _____ NO _____

Tiene reporte de Intolerancia a algún medicamento antirretroviral:
SI _____ NO _____

Escriba qué tipo de intolerancia y a qué medicamento la presentó: _____

Se ha diagnosticado o detectado ansiedad o depresión en el paciente:
SI _____ NO _____

Se tiene registro de consumo de sustancias psicoactivas: SI _____
NO _____

Comedicación: Número de medicamentos adicionales a los ARV que toma al día: _____

Ha sido hospitalizado alguna vez por alguna complicación relacionada con VIH/SIDA: SI _____ NO _____

En caso de haber sido hospitalizado, escriba el número de hospitalizaciones: _____

Anexo 5. PUBLICACIONES

Effectiveness of antiretroviral treatment in patients from Pereira and Manizales

Efectividad del tratamiento antirretroviral en pacientes de Pereira y Manizales

Jorge E. Machado-Alba¹, Diana M. González-Santos¹ and Xavier Vidal-Guitart²

1 Departamento de Farmacoepidemiología. Programa doctorado en Farmacología Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. Audifarma S.A. Pereira, Colombia. machado@utp.edu.co

2 Instituto Catalán de Farmacología. Universidad Autónoma de Barcelona. España

Received 25th August 2010/Sent for Modification 12th April 2011/Accepted 22th May 2011

ABSTRACT

Objective Evaluating the effectiveness of antiretroviral therapy in a sample of Colombian patients diagnosed as having HIV/AIDS and being treated by the Colombian Health Social Security System (CHSSS)

Methods A descriptive study was conducted among 134 HIV/AIDS patients of any age or gender who had received antiretroviral therapy in the cities of Pereira and Manizales between July 1st 2008 and June 30th 2009. The following factors were assessed from the clinical history of the patients seen in three health insurance companies: viral load, CD4 count, antiretroviral treatment regimens, prescribed daily doses of medications, length of disease evolution, duration of therapy, history of opportunistic diseases, and drug costs.

Results There was male predominance (91 men *cf* 43 women), mean age being 39 years, and an average of 59 months since diagnosis. All treatment regimens were defined by each drug's defined daily dose (DDD). The therapy was effective in 74.5 % of patients. Effectiveness was defined as being viral load < 400 copies/ml. About 79.1 % of patients had had their viral load measured during the last 6 months. Non-adherence to treatment and a history of having acquired 2 other sexually-transmitted infections were associated with an increased risk of uncontrolled HIV infection. The average value of drugs per year per patient was \$4,077.2 ± 3,043.8 U.S. dollars/year.

Conclusions Non-adherence to treatment remains one of the most important issues regarding antiretroviral therapy effectiveness, so programmes intended to control HIV/AIDS must address this problem.

Key Words: Antiretroviral agent, HIV, acquired immunodeficiency syndrome, effectiveness, Colombia (*source: MeSH, NLM*).

RESUMEN

Objetivo Evaluar la efectividad del tratamiento antirretroviral en una muestra de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en dos ciudades colombianas.

Métodos Estudio descriptivo en 134 pacientes en tratamiento para VIH/SIDA de cualquier edad y género en Pereira y Manizales entre 1 de julio de 2008 y 30 de junio de 2009. Se evaluó: carga viral, conteo de linfocitos CD4, esquemas antirretrovirales, dosis diaria prescrita, tiempo evolución de enfermedad, duración de terapia, antecedentes de enfermedades oportunistas, costos de medicamentos.

Resultados Predominio masculino (91 hombres vs 43 mujeres), promedio de edad: 39 años y 59 meses de evolución de la enfermedad. Todos recibían esquemas a Dosis Diarias Definidas recomendadas. La terapia era efectiva en 73,6 % de los pacientes (carga viral <400 copias/ml). Se pudo establecer que la falta de adherencia al tratamiento y el antecedente de haber tenido otras 2 infecciones de transmisión sexual se asociaban con mayor riesgo de no controlar la infección por VIH. El valor promedio de los medicamentos por año por paciente fue de US\$ 4 077.2 ± 3 043.8 dólares.

Conclusiones La falta de adherencia al tratamiento sigue siendo uno de los problemas más importantes para garantizar efectividad, por lo cual los programas de control del VIH/SIDA deben asegurarla.

Palabras Clave: VIH, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, agentes antirretrovirales, efectividad, Colombia (*fuentes DeCS, BIREME*).

HIV/AIDS is a disease which is caused by a human retrovirus, the human immunodeficiency virus (1,2). An estimated 32.2 million people had been infected with HIV or had AIDS worldwide by late 2007 (3). Almost 13.9 million people have died due to HIV infection since the beginning of the HIV/AIDS pandemic; 140,125 cases of HIV/AIDS had been registered in Colombia in 2009 according to the World Health Organisation (4).

In addition to non-pharmacological measures, the use of antiretroviral medicine has become fundamental to HIV/AIDS treatment. These drugs have fundamentally altered the disease's natural history (4,5) by reducing HIV progression and increasing patients' survival (6,7). The current management strategy consists of using highly active antiretroviral therapy (HAART) (6-11).

Antiretroviral therapy effectiveness is determined by assessing virological response by measuring viral load, results having less than 400 copies/ml indicating an adequate response and results under 50 copies/ml indicating an optimal response. Evaluating the immune response through CD4 lymphocyte measurements is also useful, results greater than 250 cells/mm³ indicating an adequate response (11,12). Different studies have shown that

antiretroviral therapy results can vary, successful control covering 25 % to 84 % of patients (11,13,14).

The effectiveness of antiretroviral therapy and the factors associated with it were assessed in a group of HIV/AIDS patients in two Colombian cities to improve healthcare quality. This study evaluated antiretroviral treatment used on HIV/AIDS patients affiliated to the Colombian Health Social Security System (CHSSS) by determining the percentage of patients in whom such therapy was effective. Viral load, CD4 lymphocyte count, medications used, side effects experienced and the defined daily dose (DDD) were recorded. The study also explored several factors associated with the effectiveness of treatment, including history of sexually transmitted infections (STD), opportunistic diseases, and adherence to treatment, treatment failure, and medication intolerance. Finally, the invoiced cost of the antiretroviral drugs was defined.

MATERIALS AND METHODS

A descriptive observational study on the use of antiretroviral drugs was performed with patients of all ages and sexes who were diagnosed with HIV/AIDS and affiliated to the CHSSS (National Social Security Health System) through three health insurance companies (EPS, Empresa Promotora de Salud) in the cities of Pereira and Manizales (Colombia). A census form was used for collecting data related to July and December 2009 regarding all patients who had previously been diagnosed with HIV/AIDS and who had been receiving antiretroviral therapy from 1st July 2008 to 30th June 2009. Data regarding drug prescription and effectiveness were analysed using these patients' complete medical records which were available from the respective EPSs. The updated information was used, along with the complete patient follow-up forming part of the HIV/AIDS treatment programme.

The information was collected by a physician and a patient information database was constructed from the data obtained from each patient's clinical history. The following variables were recorded:

- Socio-demographic data regarding age, sex, marital status (single or married) and type of CHSSS membership (subscriber or dependent);
- Background concerning having a partner diagnosed as having HIV/AIDS, previous diagnosis of opportunistic diseases or other sexually-transmitted diseases (STDs);

- Initial measurement of viral load (copies/ml) and CD4 count (in cells/mm³) and that most recently recorded in the medical history during the last 6 months;
- Combinations of antiretroviral drugs with their respective DDD, including those started immediately before the viral load and CD4 count measurements;
- Length of time since diagnosis;
- Start time for antiretroviral treatment; and
- The billed cost of antiretroviral drugs obtained from the EPS's invoicing databases.

Each diagnosis was confirmed by Western blot. The group included patients who had died, left the programme or had continued active treatment. Patients of any age and both genders were included and paraclinical results with viral load and CD4 count measurements were not required. Patients having a less than six month latency period between diagnosis and initiation of treatment and data collection were excluded. The protocol was submitted for scientific review and technical and bioethical evaluation by the appropriate authorities from the Universidad Tecnológica of Pereira's Health Sciences Faculty and the EPSs in the category of safe research.

Excel was used for constructing the database and SPSS 17.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used for data analysis. The chi-square test was used for establishing associations between variables by subgroup (controlled patients having less than 400 copies/ml compared to uncontrolled patients having more than 400 copies/ml of viral load). Mean differences were established by a nonparametric test (i.e. the Wilcoxon test). Binary logistic regression models were applied using infection control as the dependent variable. Statistical significance was predetermined to be $p < 0.05$ (95 % confidence interval).

RESULTS

Table 1 gives the characteristics of the population studied. There was a predominance of males (91 men and 43 women: 2.1:1 ratio) in the 134 patients diagnosed with HIV and undergoing antiretroviral treatment in both Colombian cities, average age being less than 39 years old. CHSSS affiliations was as follows: EPS subscribers in Pereira (n=42 patients, 31.3 %; 0.93 HIV patients per 1,000 members prevalence), EPS dependent in Pereira (n=49, 36.6 %; 1.22 HIV patients per 1,000 members prevalence rate) and EPS subscribers in Manizales (n=43, 32.1 % of the sample; 1.07 HIV patients per 1,000 members

prevalence rate). The onset of illness was 59.0 ± 42.1 months on average (range 4 to 186 months). Average treatment onset was 47.5 ± 32.6 (range 1 to 161 months). A significant percentage of patients also had a partner who was infected by HIV and many of the patients also had a history of opportunistic infection. Some also had a history of having acquired other sexually-transmitted diseases (STD).

Table 1. Socio-demographic, clinical and pharmacological characteristics for the 134 HIV/AIDS patients who were treated by the Colombia Health Social Security System (CHSSS) in Pereira and Manizales from July 2008 to June 2009

Characteristics	
Age ($\mu \pm$ years old)	38.61 \pm 10.74
Gender (female/male, %)	32.1/67.9
Marital status (single/married, %)	50.0/50.0
Affiliation (subscriber/dependent, %)	63.5/36.5
Diagnosis-onset latency time HAART ($\mu \pm$ DE, months)	17.0 \pm 28.3
Deaths during the study period (%)	3.7
Couple having HIV (yes/no/data lacking, %)	28.4/48.5/23.1
Background opportunistic diseases	
Candidiasis (%)	24.6
Tuberculosis (%)	17.2
Toxoplasmosis (%)	9.7
Pneumocystis (%)	4.5
Cryptococcosis (%)	4.5
Histoplasmosis (%)	3.7
A history of previous STDs	
Condylomatosis (%)	22.4
Herpes (%)	14.9
Gonorrhoea (%)	11.2
Syphilis (%)	9.0
Most frequently used treatment regimens	
Efavirenz+Lamivudine/Zidovudine (%)	32.1
Lamivudine/Zidovudine+Lopinavir/Ritonavir (%)	14.9
Abacavir+Lamivudine+Lopinavir/Ritonavir (%)	5.2
Indinavir+Lamivudine/Zidovudine+Ritonavir (%)	5.2
Abacavir+Didanosine+Lopinavir/Ritonavir (%)	4.5
Efavirenz+Estavudine+Lamivudine (%)	4.5
Lamivudine/Zidovudine+Nevirapine (%)	4.5
Estavudine+Lamivudine+Lopinavir/Ritonavir (%)	3.7
Efavirenz+Abacavir+Lamivudine (%)	3.0
Abacavir+Lamivudine /Zidovudine (%)	2.2
Others (21 more) (%)	20.1

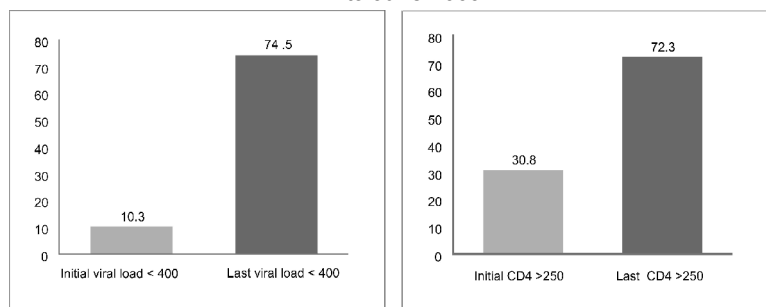
The treatment regimens used are presented in Table 1. All patients received regimens having DDD for each medication. It was striking that 31 different treatment regimens were found in the 134 patients; 18 of these 31 schemes (58.1 %) were registered in the HIV/AIDS Clinical Practice Guidelines and the remaining 13 (42.0 %) were not standard Colombian regimens. It was observed that antiretroviral treatment had been modified from the original regimen in 71 cases (53.0 %), while the other 63 patients had continued with

their original therapy. The most frequently used treatments for comorbidities were gemfibrozil for dyslipidaemia (8.2 % of patients), acyclovir for herpes virus infections (3.0 %) and ferrous sulphate for anaemia (3.0 %). One patient was being treated for active tuberculosis.

Incomplete treatment was found in 28 cases (20.9 % of the sample); physicians reported several reasons why patients had not taken their prescribed therapy (non-adherence, leaving the CHSSS due to unemployment, ignorance). There were also 19 cases (14.2 %) of therapeutic failure requiring modification of initially prescribed therapy. Changes in treatment regimen occurred in 29 patients (21.6 %) because of them developing adverse drug reactions, the most notable being gastrointestinal intolerance (n=8, 5.9 %), anaemia (n=6, 4.4 %), dyslipidaemia (n=5, 3.7 %), depression (n=5, 3.7 %) and nephrolithiasis (n=3, 2.2 %).

Viral load measurements were taken at the time of diagnosis for 97 out of the 134 cases (72.3 % of patients). Measurements from the last semester before data collection were found for 106 patients (79.1 % of the sample) having different distributions, as follows: 89.8 % in EPS-subsidised Pereira, 81.4 % in EPS-contributing Manizales and 64.3 % in EPS-contributing Pereira. The number of patients having initial and final viral loads having less than 400 copies/ml is shown in Figure 1. Antiretroviral therapy was effective in 73.6 % of patients at the time of data collection. Average baseline viral load was $161,863 \pm 497,751$ (range: 25-4,600,000 copies/ml) and final load was $28,672 \pm 125,105$ (range: undetectable-1,077,800 copies/ml). Statistically significant differences were found between average initial and final viral loads when using nonparametric tests for establishing the difference between averages ($p=0.017$).

Figure 1. Distribution of patients having viral load and CD4 lymphocyte measurements treated by the CHSSS in Pereira and Manizales, from July 2008 to June 2009



CD4 lymphocyte measurements taken at the time of diagnosis were found for 104 of the 134 cases (77.6 % of patients); measurements from the last semester before data collection were obtained in 112 cases (83.6 %). The number of patients having greater than 250 cells/mm³ initial and final CD4 lymphocyte counts is presented in Figure 1. An adequate immunological response to antiretroviral therapy was established in 72.3 % of patients. Average initial CD4 lymphocyte count was 242.3 ± 437.8 (range: 2-4210 cells/mm³) and the final count was 408.9 ± 235.3 (range: 13-1 099 cells/mm³). Statistically significant differences were found between average initial and final CD4 lymphocyte counts ($p < 0.001$) when using nonparametric tests to establish the difference between averages. In 78 out of 106 cases (73.6 %) there was a statistically significant correlation between the last viral load in HIV control range and the last CD4 lymphocyte count adequate immune response range ($p < 0.001$).

Comparing controlled and uncontrolled patients

Table 2 presents the results of a bivariate analysis comparing the controlled HIV patient subgroup and the uncontrolled HIV patient subgroup. There was a statistically significant association between HIV control rate and specific variables such as a patient's insurance company, the city where a patient had been treated, having a history of two other STDs (condylomata and genital herpes), a history of cryptococcal infection and non-adherence to antiretroviral therapy. After treatment modifications, 61.1 % of patients having had treatment failures had viral load values in the control range and 84.6 % of patients who had reported medication intolerance were controlled.

The dependent variable for multivariate analysis was non-control of HIV (viral load greater than 400 copies/ml); the independent variables were the insurer through whom a patient was being treated, having a history of cryptococcal infection, a history of two other STDs and non-adherence to treatment. The binary logistic regression model revealed that the independent variables associated with the risk of non-control for HIV were non-adherence to therapy (0.133 odds ratio [OR]; 0.046-0.380 95 % confidence interval [95 % CI]; $p < 0.001$) and having a history of two other STDs (0.087 OR: 0.017-0.458 95 % CI; $p = 0.004$). It was found that the variable associated with an increased likelihood of controlled HIV was to be insured and be handled by the Manizales EPS (5.05 OR: 1.165-21.948 95 % CI; $p = 0.03$).

Cost evaluation

The average value of drugs per year per patient was US\$ 4,077.2 ± 3,043.8 (range: \$1,198.2 ± 13,187.3 US dollars/year). The cost per 1,000 inhabitants per day was \$ 7.02 US dollars (exchange rate representative of the market on August 28th 2009: 2,043 pesos to 1 dollar).

Table 2. Bivariate analysis of socio-demographic, clinical and pharmacological characteristics of 134 HIV/AIDS patients treated by the CHSSS in Pereira and Manizales, from July 2008 to June 2009

Variable	Controlled HIV/AIDS ¹ n	(%)	Not controlled HIV/AIDS ¹	(%)	p-value ²
Insurance company					
Contributing Ins. Pereira	18	(58.1)	13	(41.9)	
Contributing Ins. Manizales	30	(85.7)	5	(14.3)	
Subsidised insurance	34	(77.3)	10	(22.7)	0.009
City					
Manizales	30	(85.7)	5	(14.3)	
Pereira	48	(67.6)	23	(32.4)	0.047
Gender					
Female	28	(80.0)	7	(20.0)	
Male	50	(70.4)	21	(29.6)	0.293
Age					
> 15 years old	1	(50.0)	1	(50.0)	
16 to 59 years old	74	(73.3)	27	(26.7)	
< 60 years old	3	(100.0)	0	(0.0)	0.437
Marital status					
Single	43	(79.6)	11	(20.4)	
Married	35	(68.6)	16	(31.4)	0.108
Partner suffering HIV					
Yes	19	(73.1)	7	(26.9)	
No	46	(80.7)	11	(19.3)	
No data available	13	(56.5)	10	(43.5)	0.085
History of tuberculosis					
Yes	11	(61.1)	7	(38.9)	
No	67	(76.1)	21	(23.9)	0.188
History of STD					
With STD	74	(77.1)	22	(22.9)	
With 2 STDs	4	(40.0)	6	(60.0)	0.011
Treatment following national guidelines					
Yes	65	(77.4)	19	(22.6)	
No	13	(59.1)	9	(40.9)	0.083
Cost range (US dollar/month)					
<\$ 244	19	(67.9)	9	(32.1)	
\$ 245 to 489	11	(91.7)	1	(8.3)	
> \$ 490	14	(63.6)	8	(34.4)	0.202
Reported non-adherence					
Adherent	70	(83.3)	14	(16.7)	
Non-adherent	8	(36.4)	14	(63.6)	0.000
Reported treatment failure					
Reported	11	(61.1)	7	(38.9)	
Not reported	67	(76.1)	21	(23.9)	0.188

¹ Level of viral load < 400 copies/ml; ² Based on the chi-square test

DISCUSSION

One limitation of this study was that the patients came from a CHSSS-affiliated population; this did not allow conclusions to be drawn regarding groups having different epidemiological characteristics. Sample size was limited because all cases of affiliated patients who were receiving antiretroviral treatment during the time period stipulated in the study were included, so the study should be extended to include patients from around the rest of Colombia. Moreover, data was obtained from medical records so there has been under-reporting of adverse drug reactions and other variables. A final limitation was that measuring viral load and CD4 count in a cross-sectional study did not lead to observing behaviour over a period of time, thereby only allowing some statistical associations to be inferred.

HIV control is a global problem. The percentages of patients treated in both developed and developing countries having controlled viral load counts vary from 25 to 84 % (11, 13-16). Compared to similar reports in other countries, the finding that 73.6 % of patients in this study had controlled viral load values was a relatively high control rate (11,13,14). The statistically significant difference between average initial and final viral loads supported such control's effectiveness. The correlation between adequate immune response, as indicated by the CD4 count greater than 250 cells/mm³, and low viral load suggested that the treatment regimens used in these patients were working effectively (11,13,14).

A previous study has reported the same frequency regarding the use of different antiretroviral agents and treatment regimens (17). The most frequent combination (used in 32.0 % of the sample) was Efavirenz + Lamivudine + Zidovudine which the Guidelines of Clinical Practice for HIV/AIDS in Colombia and the SMART study have recommended as being the first choice for treatment at adequate DDD (11,18-20). Using this combination has suggested that physicians are following national and international recommendations when initiating therapy.

Different risk factors were found in the patients being evaluated such as having a history of opportunistic diseases (most importantly, candidiasis and tuberculosis); Kumarasamy and others have reported similar findings (21, 22). A significant number of patients had a history of other STDs (particularly *Condylomata acuminata* and genital herpes) and was likely related to sexual behaviour and inappropriate use of protection (or lack of it) by pa-

tients. A statistically significant association was found between poor viral load control and non-adherence to treatment, which has been established in other studies (23,24). Treatment by the Manizales EPS was associated with a greater likelihood of control than treatment by the Pereira EPS, suggesting that doctors in Manizales were stricter in meeting goals. The finding that not all patients had viral loads (27.7 % initial and 20.9 % in the last 6 months) and CD4 counts showed that doctors were still failing to use these tests to guide their decisions about treatment effectiveness, even though patients should be able to count on this help every 6 months (11).

Non-adherence to treatment remains one of the most important obstacles to ensuring its effectiveness and this study found that one-fifth of patients had problems continuing therapy for some period of time. The different variables which can influence this have to be taken into account, including a lack of patient education regarding the importance of drug therapy and certain behaviour and habits (such as alcohol consumption) which lead patients to occasionally stopping therapy, the social stigma and desire to conceal one's HIV status, an insurer's ability to deliver drugs, loss of employment and, in turn, loss of CHSSS membership. Given the importance of treatment from a public health standpoint, health authorities should design alternatives to ensure that all HIV patients are provided with continuous treatment regardless of their affiliation to a particular system (23,24).

The finding that more than one-fifth of patients had to change their treatment regimens because of intolerance was similar to that reported by other studies (11,15); the undesirable side-effects reported in our study were also similar (15,25). The high percentage of females (27.9 %) who had been diagnosed during pregnancy tests was an indicator of programme effectiveness during early detection of infection and offered the possibility of prophylaxis to reduce the risk of vertical transmission (11).

Therapeutic failure in 14.2 % of cases has also been found in other reports (11,15). However, these results were incomplete because viral load had not been measured in more than one-quarter of the patients, so this finding could have been undervalued. It was notable that an adequate level of control was attained when treatment regimen was modified in patients who had reported therapeutic failure. A matter of concern was the number of patients lacking viral load measurements who were receiving inadequate monitoring, particularly in the contributing Pereira EPS which had the lowest percentage of patients having reported viral load measurements.

It should be noted that the direct cost of antiretroviral therapy was less than that reported by high-income countries (US \$19,400 to US\$ 23,100 per patient per year) but was in the range of low-income countries (US \$350 to \$10,000). The CHSSS must evaluate how much it is willing to invest to maintain HIV-infected patients' health and how much should be invested in programmes focused on HIV prevention (26). This supports the notion that the most expensive therapy is not always the best.

According to this study's results, one can describe patients having uncontrolled HIV as being individuals having a history of non-adherence to therapy and having suffered two other STDs during their lifetime. The above findings supported the recommendation that programmes caring for HIV patients should take measures to promote greater adherence, use various resources to facilitate continued access to drugs for all patients, even when they have lost their membership in the CHSSS, actively search for patients who are not obtaining lab tests and attending doctors' visits and ensure that patients are educated about compliance. In addition, clinicians should ensure that all patients periodically participate in paraclinical tests helping to establish the effectiveness of therapy and the immune response. Providers should adhere to the HIV/AIDS clinical practice guidelines adopted in Colombia, promptly detect any lack of HIV control and take measures to ensure the effectiveness of therapy, which may include using genotyping tests to guide therapy modification following treatment failure (11) ♦

Acknowledgment: This investigation was financed by Audifarma S.A. and the Universidad Tecnológica de Pereira.

Conflicts of interest: One of the authors has a contractual relationship with both financial organisations (Universidad Tecnológica de Pereira and Audifarma S.A.) without this affecting the content of the manuscript.

REFERENCES

1. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, *et al.* An outbreak of community-acquired pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med.* 1981; 305:1431-8.
2. Beyrer C. HIV epidemiology update and transmission factors: risk and risk contexts-16th International AIDS Conference epidemiology plenary. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:981-7.
3. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. *Lancet.* 2006; 368:489-504.
4. Ministerio de Protección Social. Informe UNGASS - 2010. Colombia; 2010. pp: 20-44.
5. Wegbreit J, Bertozzi S, DeMaria L, Padian N. Effectiveness of HIV Prevention strategies in resource-poor countries: tailoring the intervention to the context. *AIDS.* 2006; 20:1217-35.
6. Clavel F, Hance A. Review article medical progress HIV Drug resistance. *N Engl J Med.* 2004; 350:1023-35.

7. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? *JAMA*. 1998; 280:72-7.
8. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:1112-8.
9. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med*. 2001; 135:17-26.
10. Amato R, Aquila R, Wein L. Management of antiretroviral therapy for HIV infection: Analyzing when to chance therapy. *Manage Sci*. 2000; 46:1200-13.
11. Ministerio de Protección Social. Guía para el manejo del VIH/SIDA basada en la Evidencia. Colombia. 2006: pp 245-57.
12. Potard V, Rey D, Mokhtari S, Frixon-Marin V, Pradier C, Rozenbaum W, et al. First-line highly active antiretroviral regimens in 2001-2002 in the French Hospital Database on HIV: combination prescribed and biological outcomes. *Antivir Ther*. 2007; 12:317-34.
13. Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA). Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*. 2007; 21:947-55.
14. Bartlett J, Fath M, DeMasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS*. 2006; 20:2051-64.
15. Hammer S, Eron J, Reiss P, Schooley R, Thompson M, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2008 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2008; 300:555-70.
16. Barth R, van der Meer J, Hoepelman A, Schrooders P, van del Vijver D, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy administered by general practitioners in rural South Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;10:977-84.
17. Machado-Alba J, Alzate A. Patrones de prescripción de antirretrovirales en 997 pacientes colombianos. *Biomédica* 2008;28:78-86.
18. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-96.
19. Shafer RV, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT et al. Comparison of fourdrug regimens and pairs of sequential Three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003;349:2304-15.
20. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Baltimore: OARAC; 2006. p.11-8.
21. Kumarasamy N, Venkatesh K, Devaleenol B, Poongulali S, Mothi S, et al. Safety, Tolerability and Effectiveness of Generic HAART in HIV-Infected Children in South India. *J Trop Pediatr*. 2008; 55:155-9.
22. Greenbaum A, Wilson L, Keruly J, Moore R, Gebo K. Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2008; 22:2331-9.
23. Maneesriwongul W, Tulathong S, Fennie K, Williams A. Adherence to antiretroviral medication among HIV-positive patients in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43:119-22
24. Albano F, Giacommet V, De Marco G, Bruzzese E, Starace F, Guarino A, Adherence to antiretroviral therapy in children: a comparative evaluation of caregiver reports and physician judgement. *AIDS Care*. 2007; 19:764-6.
25. Cuzin L, Delpierre C, Gerard S, Massip P, Marchou B. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection aged >50 years. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:654-7.
26. Yazdanpanah Y. Costs associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53:558-61.

Effectiveness of antiretroviral treatment in Colombia

Jorge Enrique Machado-Alba¹ and Xavier Vidal²

Suggested citation

Machado-Alba JE, Vidal X. Effectiveness of antiretroviral treatment in Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32(5):360–7.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the effectiveness of antiretroviral therapies and factors associated with HIV/AIDS control in a population of patients treated by the Colombian Social Security Health System (SGSSS).

Methods. This was a descriptive study of 510 HIV/AIDS patients treated with antiretroviral therapies in 19 cities in Colombia from June 1992–April 2011. Factors assessed from each patient's clinical history were: viral load, CD4 count, antiretroviral treatment regimens, prescribed daily doses of medications, length of disease evolution, duration of therapy, history of opportunistic diseases, and drug costs.

Results. Patients were predominantly male (75.1% males versus 24.9% women), with a mean age of 41.0±11.4 years and an average length of disease progression of 72 months. All recommended treatment regimens were prescribed at the defined daily dose. Treatment was effective in 65.3% of patients (viral load < 50 copies per mL). Non-adherence to treatment, treatment failure, the presence of anxiety or depression, and treatment in the city of Barranquilla were associated with an increased risk of uncontrolled HIV infection. The mean annual cost of drugs per patient was US\$ 2 736.

Conclusions. Factors associated with uncontrolled HIV infection, especially regarding treatment adherence, must be identified to promote solutions for health care programs treating patients with HIV/AIDS.

Key words

HIV; acquired immunodeficiency syndrome; antiretroviral therapy, highly active; treatment outcome; Colombia.

Human immunodeficiency virus (HIV) was first detected in the United States in July of 1981. In 1983, the retrovirus was isolated for the first time; a year later, it was clearly demonstrated to be the cause of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (1, 2). By late 2008, it was estimated that 33.4 million people worldwide had been infected with HIV

(3, 4). Since the beginning of the HIV/AIDS epidemic, approximately 13.9 million people have died of the disease (3, 4). According to the World Health Organization (WHO), as of 2011 there have been approximately 75 620 cases of HIV/AIDS in Colombia (5).

The use of highly active antiretroviral therapy (HAART) has fundamentally altered the course of this disease, decreasing the progression of HIV infection and increasing patient survival (6–12). An estimated 5.2 million people receive antiretroviral therapy worldwide (3, 4). Treatment effectiveness is best maintained when using a regimen that is

effective and tolerable, thereby allowing adherence to treatment (13). The benefits of HAART may be compromised when certain factors are present, such as defects in host immunity, an increased ability of the virus to develop resistance to drugs, and poor adherence to treatment (8, 10). Additionally, these drugs are expensive, exhibit high toxicity, and are not widely accessible in developing countries (11).

The effectiveness of HAART is determined by assessing virological response through viral load measurements, for which results of < 50 copies/mL or undetectable levels indicate an optimal

¹ Grupo Investigación Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia; and Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. Send correspondence to: Jorge Enrique Machado-Alba, email: machado@utp.edu.co.

² Universitat Autònoma de Barcelona, Fundació Institut Català de Farmacologia, Barcelona, Spain.

response, and by measuring CD4 lymphocyte levels, for which levels > 250 cells/mm³ indicate an adequate immune response (12, 14–16). The effectiveness of antiretroviral therapies has transformed HIV/AIDS from an inevitably fatal disease to a chronic, treatable condition; however, lack of patient adherence has emerged as the largest barrier to successful therapy and has led to other problems such as poor bioavailability and drug interactions (16, 17). In Colombia, a wide range of HAART regimens have been used in patients diagnosed with HIV/AIDS. Many of these treatment regimens do not adhere to preapproved guidelines, and disease management is often adopted empirically due to accessibility issues and the resistance to testing (18).

The present study evaluated the antiretroviral treatments used in HIV/AIDS patients affiliated with the Colombian Social Security Health System (SGSSS) by determining the percentage of patients in whom such treatments were effective. Several factors associated with HIV/AIDS control were also examined: laboratory reference values; sociodemographic data; clinical background; HAART treatment regimens, adherence, and failures; and comorbidities. Lastly, the invoiced cost of the antiretroviral drugs was determined.

METHODS

This retrospective study of HAART usage considered patients whose HIV positive diagnosis was confirmed by Western blot from 17 June 1992–30 April 2011 and who were affiliated with SGSSS through a health insurance company (EPS) in the cities of Armenia, Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cartagena, Cúcuta, Girardot, Ibagué, Manizales, Medellín, Montería, Neiva, Pereira, San José de Guaviare, Santa Marta, Sincelejo, Villavicencio, and Valledupar. The study group included all patients who had ever undergone HAART, including those who died, discontinued therapy, were lost to follow-up, or did not undergo viral load measurements.

Data on each patient was obtained by a physician who used a designated data collection form to systematically collect and record the study variables from each medical record (Table 1). Each patient's complete medical records for the 6 months prior to 30 April 2011 were

analyzed to determine the prescription regimen's effectiveness. Medical records were organized according to each EPS and updated with each patient's follow-up information per the treatment records of the HIV/AIDS program.

The protocol was reviewed by the Bioethics Committee of the Universidad Tecnológica de Pereira (Pereira, Colombia); it was approved as "research without risk" and guaranteed the anonymity of the patients.

Data analysis

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics software, version 19 (SPSS Inc., an IBM company, Chicago, Illinois, United States). The descriptive statistics used were mean, standard deviation, minimum and maximum values for continuous variables, and percentages for categorical variables. Chi-squared test was used to compare categorical variables. The mean differences between the first and last values

of interest were determined using a non-parametric paired test (Wilcoxon test) because of the asymmetry of the distributions. Binary logistic regression models were applied using infection control as the dependent variable. Statistical significance was predetermined to be $P < 0.05$ (95% confidence interval).

RESULTS

The study population was composed of 510 HIV-positive patients undergoing antiretroviral treatment at the start of the study period in the 19 cities. Table 2 shows the study population's characteristics. The 510 patients were predominantly male (3:1), with a mean age of 41 ± 11.4 years.

The HIV prevalence rate was 0.36 per 10 000 inhabitants. The mean duration of illness was 72.8 months (range: 11–272 months) as of 30 April 2011. The mean duration of treatment was 63.4 months (range: 0–214 months), and the time between diagnosis and treatment initiation varied from 0–132 months.

TABLE 1. Study variables collected from the medical records of 510 HIV/AIDS patients treated by the HIV/AIDS program of the Social Security Health System in 19 cities, Colombia, 1992–2011

Category	Variable
Sociodemographic data	a) Age, b) sex, c) marital status (single or married)
Clinical background	a) Previous diagnosis of opportunistic diseases: tuberculosis, cryptococcosis, histoplasmosis, candidiasis, toxoplasmosis, pneumocystis, or molluscum contagiosum b) Other sexually-transmitted diseases (STDs): condylomatosi, syphilis, genital herpes, or blennorrhagia c) Number of STDs d) History of psychoactive substance use
Laboratory reference values	a) First, annual, and last viral load (in copies/mL) Controlled: viral load < 50 copies/mL b) First, annual, and last CD4 counts (in cells/mm ³) Adequate immune response: CD4 counts > 250/mm ³
Pharmacological	a) Treatment regimens of antiretroviral drugs, doses b) Time duration of antiretroviral treatment c) Number of antiretroviral pills taken per day d) Number of doses per day of antiretroviral treatment e) Report of treatment failure f) Recorded treatment modifications g) Report of any antiretroviral drug intolerance, drug name, and type of side effect h) Report of non-adherence
Clinical	a) Evolution time of the disease b) Time between diagnosis and initiation of antiretroviral therapy c) Comorbidities, treatment received for these, and number of additional medications used to treat these conditions d) Diagnosis of anxiety or depression during the course of treatment e) Evidence of hospitalizations due to HIV/AIDS, the associated complications, and the number of such admissions
Antiretroviral drug cost	a) Mean cost of antiretroviral drugs per month per patient ^a b) Cost per 1 000 inhabitants per day ^a

^a Exchange rate on 30 April 2011: US\$ 1 = 1 813 Colombian pesos.

TABLE 2. Sociodemographic and clinical characteristics of 510 HIV/AIDS patients treated by the HIV/AIDS program of the Social Security Health System in 19 cities, Colombia, 1992–2011

Characteristic	No. ^a	% ^a
Age ($\mu \pm$ years old)	41.0	11.4
Gender (female/male)	127/383	24.9/75.1
Marital status (single/married)	215/295	42.2/57.8
Onset of illness (μ [SD] ^b , months)	72.8	44.2
Diagnosis-onset latency time HAART ($\mu \pm$ SD, months)	9.2	17.8
Average treatment onset (μ [SD], months)	63.4	38.4
Couple having HIV (yes/no)	164/346	32.2/67.8
History of opportunistic diseases		
Candidiasis	162	31.8
Pneumocystis	91	17.8
Herpes varicella zoster	91	17.8
Toxoplasmosis	57	11.2
Tuberculosis	45	8.8
Cryptococcosis	10	2.0
Molluscum contagiosum	8	1.6
Histoplasmosis	7	1.4
History of sexually-transmitted diseases		
Condylomatosis	66	12.9
Syphilis	64	12.5
Genital herpes	55	10.8
Gonorrhea	39	7.6
Comorbidities		
Anxiety or depression	186	36.5
Dyslipidemia	68	13.3
Neurologic sequelae by opportunistic pathogens	51	10.0
Peptic ulcer disease	48	9.4
Arterial hypertension	48	9.4
Rhinitis, sinusitis	30	5.9
Chronic diarrhea	20	3.9
Hepatitis B	17	3.3

^a Unless otherwise specified.

^b Standard deviation.

Many of the patients had a history of illnesses caused by opportunistic pathogens, particularly *Candida albicans* and *Pneumocystis jiroveci*. A total of 38 patients (7.4%) had at least two additional STDs.

The most common comorbidities found in the patients are shown in Table 2. A diagnosis of anxiety or depression was the most frequently reported problem and was associated with a significant lack of HIV infection control ($P = 0.036$). At the end of the data collection period, a total of 337 (66.1%) patients were receiving treatment for some other condition. Only 4.7% of patients admitted consuming psychoactive substances.

Antiretroviral treatment

The antiretroviral drugs most frequently used and the treatment regimens employed are shown in Tables 3 and 4, respectively. All drugs were ad-

ministered at the recommended defined daily dose (DDD) for each individual. A total of 64 different treatment combinations were used for the 510 patients. The mean number of pills taken daily by each patient was 4.7 (standard deviation [SD]:1.8; range: 2–12). The most common frequency of consumption was 3.0 pills per day ($n = 189$, 37.1% of patients), which was followed by 6.0 pills per day ($n = 105$, 20.6%). The most commonly recommended dose was twice daily ($n = 414$, 81.2%), which was followed by three times daily ($n = 76$, 14.9%). Antiretroviral treatment was modified in 281 cases (55.1%), and the remaining 229 patients (44.9%) continued with the original therapy.

Hospitalization

The study also found that 216 patients (42.3%) had a history of hospitalization due to HIV or associated complications. Of these 216 patients, 161 cases (74.5%

of egress) had been hospitalized once, 37 (17.1%) had been hospitalized twice, and 15 (6.9%) had been hospitalized three times.

Treatment noncompliance

Reports of noncompliance were found in 198 treatment cases (38.8% of patients); these patients notified the attending physician that they were not taking the therapy for a variety of reasons (e.g., lack of adherence, voluntary resignation after losing their affiliation with the SGSSS, or ignorance). There were also reports of therapeutic failure in 135 cases (26.5%), which led to reconsideration of the patient's treatment. Finally, adverse drug reactions were reported in 163 patients (32.0%), most important of which were dyslipidemia ($n = 76$, 14.9%), gastrointestinal intolerance ($n = 47$, 9.2%), anemic syndrome ($n = 36$, 7.1%), lipodystrophy ($n = 21$, 4.1%), nightmares ($n = 19$, 3.7%), allergic reactions ($n = 14$, 2.7%), elevated liver enzymes ($n = 11$, 2.2%), depression ($n = 10$, 2.0%), peripheral neuropathy ($n = 7$, 1.4%), and urolithiasis ($n = 6$, 1.2%).

Viral load measurements

Viral load was measured at diagnosis in 349 of the 510 cases (68.4%) and within the 6 months prior to data collection, in 484 cases (94.9%). However, 303 patients (59.4%) underwent a mean of 7 viral load measurements over the course of the disease, which on average was 6 years. The percentage of patients with an initial and last viral load below 50 copies/mL is shown in Figure 1.

It was established that antiretroviral therapy was still effective in 316 patients (65.3%). The mean baseline viral load was 138 021 copies/mL (SD: 265 437; range: 39–2 089 296), and the last recorded viral load was 9 867 copies/mL (SD: 67 710; range: undetectable–1 292 442). Using nonparametric tests (Wilcoxon test), significant differences were found between the mean initial and last viral load ($P < 0.001$).

CD4 measurements

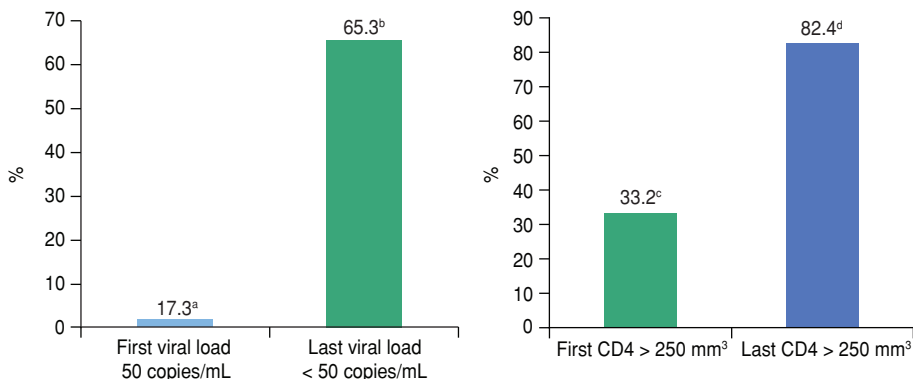
CD4 measurements were conducted at diagnosis in 349 of the 510 cases (68.4%), and during the 6 months prior to the study period in 484 cases (94.9%). The percentages of patients with initial and

TABLE 3. Prescription patterns of most frequently-used antiretroviral drugs for 510 HIV/AIDS patients treated by the Social Security Health System in 19 cities, Colombia, 1992–2011

Drug	Number of patients	Usage (%)	Mean dose (mg/day)	Dose range (mg/day)	Mean age
Lamivudine	452	88.6	300	300–300	40.6
Zidovudine	328	64.3	600	600–600	31.3
Efavirenz	239	46.9	600	600–600	42.0
Abacavir	157	30.8	600	600–600	44.9
Lopinavir/ritonavir	147	28.8	80/200	200–800/100–200	41.6
Didanosine	63	12.4	400	400–400	40.8
Ritonavir	48	9.4	150	100–200	43.4
Atazanavir	45	8.8	400	300–600	40.0
Nevirapine	37	7.3	400	400–400	39.0
Estavudine	25	4.9	80	80–120	44.6

TABLE 4. Most frequently-used treatment regimens for 510 HIV/AIDS patients treated by the Social Security Health System in 19 cities, Colombia, 2011

Combination of antiretroviral drugs	Frequency	%
Lamivudine/Zidovudine + Efavirenz	155	30.3
Lamivudine/Zidovudine + Lopinavir/Ritonavir	75	14.7
Lamivudine + Abacavir + Efavirenz	32	6.3
Lamivudine + Abacavir + Lopinavir/Ritonavir	28	5.5
Lamivudine/Zidovudine + Abacavir	27	5.3
Lamivudine/Zidovudine + Nevirapine	24	4.7
Abacavir + Didanosine + Lopinavir/Ritonavir	18	3.5
Lamivudine + Atazanavir + Didanosine	13	2.5
Lamivudine + Estavudine + Efavirenz	9	1.8
Lamivudine + Didanosine + Lopinavir/Ritonavir	8	1.6
Lamivudine/Zidovudine + Abacavir + Efavirenz	6	1.2
Lamivudine + Didanosine + Efavirenz	6	1.2
Others combinations	52	19.4

FIGURE 1. Distribution of patients having viral load and CD4 lymphocyte measurements treated by the HIV/AIDS program of Social Security Health System in 19 cities, Colombia, 1992–2011

^a Data reported from 6 / 349 patients.

^b Data reported from 316 / 484 patients.

^c Data reported from 116 / 349 patients.

^d Data reported from 395 / 484 patients.

last CD4 levels above 250 cells/mm³ are shown in Figure 1.

An adequate immunologic response to antiretroviral therapy was observed in 399 patients (82.4% of cases) at the time of data collection. The mean initial CD4 measurement was 216.4 cells/mm³

(SD: 190.9; range: 2–1 200), and the mean last measurement was 503.1 cells/mm³ (SD: 299.5; range: 3–2 394). Significant differences were detected between the mean initial and last CD4 lymphocyte levels using nonparametric tests ($P < 0.001$). Finally, a significant correlation

was found between the last viral load in the range of controlled infections and the last CD4 lymphocyte count in the range of adequate immune response in 288 of 316 cases (91.1%) ($P < 0.001$).

Controlled versus uncontrolled patients

Table 5 presents the bivariate analysis results for comparing the subgroup of patients whose HIV infection was controlled to the subgroup with uncontrolled infections. No statistical association was found between a lack of HIV infection control and any of these variables: gender, marital status, HIV-positive partner, history of opportunistic diseases or STDs, the number of daily dosage intervals, the duration between the diagnosis of infection and antiretroviral treatment initiation, time to disease progression, changes in treatment over the course of the disease, treatment for comorbidities, report of intolerance to antiretroviral drugs, psychoactive substance use, or hospitalizations for complications associated with the disease. There was a significant association between HIV control and these specific variables: a Lamivudine/Zidovudine + Efavirenz and Didanosine + Abacavir + Lopinavir/Ritonavir regimens, as well as dyslipidemia, lack of adherence to antiretroviral therapy, number of pills taken per day, treatment failure, depression or anxiety, age, treatment costs < US\$ 275, and the patient's hometown.

In patients reporting treatment failure, the viral load values entered the controlled range for 52.6% of them once a new treatment regimen was established. In patients with intolerance, once the regimen was modified, their values were controlled in 69.6% of cases. It was observed that these patients had to take four or more pills per day ($P = 0.002$) spread out over three or more daily doses ($P = 0.01$). In addition, patients who reported either therapeutic failure ($P < 0.001$), need for regimen modification ($P < 0.001$), psychoactive substance use ($P = 0.015$), or the presence of anxiety or depression ($P = 0.002$) were significantly associated with the possibility that they had not adhered to the treatment regimen.

The dependent variable for the multivariate analysis was uncontrolled HIV (viral load greater than 50 copies/mL), and the covariates were those variables

TABLE 5. Bivariate analysis of the sociodemographic, clinical, and pharmacological characteristics of HIV/AIDS patients^a treated by the Social Security Health System in 19 cities, Colombia, 1992–2011

Variable	Controlled HIV/AIDS ^b		Not controlled HIV/AIDS		P-value ^c	RR ^d	95% CI	
	(n = 316)	%	(n = 168)	%			lower	upper
Treatment regimens								
Lamivudine/Zidovudine + Efavirenz	113	72.9	42	27.1	0.016	1.7	1.099	2.537
Abacavir + Didanosine + Lopinavir/ritonavir	7	38.8	11	61.2	0.016	0.3	0.123	0.850
Lamivudine/Zidovudine + Lopinavir/ritonavir	45	63.3	26	36.7	0.710	0.9	0.537	1.531
Lamivudine + Abacavir + Efavirenz	20	71.4	8	28.6	0.480	1.4	0.582	3.137
Lamivudine + Abacavir + Lopinavir/ritonavir	14	53.8	12	46.2	0.200	0.6	0.272	1.334
Lamivudine/Zidovudine + Abacavir	15	57.6	11	42.4	0.400	0.7	0.319	1.585
Lamivudine/Zidovudine + Nevirapine	13	54.1	11	45.9	0.365	0.7	0.291	1.581
Adverse reactions								
Gastric intolerance	19	67.9	9	32.1	0.768	1.1	0.500	2.556
Dyslipidemia	26	83.9	5	16.1	0.024	2.9	1.101	7.758
Anemic syndrome	24	75.0	8	25.0	0.232	1.6	0.722	3.744
Lipodystrophy	11	84.6	2	15.4	0.137	3.0	0.656	13.665
Allergy	6	66.7	3	33.3	0.93	1.1	0.263	4.311
Liver enzyme elevation	6	75.0	2	25.0	0.56	1.6	0.321	8.048
Urolithiasis	6	100.0	0	0.0	0.072	0.6	0.607	0.693
Number of pills/day								
≤ 3	135	71.1	55	28.9	0.032	0.6	0.441	0.966
≥ 4	181	61.6	113	38.4				
Number of doses/day								
≤ 2	264	67.1	130	32.9	0.097	0.6	0.422	1.076
≥ 3	52	57.7	38	42.3				
Nonadherence report								
Adherent	218	73.1	80	26.9	<0.001	0.4	0.278	0.601
Non adherent	98	52.6	88	47.4				
Therapeutic failure report								
Yes	70	52.6	63	47.4				
No	246	70.1	105	29.9	<0.001	0.4	0.315	0.715
Report of anxiety or depression								
Yes	105	59.3	72	40.7				
No	211	68.7	96	31.3	0.036	0.6	0.452	0.975
Age (years)								
<19	3	30.0	7	70.0	0.018	0.2	0.056	0.864
19–59	298	66.6	149	33.4	0.027	2.1	1.076	4.142
≥ 60	15	55.5	12	44.5	0.274	0.6	0.296	1.418
City								
Barranquilla	52	49.5	53	50.5	<0.001	0.4	0.275	0.664
Medellin	65	75.5	21	24.5	0.027	1.8	1.064	3.087
Manizales	35	72.9	13	27.1	0.242	1.4	0.763	2.891
Pereira	13	81.2	3	18.8	0.173	2.3	0.663	8.400
Cost of treatment (US\$)								
<275 ^e	256	67.5	123	32.5	0.047	1.6	1.003	2.429
275–551	39	59.1	27	40.9	0.255	0.7	0.432	1.250
> 551	21	53.8	18	46.2	0.117	0.6	0.307	1.147
Time to regimen change								
< 1 year	118	63.1	69	36.9	0.422	0.9	0.583	1.254
1–2 years	60	65.2	32	34.8	0.987	1.0	0.618	1.605
> 2 years	5	55.6	4	44.4	0.535	0.7	0.175	2.488

^a Data reported from 484 patients.^b Level of viral load < 50 copies/mL.^c Based on the chi-square test.^d Risk Ratio.^e Exchange rate on 30 April 2011: US\$ 1 = 1 813 Colombian pesos.

significantly associated with the bivariate analysis. The binary logistic regression model revealed that the independent variables associated with the risk of uncontrolled HIV were non-adherence to therapy (odds ratio [OR]: 2.16; 95% confidence interval [95%CI]: 1.434–3.283; $P < 0.001$); report of treatment failure (OR: 1.87; 95%CI: 1.172–2.993; $P = 0.009$); report of anxiety or depression (OR: 1.55; 95%CI: 1.018–2.365; $P = 0.041$); and treatment in the city of Barranquilla (OR: 2.5; 95%CI: 1.538–4.063; $P < 0.001$).

Cost evaluation

The mean cost of antiretroviral drugs per month per patient was US\$ 228 (range: US\$ 39–US\$ 4 850). The mean cost of drugs per patient per year was US\$ 2 736 (range: US\$ 467–US\$ 58 197). The total cost per year of therapy for all patients was US\$ 1 395 523; the cost per 1 000 inhabitants per day was US\$ 2.80.

DISCUSSION

The control of HIV infection is a global concern. According to different reports from around the world, the number of controlled patients receiving antiretroviral therapy varies from 25.0%–84.0% (12, 15, 16, 19, 20). The use of inadequate treatment regimens, insufficient dosing, and especially, non-adherence to management are the most frequent and important reasons that have been associated with the inability to control infection (17).

Of the patients in this study, 65.3% exhibited controlled viral load values which, when compared with control rates from other countries, ranks as “intermediate” control (14, 16, 19, 20). The significant difference between the mean initial viral load and the last recorded level supports the effectiveness of these treatments. The correlation between an adequate immune response as evidenced by CD4 cell counts greater than 250 cells/mm³ and a low viral load suggests that the initial therapy was effective in these patients (12, 15, 16). However, one-third of the patients did not achieve the treatment goals and had a significant risk of increased morbidity, hospitalizations, and even mortality. A reduction in viral load reduces transmission and may reduce the incidence of new infections (21), but viral load suppression depends on consistent administration of HAART.

The increased risk of uncontrolled HIV is associated with the inability to suppress viral load, which leads to resistance and treatment failure (22).

The usage frequency of the various antiretroviral drugs and treatment regimens is similar to that reported by previous research (18, 23). The present study also confirmed the previously-assessed effectiveness of the HAART guidelines, which state that all patients should receive drugs with high intrinsic value, the appropriate DDD, and effective combinations. Lamivudine-Zidovudine + Efavirenz was the most frequent and most effective treatment and is suggested as one of the first options in the *Clinical Practice Guidelines for HIV/AIDS* in Colombia and in the *Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group* study (SMART) (14, 24).

Additionally, the present study demonstrated that this regimen was associated with higher rates of controlled infections and reduced the frequency of intolerance and treatment failure (12, 24, 25). The pattern of use for this regimen is 30.3%, which must be placed in context considering that most doctors are subject to national and international recommendations for their patients' initial course of therapy. However, a growing number of patients are being prescribed Abacavir, which WHO recommends as the first choice for HIV/AIDS treatment (3).

The present study found that in these 19 cities in Colombia, 64 different combinations of antiretrovirals were being used to treat patients, raising the questions: What criteria are being followed for the implementation of treatment regimens? What reliable scientific information supports and guides these regimens? What percentage of these regimens fall outside of the recommended national and global guidelines? (23, 26). As the selection of drugs broadens, physicians must consider tolerability, toxicity, resistance tests, number of pills per day, number of daily doses, interactions, comorbidities, and even, patient preferences (17).

The present study also found multiple risk factors that affected patient health, in particular a history of opportunistic diseases, including candidiasis, pneumocystosis, and toxoplasmosis, as shown by another study (27); however, tuberculosis was not the most frequent, as it was in another country (8.9% vs 22.4%)

(28). As would be expected, determining the HIV status of individuals who present these opportunistic infections and initiating antiretroviral therapy early if HIV-positive are associated with reduced mortality (17). Of note is the significant number of cases with a history of other STDs, especially genital herpes, genital warts, and syphilis, which can be related to sexual behaviors, a sense of vulnerability, and the patient's tendency towards self protection.

No association was found between the virological control of HIV infection and the following variables: age, gender, marital status, history of opportunistic diseases, number of daily dosing intervals, number of STDs acquired, intolerance to drugs, number of drugs, comorbidity management, or number of hospitalizations, contrary to the findings of others (17, 18, 29). However, a significant association was found between poor control of viral load and each of the following: reporting of non-adherence to treatment, therapeutic failure, number of pills daily, report of anxiety or depression, and the city where the patient was being treated, as established by other studies (17, 18, 23, 29, 30).

The finding that some patients had not had viral loads and CD4 levels measured at baseline (31.6% of patients) indicates that clinicians may be failing to order the testing imperative to devising the most effective treatment plan (12, 31, 32). This is especially relevant given that evidence shows early therapy initiation is associated with mortality reduction of up to 94% (17). Furthermore, finding that, in the 6 months prior to the study, 94.9% of patients reported both viral load and CD4 counts shows that use of these tests has increased dramatically, an observation supported by an earlier study (18).

Treatment adherence is one of the most important factors for ensuring effectiveness; however, in the present study, over one-third of patients had problems maintaining continuity of therapy for any period. Previous studies have identified multiple factors associated with failure to take prescribed medication, i.e., "potential barriers," including personal motivation, support systems, the patient's organizational skills, the health service provider, and whether the therapy is convenient and well tolerated (22, 29, 30). It must be acknowledged that in Colombia, ad-

herence to treatment can be influenced by alcohol consumption, psychoactive substance use, the perceived stigma of being HIV-positive, and loss of employment, which jeopardizes affiliation with the SGSSS (18). Certain measures can improve adherence and may address recognized barriers, such as treating the patient's depression or other mental illness, identifying in advance the use of psychoactive drugs, and if possible, providing a once-a-day regimen with as few pills as possible (22).

The toxicity associated with the use of antiretrovirals is an obvious problem that often affects adherence to treatment and requires regimen replacement (12, 19). The fact that approximately 32% of patients presented with undesirable side-effects should elicit the development of better-tolerated alternatives. This study found that, in particular, dyslipidemia and a heightened risk of atherosclerosis, which then increases cardiovascular risk, were the main problems associated with HIV treatment; additionally, anemia, lipodystrophy, peripheral neuropathy, and urolithiasis were present, as observed in other countries (3, 12, 19, 33, 34).

It is also important to recognize the potential comorbidities that can be present in these patients, including dyslipidemia and neurological sequelae resulting from opportunistic infections. Use of effective and tolerable treatments to avoid these complications can positively impact quality of life and life expectancy. A patient whose illness is well-managed can live up to an estimated 39 years following HIV diagnosis (22).

The reported treatment failure of 26.5% is higher than that observed by others and may be related to nonadherence to HAART (12, 18, 19). In all cases of failure, identifying the drug to which the patient is resistant is essential for guiding therapy (35). Patients who become resistant require more complex and costly treatment regimens (22).

The direct cost of antiretroviral therapy was less than that reported for high-income countries (US\$ 19 400–US\$ 23 100 per patient per year), but was in the range of low-income countries (US\$ 350–US\$ 10 000). Additionally, less expensive treatment regimens were associated with a lower risk of treatment failure. The SGSSS must evaluate how much it can contribute to managing the health of HIV-infected patients and how

much should be invested in programs focused on HIV prevention (36).

Study limitations

Because the sample came from an SGSSS-affiliated population, the results cannot be generalized to groups with different epidemiological characteristics. Furthermore, the study data were obtained from the medical records of patients from different cities, so there is no assurance that standardized techniques were used to measure the laboratory parameters.

Conclusions

According to the study results, 34.7% of patients had uncontrolled HIV/AIDS. The prevalent features of these cases were a history of poor adherence to therapy, treatment failure, a diagnosis of anxiety or depression, and treatment in the city of Barranquilla. The above findings suggest that health care programs for HIV patients should initiate measures to promote greater adherence; facilitate continuous access to HAART, even if a patient's SGSSS membership

status changes; actively seek those who are complying with health checkups; and use patient education to promote greater compliance.

Additionally, clinicians should order blood work periodically to determine immune response and monitor therapy effectiveness. Finally, less expensive HAART regimens were associated with reduced risk of therapeutic failure, so clinicians should prescribe the least expensive options that do not compromise effectiveness.

REFERENCES

- Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*. 1981;305:1431-8.
- Beyrer C, Mayer KH. HIV epidemiology update and transmission factors: risks and risk contexts—16th International AIDS Conference epidemiology plenary. *Clin Infect Dis*. 2007;44:981-7.
- World Health Organization, United Nations. Epidemic update and health sector progress towards universal access. WHO, UNICEF, UNAIDS progress report 2011: global HIV/AIDS response. Available from http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986_eng.pdf Accessed on 7 March 2012.
- Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006;368:489-504.
- Ministerio de Protección Social. Seguimiento de la Declaración de compromiso sobre el VIH/SIDA, Informe UNGASS-2012. Colombia 2012. Available from [http://www.unaids.org/en/dataanalysis/monitoringcountryprogress/progressreports/2012countries/ce_CO_Narrative_Report\[1\].pdf](http://www.unaids.org/en/dataanalysis/monitoringcountryprogress/progressreports/2012countries/ce_CO_Narrative_Report[1].pdf) Accessed on 23 April 2012.
- Hammer SM. Clinical practice. Management of newly diagnosed HIV infection. *N Engl J Med*. 2005;353:1702-10.
- Wegbreit J, Bertozzi S, DeMaria LM, Padian NS. Effectiveness of HIV prevention strategies in resource-poor countries: tailoring the intervention to the context. *AIDS*. 2006;20:1217-35.
- Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med*. 2004;350:1023-35.
- Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? *JAMA*. 1998;280:72-7.
- Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al.; Viral Activation Transfusion Study Investigators. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med*. 2001;135:17-26.
- D'Amato RM, D'Aquila RT, Wein LM. Management of antiretroviral therapy for HIV infection: modelling when to change therapy. *Antivir Ther*. 1998;3:147-58.
- Ministerio de Protección Social. Guía para el manejo del VIH/SIDA basada en la evidencia. Bogotá, Colombia: Diario Oficial; 2006: 245-57.
- Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1112-8.
- Potard V, Rey D, Mokhtari S, Frixon-Marin V, Pradier C, Rozenbaum W, et al.; First-line highly active antiretroviral regimens in 2001-2002 in the French hospital database on HIV: combination prescribed and biological outcomes. *Antivir Ther*. 2007;12:317-24.
- Green H, Gibb DM, Walker AS, Pillay D, Butler K, Candeias F, et al.; Paediatric European Network for the Treatment of AIDS. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*. 2007;21:947-55.
- Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS*. 2006;20:2051-64.
- Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. *AIDS Patient Care STDS*. 2009;23:903-14.
- Machado-Alba JE, González-Santos DM, Vidal-Guitart X. Effectiveness of antiretroviral treatment in patients from Pereira and Manizales. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2011;13:492-503.
- Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al.; International AIDS Society (United States). Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008;300:555-70.
- Barth RE, van der Meer JT, Hoepelman AI, Schroeders PA, van de Vijver DA, Geelen SP, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy administered by general practitioners in rural South Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:977-84.
- Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al.; International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010;304:321-33.
- Enriquez M, McKinsey D. Strategies to improve HIV treatment adherence in developed countries: clinical management at the individual level. *HIV/AIDS (Auckl)*. 2011; 3:45-51.
- Machado JE, Alzate JA. Patrones de prescripción de antirretrovirales en 997 pacientes colombianos. *Biomedica*. 2008;28:78-86.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-96.
- Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT, et al.; AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003;349:2304-15.
- Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Baltimore: Office of AIDS Research Advisory Council; 2006. Pp.11-8.
- Greenbaum AH, Wilson LE, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA. Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2008;22:2331-9.
- Kumarasamy N, Venkatesh KK, Devalenol B, Poongulali S, Mothi SN, Solomon S. Safety, tolerability and effectiveness of generic HAART in HIV-infected children in South India. *J Trop Pediatr*. 2009;55:155-9.
- Maneesriwongul WL, Tulathong S, Fennie KP, Williams AB. Adherence to antiretroviral medication among HIV-positive patients in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43 (suppl 1):S119-22.

30. Albano F, Giacomet V, De Marco G, Bruzzese E, Starace F, Guarino A. Adherence to antiretroviral therapy in children: a comparative evaluation of caregiver reports and physician judgment. *AIDS Care*. 2007;19:764–6.
31. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al.; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493–505.
32. Johnstone-Robertson S, Hargrove J, Williams B. Antiretroviral therapy initiated soon after HIV diagnosis as standard care: potential to save lives? *HIV/AIDS (Auckl)*. 2011; 3:9–17.
33. Cuzin L, Delpierre C, Gerard S, Massip P, Marchou B. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection aged >50 years. *Clin Infect Dis*. 2007;45:654–7.
34. Guilford T, Morris d, Gray D, Venketaraman V. Atherosclerosis: pathogenesis and increased occurrence in individuals with HIV and Mycobacterium tuberculosis infection. *HIV/AIDS (Auckl)*. 2010; 2:211–18.
35. Fernández Lisón LC, Fernández Pereira LM, Romero Chala S. Tasa de mutaciones genotípicas y resistencia a antirretrovirales en un hospital general. *Farm Hosp*. 2011;35:191–6.
36. Yazdanpanah Y. Costs associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:558–61.

Manuscript received on 11 January 2012. Revised version accepted for publication on 9 September 2012.

RESUMEN

Eficacia del tratamiento antirretrovírico en Colombia

Objetivo. Evaluar la eficacia de los tratamientos antirretrovíricos y los factores asociados con el control del VIH/sida en una población de pacientes tratados por el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano. **Métodos.** Estudio descriptivo de 510 pacientes con infección por el VIH/sida que recibieron tratamiento antirretrovírico en 19 ciudades de Colombia desde junio de 1992 a abril del 2011. Se evaluaron los siguientes factores de la historia clínica de cada paciente: la carga vírica, el recuento de linfocitos CD4, las pautas de tratamiento antirretrovírico, las dosis diarias prescritas de fármacos, el tiempo de evolución de la enfermedad, la duración del tratamiento, los antecedentes de enfermedades oportunistas y los costos de los medicamentos.

Resultados. Los pacientes eran en su mayor parte varones (75,1% frente a un 24,9% de mujeres), con una media de edad de $41,0 \pm 11,4$ años y un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 72 meses. Todas las pautas de tratamiento recomendadas fueron prescritas a la dosis diaria definida. El tratamiento fue eficaz en 65,3% de pacientes (carga vírica < 50 copias por mL). La falta de adherencia al tratamiento, el fracaso en el tratamiento, la presencia de ansiedad o depresión y el tratamiento en la ciudad de Barranquilla se asociaron con un mayor riesgo de falta de control de la infección por el VIH. El costo promedio anual de los fármacos por paciente fue de 2 736 dólares estadounidenses.

Conclusiones. Con objeto de promover soluciones para los programas de atención de salud que tratan a los pacientes con infección por el VIH/sida, se deben determinar los factores asociados con la falta de control de la infección por el VIH, especialmente en cuanto a la adherencia al tratamiento.

Palabras clave

VIH; síndrome de inmunodeficiencia adquirida; terapia antirretroviral altamente activa; resultado del tratamiento; Colombia.