

Descripción de la demanda de carga viral de VIH durante el período 1996-2000 en un hospital de tercer nivel

M^a del Pilar Ortega
José M^a Eiros
Beatriz Hernández
Cristina Labayru
M^a Ángeles Mantecón
Raúl Ortiz
de Lejarazu

Servicio y Área
de Microbiología
Hospital Universitario
y Facultad
de Medicina
Valladolid

Correspondencia:
José María Eiros Bouza
Microbiología. Sexta planta
Facultad de Medicina
Avda. Ramón y Cajal, 7
47005 Valladolid
E-mail: eiros@med.uva.es

Resumen

Fundamento: La cuantificación de la carga viral (CV) del VIH-1 es un parámetro útil para evaluar la evolución clínica y la respuesta terapéutica en los pacientes infectados. El objetivo del presente trabajo es describir la demanda de CV y su asociación con variables inmunológicas, clínicas y de tratamiento.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de las determinaciones de CV de VIH realizadas en el laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico de Valladolid desde septiembre de 1996 hasta junio de 2000.

Resultados: En total 8.184 determinaciones de CV pertenecientes a 1.962 pacientes fueron recibidas en nuestro laboratorio durante este período. El 81,5% de las solicitudes provenían de Centros Hospitalarios y el 17,3% de Centros Penitenciarios. El número de solicitudes por trimestre se estableció en una media de 551,5 a partir de 1997. La cifras de linfocitos CD₄ de los pacientes fueron documentadas en casi la mitad de los casos entre los 200 y los 500/mm³ (IC 95%: 44,8-47,3%). Un 52,9% de las determinaciones se realizaron cuando los individuos se encontraban en fase SIDA de la infección. Se registró la existencia de 110 combinaciones terapéuticas diferentes, siendo la triple terapia la modalidad que en mayor número de ocasiones se prescribió (IC95%: 54,8.57,8%).

Conclusiones: El perfil de solicitud de CV de VIH-1 puede ser descrito con realismo desde un laboratorio que atiende la demanda de diversos centros, y la información obtenida es susceptible de mejora. La monitorización de la CV permite conocer de manera fidedigna la situación clínico-inmunológica y las modalidades terapéuticas utilizadas en un ámbito asistencial concreto.

Palabras clave: VIH. Carga Viral. Demanda.

Summary

Background: HIV viral load (VL) quantitation is widely considered a useful parameter for clinical follow-up of infected patients and for monitoring their therapeutic answer. The objective of the present work is to analyse the demand of this determination and the association with related variables such as clinical stage, immunological status and antiretroviral therapy.

Methods: Retrospective study of HIV viral load determinations done at the Microbiology laboratory of

the University Hospital of Valladolid from September 1996 to June 2000.

Results: During the study period 8,184 VL determinations from 1,962 patients belonging to 5 provinces of the "Castilla y León" region were carried out. 81.5% of the requests came from different hospitals and 17.3% from prisons. From 1997 on, the mean number of requests by quarter was 551.5. CD₄ lymphocyte counts in 2,865 (47%) of the cases were placed between 200 and 500/mm³ (95% CI, 44.8 to 47.3). 52.9% of the determinations were done in patients with AIDS clinical stages. The existence of 110 different therapeutic combinations was documented, being triple therapy the most prescribed one (2,377, 56.3%; 95% CI, 54.8 to 57.8).

Conclusions: The profile of HIV-1 VL requests can be really described from a laboratory attending several centres, and the information obtained is open to improvement. VL monitoring allows the knowledge in a reliable way of the clinical and immunological patient situation and the therapeutic combinations employed in a certain clinical environment.

Key words: HIV. Viral Load. Demand.

Introducción

La importancia de la cuantificación de la viremia plasmática en la monitorización y seguimiento clínico de los pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) no necesita ser destacada¹⁻³. Su medida es un excelente marcador tanto de la situación inmunológica como de la respuesta a una terapia antirretroviral específica^{4,5}. De manera concomitante se han valorado tradicionalmente otros parámetros para establecer su correlación con aquella^{6,7}.

Desde el punto de vista asistencial la cuantificación de la viremia se efectúa determinando la carga viral (CV) mediante técnicas de biología molecular. En la actualidad las técnicas utilizadas en la práctica clínica son comerciales y están semiautomatizadas. La etapa limitante para la automatización de todas las

técnicas utilizadas es la extracción del material genético de las muestras clínicas⁸.

Dos son los principios técnicos de la mayoría de los equipos: la amplificación del material genético (mediante una Reacción en Cadena de la Polimerasa tras retrotranscripción, RT-PCR, o por amplificación basada en la secuencia de ácido nucleico, NASBA) y la amplificación de la señal (DNA-ramificado o bDNA). Existe una buena correlación en cuanto a linealidad, reproductividad y sensibilidad entre ellas⁹⁻¹².

En nuestro medio se ha impulsado a través de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en colaboración con el Ministerio de Sanidad y Consumo un programa de Control de Calidad para optimizar la aplicación de la CV en el ámbito clínico¹³. Tradicionalmente junto con las variables demográficas se han valorado otras, relativas fundamentalmente a la situación inmunológica, clínica y terapéutica de estos pacientes. Su diversidad traduce el diferente perfil de los individuos a los que se atiende en un área sanitaria concreta.

El objetivo del presente trabajo es describir la demanda de CV solicitada a un laboratorio de Microbiología de un Centro Hospitalario de Tercer Nivel desde su implantación y a lo largo de un período de tiempo de 46 meses, documentando al mismo tiempo variables inmunológicas, clínicas y terapéuticas asociadas a las mismas.

Material y métodos

Se efectuó un estudio descriptivo retrospectivo de las determinaciones de CV de VIH-1 realizadas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico de Valladolid desde septiembre de 1996 a junio de 2000. Se analizaron en total 8.184 determinaciones de CV las cuales se correspondieron con 1.962 pacientes. Las peticiones fueron realizadas desde distintos centros de cinco provincias de la Comunidad de Castilla y León. En total ocho hospitales, tres Centros Penitenciarios (CP) y varios centros de Atención Primaria de Valladolid, demandaron determinaciones de CV. Los hospitales demandantes fueron: Hospital Clínico de Valladolid, Hospital "Río Hortega" de Valladolid, Hospital General de Segovia, Hospital "San Telmo" y Hospital "Río Carrión" (ambos de Palencia), Hospital "Santos Reyes" de Aranda de Duero (Burgos), Hospital de Medina del Campo (Valladolid) y Hospital de la Cruz Roja de Valladolid. Los CP de los que se recibieron solicitudes fueron: CP de Villanueva

(Valladolid), CP "La Moraleja" (Dueñas, Palencia) y CP de Soria.

Se recogieron para el análisis datos referentes a los pacientes y su infección por el VIH-1 de los volantes en los que se les solicitaba la determinación de CV. Con el fin de completar la información disponible en los volantes se revisaron un total de 657 historias clínicas pertenecientes a pacientes incluidos en el estudio.

Las variables recogidas se registraron en una base de datos diseñada para este fin en Access 97¹⁴. Los datos se recogieron a través de un formulario en el cual cada paciente que ingresó en el estudio recibió un número aleatorio de entrada. La sección principal del formulario contenía los datos permanentes de cada paciente en relación con características demográficas (género y fecha de nacimiento), datos previos sobre la infección VIH (año de diagnóstico y factor de riesgo de adquisición de la infección, comportamiento sexual e historia de tratamiento antirretroviral previo), así como datos sanitarios en el momento de ingreso (fecha de ingreso, número de historia clínica, centro de origen y médico responsable). Una segunda sección del formulario recogía la información variable de los paciente originada en cada solicitud de CV de VIH-1. En esta sección se registró la situación inmunológica, clínica, terapéutica, virológica (cuantificación de la viremia plasmática y técnica utilizada) y asistencial (centro y médico demandante) en cada momento del seguimiento. El número de determinaciones realizadas a los pacientes de este estudio osciló entre 1 y 16.

Los 1.962 pacientes incluidos en este estudio eran en un 76,1% varones y la media de edad fue 32 años (rango: meses-74 años). La fecha de diagnóstico de la infección por el VIH-1 y el factor de riesgo implicado en la transmisión, se documentó en el 31,7% (623 sujetos) y el 33,6 % de los pacientes respectivamente (657 individuos). El 28,9% fueron diagnosticados antes de 1990; entre 1990 y 1994 se diagnosticó la infección del 40,9% de los pacientes de los que se dispuso de datos. El resto de los individuos, 30,0%, fueron diagnosticados entre 1995 y 1999. El factor de riesgo más frecuente entre los pacientes a los que se les solicitó CV a nuestro laboratorio fue la adicción a drogas por vía parenteral (68,8%). La segunda categoría epidemiológica más frecuente que conllevaba riesgo de transmisión entre los sujetos cuyas historias clínicas fueron revisadas fue la vía sexual (16,6%); de estos pacientes 41 varones (37,6%) declararon haber tenido relaciones sexuales con otros varones. La transfusión como factor de riesgo se recogió en un 2% de las historias clínicas. En el estudio se incluyeron 22 niños (3,3%)

nacidos de madres portadoras de anticuerpos VIH. En el 9,3% restante de las historias revisadas el factor de riesgo de transmisión no se encontraba reflejado.

Se recogieron datos sobre el tratamiento antirretroviral recibido con anterioridad a la primera determinación de CV en nuestro laboratorio en un 27,6% de los casos. De ellos, 207 individuos (38,3%) no habían recibido ningún tratamiento antirretroviral antes de que se les realizara la primera determinación de CV en nuestro centro.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa informático SPSS versión 9.0. La descripción de las variables se realizó mediante el cálculo de porcentajes y sus intervalos de confianza del 95%. Las diferencias existentes entre las distintas categorías de las variables se analizaron mediante significación estadística. Se calculó la media y se determinó el rango en el caso de las variables categóricas.

Resultados

Análisis por centros y nivel asistencial

El Laboratorio de Microbiología recibió 8.184 solicitudes de CV de VIH-1 entre septiembre de 1996 y junio de 2000. Nuestro Laboratorio atendió la demanda de 6.679 peticiones recibidas desde Atención Especializada lo que supuso el 81,5% de las mismas, 1.419 peticiones de Instituciones Peniten-

ciarias (17,3%) y 19 peticiones de otros niveles asistenciales (0,2%). Las Unidades de Infecciosas de los hospitales de Valladolid, Hospital Clínico y Hospital "Río Hortega", realizaron en conjunto el 60,4% de las peticiones (3.019 y 1.933 respectivamente). En tercer término se situó el Centro Penitenciario de Villanubla desde el que se efectuaron 905 peticiones (11,1%), seguido a continuación por el Hospital General de Segovia con 810 peticiones (10%).

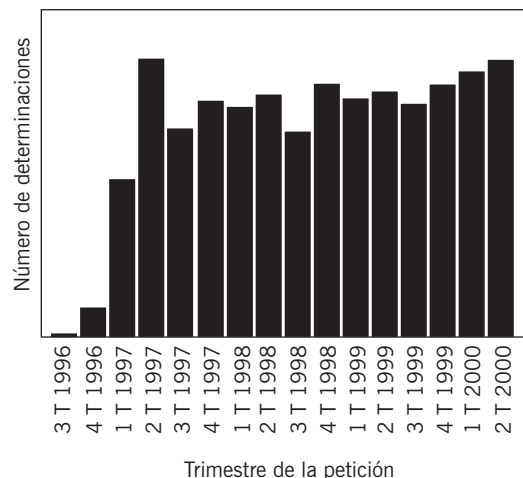
Análisis temporal de las solicitudes por trimestres: El período de estudio se dividió en intervalos de tiempo correspondientes a trimestres, y por tanto el estudio abarcó 16 trimestres (Figura 1). Desde la implantación en nuestro Laboratorio de la determinación de CV de VIH a principios de septiembre de 1996, el número de solicitudes fue ascendiendo hasta un pico máximo documentado en el segundo trimestre de 1997, en el que fueron atendidas 676 peticiones. A partir de este trimestre el número de solicitudes se estabilizó con una media de 551,5 por trimestre (rango: 499-676). Los datos registrados al final del estudio revelaron un ligero aumento en el número de peticiones recibidas, pero dicho aumento no alcanzó diferencias estadísticamente significativas. La media considerando solamente el año 2000 (dos trimestres) fue de 662,5 determinaciones por trimestre (rango: 651-674).

Situación inmunológica

La información documentada en relación al número de linfocitos CD_4/mm^3 de los pacientes en el momento de la solicitud de CV supuso el 76% de las solicitudes recibidas. Los valores de linfocitos CD_4 se agruparon en tres categorías cuyos límites fueron los valores de 200 y 500 linfocitos CD_4/mm^3 . El análisis global de estos datos informó que las cifras de linfocitos CD_4 de los pacientes se encontraron entre los 200 y los 500 linfocitos CD_4/mm^3 , casi en la mitad de los casos ($N=2.865$; IC 95%: 44,8-47,3%). Las otras dos categorías, cifras inferiores a $200/mm^3$ y valores superiores a $500/mm^3$ representaron porcentajes similares ($N=1.830$; IC 95%: 28,3-30,6%; y $N=1.521$; IC 95%: 23,4-25,6%, respectivamente).

El análisis trimestral de las cifras de linfocitos CD_4/mm^3 asociadas en el tiempo a la solicitud de CV mostró un mantenimiento de aquellas incluidas en la categoría entre 200 y 500 (Figura 2). Las peticiones asociadas a estados inmunitarios más conservados (cifras de linfocitos CD_4/mm^3 superiores a 500) mostraron un aumento a lo largo del período de estudio y

Figura 1. Distribución de las determinaciones según el trimestre en que se realizó la petición de CV de VIH-1



llegaron a situarse en un porcentaje similar al de aquellas solicitudes realizadas cuando los pacientes mostraron un deterioro en su sistema inmunitario (cifras de linfocitos CD₄/mm³ inferiores a 200).

Situación clínica

El estadio clínico de los pacientes en el momento de la petición, se registró en un 39,8 % de las solicitudes (Tabla 1). Un 52,9% de estos registros (IC 95%: 51,1-54,6%) se realizaron cuando los individuos se encontraban en estadios A3, B3 o C, lo que se corresponde con la fase de la infección por el VIH en estado avanzado o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) según la clasificación realizada por los *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC). El estadio clínico más frecuentemente documentado para los pacientes en el momento de la determinación de CV fue C3 (26,2%). Por otro lado el estadio menos frecuente fue C1, registrado en el 1,7% de las ocasiones, seguido de B1 que representó el 2,5%.

Las solicitudes se realizaron en un porcentaje más alto durante la fase avanzada de la enfermedad a lo largo del período de estudio (Figura 3), a excepción de los dos trimestres del 2000 en el que las peticiones se asociaron en un porcentaje mayor a estadios clínicos que no se clasifican como fase avanzada o SIDA (58% versus 42%; p<0,05).

Tratamiento antirretroviral

El tratamiento antirretroviral que recibían los pacientes en el momento de la solicitud de CV se documentó aproximadamente en la mitad de las ocasiones (51,6%). En 85 (2%) ocasiones la información que se reflejaba en los volantes en referencia al tratamiento era relativamente imprecisa y proporcionó información sobre la existencia de un tratamiento, la situación de cambio del mismo o el inicio de la terapia pero no concretaban sobre la combinación terapéutica que había sido prescrita. En un 22% de los volantes se constató el hecho de que el paciente se encontraba sin terapia en el momento de la solicitud. Un análisis temporal (con periodicidad anual) de las solicitudes realizadas cuando los pacientes no recibían tratamiento muestra una disminución de esta situación a lo largo del período de estudio.

En las solicitudes en las que constaba el tratamiento antirretroviral, la información recogida se correspondió con 110 combinaciones terapéuticas diferentes prescritas a los individuos incluidos en el estudio. La categorización según el número de antirretrovirales

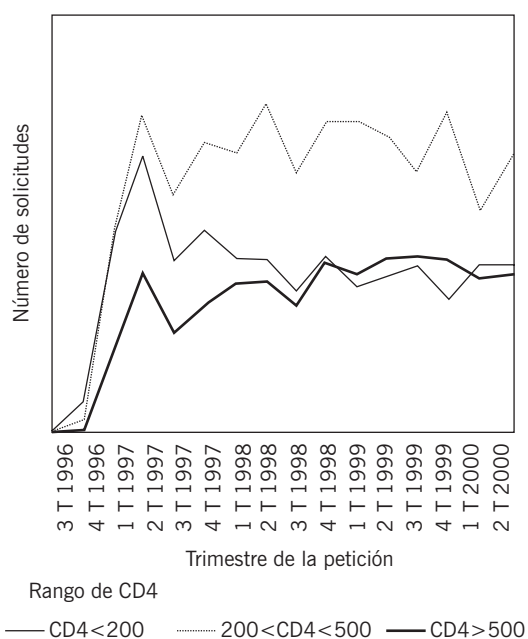


Figura 2. Evolución temporal de las categorías de linfocitos CD₄/mm³ asociados a las determinaciones de carga viral de VIH

Estadio Clínico	N	% sobre el total de solicitudes	% sobre la información disponible
A1	460	5,6	14,1
A2	549	6,7	16,9
A3	301	3,7	9,2
B1	83	1,0	2,5
B2	443	5,4	13,6
B3	344	4,2	10,6
C1	54	0,7	1,7
C2	170	2,1	5,2
C3	853	10,4	26,2
Total	3.257	39,8	100,0

Tabla 1. Distribución de los estadios clínicos (clasificación de CDC 1993) asociados a las solicitudes de CV de VIH-1

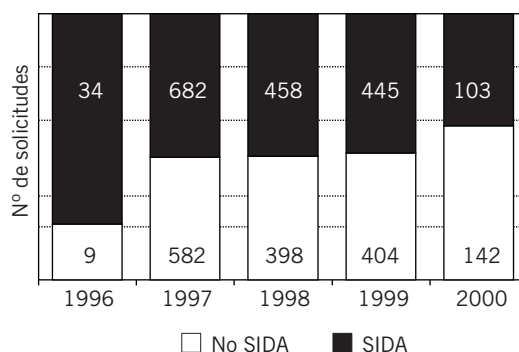
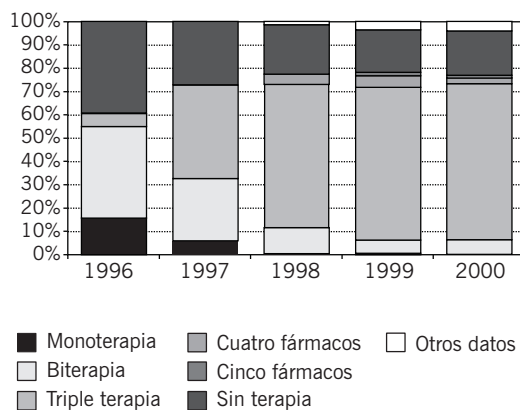


Figura 3. Evolución anual de las fases (SIDA/no SIDA) Sobre las peticiones con solicitud de CV

Figura 4.
Evolución anual de la información sobre las diferentes modalidades de terapias antirretrovirales agrupadas según el número de fármacos incluidos



que formaban la combinación reveló la triple terapia como la modalidad más prescrita durante el tiempo de seguimiento (56,3%; IC 95%: 54,8-57,8%). La prescripción de triple terapia a los individuos de nuestro estudio fue en aumento y representó el 70% de los datos registrados en el primer semestre del año 2000 (Figura 4). La terapia con un único fármaco se documentó en 94 volantes (IC 95%: 1,8-2,7%) y analizada temporalmente mostró un pico máximo a principios del año 1997, descendiendo su uso a partir de este momento y documentándose excepcionalmente a partir de 1998. La doble terapia se constató en mayor número de ocasiones (13,9%; IC 95%: 12,8-14,9%) que la monoterapia, pero su evolución temporal fue muy similar mostrando un incremento al principio del estudio hasta el año 1997 y un descenso menos marcado a partir de este año. Por último, las terapias con cuatro o cinco fármacos supusieron un 3,4% y un 0,2% de los datos obtenidos y se documentaron a partir del año 1997.

Se analizó la variabilidad en la prescripción en función del centro demandante de la solicitud, considerando para ello tres centros (Hospital Clínico de Valladolid y Hospital "Río Hortega" y CP "La Moraleja"). En los tres centros se documentó las terapias con tres o más fármacos como las más frecuentes, aunque el porcentaje fue significativamente mayor para el Hospital "Río Hortega" (74,6% frente al 56,6 y el 51%). El mayor porcentaje de pacientes sin terapia se documentó para la institución penitenciaria (34,5% frente al 26,4 y el 15,2%; $p=0,000$), mientras que el Hospital Clínico fue la institución en la que con mayor frecuencia se prescribieron tratamientos con dos fármacos (16,1% frente al 9,2 y el 7,9%; $p=0,000$). El análisis anual de esta distribución mostró variaciones en los porcentajes respecto al global pero se mantuvieron sus diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

El diseño de nuestro estudio nos ha permitido conocer de manera fidedigna el perfil de la demanda de CV de VIH solicitado a un Laboratorio de Microbiología de un hospital de Tercer Nivel desde el inicio de su implantación. Con anterioridad nuestro grupo había realizado aproximaciones parciales al tema¹⁵, pero nuestro trabajo representa hasta donde conocemos la primera serie temporal de análisis mantenido de las diferentes variables asociadas a la actividad desarrollada en España en el ámbito de la CV de VIH-1 desde la óptica del Microbiólogo Clínico. Este aspecto justifica por sí solo la realización de este estudio, de cara a optimizar el manejo clínico de los pacientes infectados en un país como el nuestro con una de las tasas de prevalencia más elevadas de Europa.

La validez interna de nuestros hallazgos viene refrendada por el hecho de que en el diseño del mismo se ha procedido a valorar todas las solicitudes efectuadas en un período continuado de 46 trimestres. De la pluralidad de la demanda atendida da una idea el importante número de centros, ubicados en cinco provincias diferentes y la dimensión asistencial, al incluir pacientes de tres Centros Penitenciarios; ambas circunstancias abogan por la validez externa de nuestra serie. La actuación de nuestro Laboratorio como unidad de referencia en la determinación de la CV para centros de distintos niveles asistenciales y diversas localizaciones permite disponer de una base de datos centralizada. Este hecho puede ser de importante utilidad debido a las características sociales de los pacientes con infección VIH en los que el cambio de domicilio ha sido constatado por diversos autores¹⁶ y el ingreso en Centros Penitenciarios es una circunstancia no infrecuente¹⁷⁻²⁰.

Parece obvio, que en nuestra serie más de la mitad de las solicitudes procedan de las Unidades de Infecciosos de los dos grandes hospitales de la ciudad de Valladolid. La posibilidad de conocer de manera real la agrupación o dispersión de los individuos objeto de evaluación permite diseñar líneas de actuación prioritarias a la hora de asignar recursos y de dotar de manera específica a los Laboratorios encargados de la monitorización de la CV. Hasta donde conocemos las únicas aproximaciones "de campo" que se han efectuado derivan por una parte de las encuestas realizadas por la Secretaría del Plan Nacional del SIDA (SPNS) para impulsar los programas de control de calidad de CV en la red de Laboratorios del Insalud¹³ y de otra de las efectuadas por el Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA)²¹. La actuación de este último grupo, a pesar de que ha dirigido su cuestio-

nario a identificar las pautas de tratamiento antirretroviral, representa una contribución parcial a la hora de conocer la implantación de la CV en el marco de la actividad de los clínicos. Destaca la baja proporción de participación en este tipo de iniciativas que en la encuesta de GESIDA se estableció en tan sólo un 29%²¹.

El análisis temporal de la implantación de la determinación de CV muestra un incremento exponencial en el número de solicitudes realizadas al inicio de nuestra serie, lo cual obedece a la incorporación progresiva de los distintos centros demandantes y concuerda con la progresiva difusión de las recomendaciones efectuadas en este sentido por diferentes foros internacionales²² y por las emanadas del Comité Clínico Asesor de la SPNS^{23,24}. La consideración del "trimestre" como unidad de análisis temporal parece una buena alternativa de cara a desglosar la variación de la demanda de CV, de manera similar a la adoptada por Peter, *et al.*²⁵, al considerar la variabilidad de los resultados en esta determinación en diferentes hospitales norteamericanos. En nuestro trabajo pudimos establecer en función de este criterio 16 cortes trimestrales y documentamos que el número de determinaciones una vez estabilizada la demanda (segundo trimestre de 1997) se mantuvo estable con una media de 551,5 solicitudes por trimestre.

La monitorización de los linfocitos CD₄/mm³ de los pacientes con infección VIH ha sido tradicionalmente utilizada en la valoración de la progresión de la infección. Estudios como los de Mellors, *et al.*¹ y O'Brien, *et al.*² publicados en 1996 han caracterizado la CV como un parámetro predictivo de progresión a SIDA más fiable. La determinación conjunta de CV y linfocitos CD₄/mm³ es en la actualidad la opción recomendada²⁶ en la monitorización de los pacientes y la información derivada de ambas determinaciones es la mejor estimación analítica asequible hasta el momento^{1-3,26}.

La información disponible en referencia a las cifras de linfocitos CD₄/mm³ de los pacientes en el momento de la solicitud de CV refleja según un análisis global de los mismos, un estado inmunológico relativamente conservado de los pacientes, con cifras de linfocitos CD₄/mm³ entre 200 y 500 en porcentajes que oscilan alrededor del 45% de las determinaciones. En la literatura revisada existe fundamentalmente información relativa a series o cohortes de pacientes seguidos y reclutados en el contexto de ensayos clínicos²⁷⁻²⁹, pero son escasas las referencias inherentes a la práctica asistencial de un centro concreto en su vertiente diagnóstica. Nuestra aportación reviste especial significado al poner de manifiesto la situación "real", en cuanto el estado inmunitario glo-

bal de los pacientes a los que se les solicita CV en el contexto de su monitorización clínica. Podemos afirmar que la cuarta parte de las solicitudes de CV se realizan en individuos infectados por VIH con una situación inmunológica razonablemente buena medida en términos de número de linfocitos CD₄/mm³.

La evolución de las cifras de linfocitos CD₄/mm³ durante el estudio muestra una ligera tendencia creciente para los estados más conservados (cifras superiores a 500 linfocitos CD₄/mm³) y un discreto descenso para los estados de inmunodepresión severa (cifras inferiores a 200 linfocitos CD₄/mm³). En la actualidad existe suficiente evidencia para relacionar la introducción de las terapias de alta eficacia (HAART) con un mejor pronóstico, una menor progresión a SIDA y una menor mortalidad derivados de un mejor estado clínico, virológico e inmunológico³⁰⁻³². Desde finales de 1996 las terapias HAART han ido incluyéndose en los centros que cubren la asistencia de estos pacientes³³ y en nuestro estudio la situación inmunológica del conjunto de los pacientes ha experimentado una mejoría desde el punto de vista de las cifras de linfocitos CD₄/mm³.

El estadio clínico de los pacientes se registró en un número menor de ocasiones que las cifras de linfocitos CD₄/mm³. La categorización clínica de los pacientes con infección por el VIH-1 es un parámetro subjetivo que en nuestra serie no se correlaciona con los datos globales de linfocitos CD₄/mm³ cuya documentación es analítica y por tanto objetiva. Los datos recogidos sobre el estadio clínico de los pacientes informan de la existencia de un 46% de determinaciones de CV asociadas a estadios A3, B3 y C3, lo cual se corresponde con determinaciones realizadas a pacientes con cifras de linfocitos CD₄/mm³ inferiores a 200. Este hecho puede apuntar hacia la escasa especificidad de la información reflejada en los volantes que acompañan a la solicitud de CV. Durante el proceso de recogida de los datos hemos constatado la circunstancia de la inmovilidad de los pacientes dentro de las categorías de la clasificación de los CDC³⁴ independientemente de las modificaciones de las cifras de linfocitos CD₄ documentadas. La clasificación de los CDC fue actualizada en 1993³⁴ con el objetivo prioritario de enfatizar la importancia clínica de presentar cifras de linfocitos CD₄ inferiores a 200/mm³, en ausencia de sintomatología clínica³⁵.

La información relativa al tratamiento antirretroviral como variable asociada a la determinación de CV ha sido documentada en un porcentaje no muy elevado de casos, lo cual condiciona el análisis global de las terapias en nuestro medio. El tratamiento antirretroviral que los pacientes recibían en el momento de la determinación de CV muestra una importante varia-

bilidad en la prescripción en la práctica clínica asistencial. En nuestro trabajo se ha constatado la existencia de 110 combinaciones terapéuticas diferentes a lo largo del tiempo de estudio. Las recomendaciones terapéuticas de los paneles de expertos han ido variando a lo largo de los años que ha durado el estudio y han condicionado en parte el número de fármacos incluidos en las combinaciones, por otro lado determinadas familias de antirretrovirales han sido "especialmente" recomendadas^{26,36} pero no existe una uniformidad entre los diversos autores y grupos de expertos a la hora de optar por una "única" modalidad de terapia uniformemente consensuada^{26,36}. Por ello el elevado número de ensayos^{27-29,37}, la diversidad de recomendaciones existentes^{26,36-40}, así como la aparición de reacciones adversas^{26,41,42} o la existencia de interacciones medicamentosas⁴³ y la idiosincrasia de cada paciente potencian la existencia de la variabilidad en la prescripción tal y como nosotros hemos podido documentar. Además esta diversidad en la prescripción se ve incrementada en nuestro estudio por la plural procedencia de los datos. Hemos podido comprobar que la prescripción se encuentra influenciada por el centro asistencial. Parece lógico pensar que sea la adopción de pautas propias y compartidas en el seno de las diferentes unidades que atienden pacientes el condicionante que determine el estilo de prescripción en cuanto a la preferencia y combinación de los fármacos incluidos en ella.

Bibliografía

- Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272:1167-70.
- O'Brien T, Blattner WW, Waters D, Eister E, Hilgartner MW, Cohen AR, et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA* 1996;276:105-10.
- Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4⁺ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. *Ann Intern Med* 1997;126:929-38.
- Raboud J, Montaner J, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml in required to achieve long-term response to therapy. *AIDS* 1998;12:1619-24.
- Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1873-80.
- Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4⁺ lymphocyte cells enumeration for prediction of clinical course of Human Immunodeficiency Virus disease: a review. *J Infect Dis* 1992;165:352-63.
- Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4⁺ lymphocytes as prognosis markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.
- Tang YW, Persing DH. Molecular Detection and identification of microorganisms. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA et al., eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7ªed. Washington D.C.: ASM Press, 1999: 847-70.
- Nolte F, Boyisza J, Thurmond C, Clark WS, Lennox JL. Clinical comparison of an enhanced-sensitivity branched-DNA assay and reverse transcription-PCR for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. *J Clin Microbiol* 1998;36:716-20.
- Nkengasong J, Kalou M, Maurice C, Bile C, Borget MY, Koblavi S, et al. Comparison of Nuclisens and Amplicor Monitor assays for quantification of HIV-1 RNA in plasma of persons with HIV-1 subtype A infection in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Clin Microbiol* 1998;36:2495-8.
- Lin HJ, Pedneault L, Hollinger B. Intra-assay performance characteristics of five assays for quantification of Human Immunodeficiency Virus type 1 RNA in plasma. *J Clin Microbiol* 1998;36:835-9.
- Soriano V, Gómez-Cano M, Bravo R, Mos A, Villalba N, Holguin A, et al. Comparison of three different commercial methods for quantification of plasma HIV-RNA in clinical specimens. *Antiviral Therapy* 1997;2:119-20.
- Guerra L, Parras F, Gimeno C, Saiz JL. *Programa de Control de Calidad de CV de VIH. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA*. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2000 (datos no publicados).
- Jennings R. Edición especial de Access 97. Madrid: Prentice Hall, 1998.
- Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Avellón A, Ortega M, Hernández B, Rodríguez Torres A. Estudio descriptivo de los pacientes con determinaciones de carga viral de VIH durante el período 1996-1998. *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid* 2000 (en prensa).
- Choi KH, Coates TJ. Prevention of HIV infection. *AIDS* 1994;8:1371-89.
- Marco A, Humet V, Guerrero R, Saiz de la Hoya P, Gallego C. La realidad sobre el VIH en las cárceles españolas. *JANO* 2000;2:5-9.
- Chaves F, Dondra F, Alonso M, Noriega AR. Evidence of exogenous reinfection and mixed with more than one strain of *Mycobacterium tuberculosis* among Spanish HIV-infected inmates. *AIDS* 1999;13:615-20.
- Avellón A. *Estudio de la demanda de carga viral de VIH en un Hospital General*. Tesis doctoral. Universidad de Valladolid, 1999.

20. Molina de Diego AN. *Estudio descriptivo de la analítica VIH realizada en un Hospital General entre 1985-1996*. Tesis doctoral. Universidad de Valencia, 1997.
21. Miró JM, Arrizabalaga J, Gatell JM, por el grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Encuesta GESIDA sobre el tratamiento antirretroviral en 1998. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:69-70.
22. Clementi M, Menzo S, Bagnarelli P, Valenza A, Paolucci S, Sampaolesi R, et al. Clinical use of quantitative molecular methods in studying Human Immunodeficiency Virus Type 1 infection. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 135-147.
23. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. *La infección por VIH y el papel de los laboratorios*. En: <http://www.msc.es/sida>.
24. García Saiz A, Alcamí J, Clotet B, Eiros JM, Leal M, Milán MT, et al. *Cuantificación de la carga vírica en la asistencia de los pacientes con infección VIH*. Secretaría del Plan Nacional del SIDA. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
25. Peter JB. Declining HIV RNA viral load in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:186.
26. Fauci AS, Bartlett JG, Goosby EP, Kates J, dirs. *Directrices para el empleo de fármacos antirretrovirales en adultos y adolescentes VIH+*. Elaboradas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la Fundación Henry J Kaiser Family, edición española. Traducido por cortesía de DuPont Pharma, 2001.
27. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, González C, Mc Mahon D, et al. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. *JAMA* 1998; 280:35-41.
28. Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima KT, Raschlis A, Skiost D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341:1865-73.
29. Squires KE, Gulick R, Tebas P, Santana J, Mulanovich V, Clark R, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000;14:1591-600.
30. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
31. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998; 352:1752-1730.
32. Michaels SH, Clark R, Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 1998; 339:405-6.
33. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society- USA. *JAMA* 1996;276:146-54
34. CDC. 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41:R1-17.
35. Gatell JM. Clasificación de la infección por el VIH. Criterios de SIDA. En: González-Lahoz J, Soriano V, eds. *Manual del SIDA*. Madrid: IDEPSA, 1999;248-53.
36. Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L, et al. Recomendaciones de GESIDA/ Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretrovírico en pacientes adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en el año 2000 (I). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:329-51.
37. Gulick R, Mellors J, Havlir D, Eron J, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with Human Immunodeficiency Virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9.
38. BHIVA Guidelines co-ordenating committee. British HIV association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1997;349: 1086-92.
39. Moreno S, Arrizabalaga J, Gatell JM, Clotet B, Aguirrebengoa K, Antela A, et al. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:109-6.
40. Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischil MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of an international panel. International AIDS Society- USA panel. *JAMA* 2000;283:381-91.
41. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Cozzi Lepri A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* 2001;15:185-94.
42. Soriano V, Rodríguez Rosado R, González Lahoz J. Terapia antirretrovírica de rescate. *Rev Clin Esp* 2000; 200:88-94.
43. Piscitelli SC. HIV Drug interactions: still much to learn. 40th Intercience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy. En:<http://www.medscape.com/ICAAC>.