

# Descripción de la respuesta al TARGA en función del sexo y el origen (inmigrante vs. autóctono) en una cohorte de pacientes naive infectados por el VIH-1 que inician tratamiento antirretroviral (Estudio GES-5808).

J. Pérez-Molina<sup>1</sup>, M. Mora<sup>2</sup>, I. Suárez-Lozano<sup>3</sup>, J.L. Casado<sup>1</sup>, R. Teira<sup>4</sup>, P. Rivas<sup>5</sup>, E. Pedro<sup>6</sup>, A. Hernando<sup>7</sup>, P. Domingo<sup>8</sup>, E. Barquilla<sup>9</sup>, H. Esteban<sup>9</sup>, J. González-García<sup>9</sup>, y el Grupo de Estudio GESIDA 5808

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, <sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, <sup>3</sup>Cohorte VACH, Huelva, <sup>4</sup>Cohorte VACH, Torrelavega, <sup>5</sup>Hospital Carlos III, Madrid, <sup>6</sup>Cohorte VACH, Tarragona, <sup>7</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, <sup>8</sup>Cohorte VACH, Barcelona, <sup>9</sup>Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid, España

II CONGRESO NACIONAL GESIDA. Madrid, 30 de noviembre-3 de diciembre de 2010

## INTRODUCCIÓN

- En la actualidad se estima que el 50% de las personas infectadas por el VIH en el mundo son mujeres. La proporción difiere según la región que consideremos, pero en general los datos epidemiológicos globales apuntan a una feminización de la epidemia. El impacto de la infección VIH/SIDA y del TARGA es diferente según el sexo. Las diferencias potenciales se centran en aspectos como la historia natural de la enfermedad, el acceso al tratamiento, el perfil farmacocinético o de seguridad de los antirretrovirales, la adherencia y la respuesta al tratamiento. A esto debemos sumar todos los aspectos relacionados con la fertilidad y el embarazo.
- En este contexto existe aún menos información sobre un colectivo como son las mujeres inmigrantes, las cuales pueden sufrir adicionalmente otros problemas como: exclusión social, diferencias culturales o de comunicación, un peor acceso a los servicios de salud o a un cuidado ginecológico especializado.
- El objetivo principal del subanálisis por sexo del estudio HIVIS es determinar si en una cohorte de pacientes infectados por el VIH-1 tratados en España, autóctonos e inmigrantes, existen diferencias en cuanto a sus características basales al inicio del tratamiento y en su respuesta al mismo en función del sexo. También se analizará específicamente si las mujeres inmigrantes constituyen un colectivo de mayor riesgo.

## MÉTODO

### Población de estudio

En el presente trabajo se presenta un subanálisis por sexo del estudio GES-5808. El GES-5808 es un estudio de cohortes retrospectivo, observacional y longitudinal realizado en 33 hospitales españoles. Se incluyeron pacientes adultos infectados por el VIH, inmigrantes y autóctonos, que nunca habían tomado tratamiento antirretroviral y comenzaron el mismo durante el periodo comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2006. El seguimiento se censuró en septiembre de 2008. Para evitar sesgos de selección, todos los pacientes atendidos en los hospitales participantes fueron incluidos si contaban, al menos, con una visita de seguimiento. La información demográfica y clínica se recogió en un formato electrónico estandarizado.

### Variables de análisis

- Variable de análisis primaria:** *Tiempo hasta el fracaso del tratamiento.* El fracaso se definió como fracaso virológico, muerte, enfermedad oportunista, interrupción del TARGA o pérdida de seguimiento.
- Variables secundarias:** *Tiempo hasta el fracaso del tratamiento según datos observados* (censurando las pérdidas) y *tiempo hasta el fracaso virológico* (censurando las pérdidas y los cambios de tratamiento). Además se compararon y describieron mediante gráficos, tablas y medidas de tendencia central, las proporciones y recuentos de las variables sociodemográficas y clínicas estudiadas.
- Inicio tardío del TARGA:** se definió como la presencia de un recuento de linfocitos CD4  $\leq 200$   $\mu\text{L}$  al inicio del TARGA, la presencia de SIDA previo o simultáneo al inicio del TARGA, o ambas situaciones. El tiempo se contabilizó desde el momento del inicio de la pauta terapéutica hasta el fracaso del tratamiento. Para aquellos pacientes que no presentaron respuesta, el tiempo hasta el fracaso terapéutico se consideró "0". El incremento en el recuento de linfocitos CD4 y la disminución de la carga viral del VIH se analizaron durante el primer año de seguimiento, arrojando la última observación cuando había datos perdidos.

### Análisis estadístico

El análisis de tiempo hasta el fracaso terapéutico se realizó mediante curvas de Kaplan y Meier, utilizando la prueba del rango de los logaritmos para compararla entre ellas. Para controlar la presencia de confundidores se aplicó un análisis multivariable mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Los requisitos del análisis de Cox se comprobaron mediante métodos gráficos y los residuales de Schönfeld. Se utilizó una estrategia de modelización estimativa, incluyéndose todas las variables seleccionadas del modelo máximo así como las interacciones significativas a la vez. Se aplicó una estrategia de modelización por eliminación (método "backward"). También se realizó un análisis de colinealidad.

## RESULTADOS

### Datos demográficos

- De los 1.090 pacientes incluidos en el análisis, 318 (29,2%) eran mujeres. Las características sociodemográficas y de la situación de la infección por el VIH se muestran en las Tablas 1 y 2. Las principales diferencias se observaron en:
- El origen varió de forma considerable en función del sexo: la proporción de mujeres era superior entre los inmigrantes que en la población autóctona.
  - En el caso del grupo de mujeres inmigrantes, un tercio (34,5%) provenían de África Subsahariana, seguidas de Centro-Sudamérica/Caribe (25,4%), Oriente Medio (12,7%), África del Norte (8,5%), Europa Occidental/EE.UU. (7,7%), Europa Oriental (6,3%) y otras regiones (4,9%).
  - Las mujeres eran más jóvenes que los varones (35 vs. 39 años).
  - La práctica de riesgo más común entre las mujeres eran las relaciones sexuales (76,1%) seguidas de la ADVP (18,6%), mientras que en los hombres lo eran las relaciones con otros hombres (41,1%) seguidas de las relaciones heterosexuales (27,6%).
  - Las prácticas de riesgo variaban en función del origen:
    - Mujeres ( $P<0,001$ ): relaciones sexuales (mujeres inmigrantes [MI] 79,3% vs. mujeres autóctonas [MA] 69,4%), ADVP (MI 5,5% vs. MA 28,3%) y otras/desconocidas (MI 15,2% vs. MA 2,3%).
    - Varones ( $P<0,001$ ): relaciones heterosexuales (varones inmigrantes [VI] 42,6% vs. varones autóctonos [VA] 20,8%), relaciones homosexuales (VI 43,0% vs. VA 40,2%), ADVP (VI 6,2% vs. VA 31,9%) y otras/desconocidas (VI 8,2% vs. VA 7,1%).
  - El hábito alcohólico activo era menos frecuente entre las mujeres (4,1% vs. 13,6%), mientras que el consumo activo de drogas era equivalente entre mujeres y hombres (4,4% vs. 4,7%).
  - El nivel educativo era inferior en las mujeres que en los hombres, así como también era peor la situación laboral.
- La proporción de pacientes con inicio tardío del TARGA fue globalmente del 56%, siendo menos frecuente esta situación entre las mujeres que entre los hombres (49% vs. 59%). La proporción de pacientes con una enfermedad de categoría C al inicio del tratamiento también fue menor común en las mujeres (21,2% vs. 29%). En consonancia, el recuento de linfocitos CD4 fue mayor (217 vs. 190 células/mm<sup>3</sup>) y la carga viral menor (4,7 vs. 5 log) en las mujeres que en los varones.

### Respuesta al tratamiento

- No se observaron diferencias significativas en la media del incremento del recuento de linfocitos CD4/ $\mu\text{L}$  durante el periodo de estudio: mujeres 185 vs. varones 205 ( $p=0,13$ ; IC 95% -46,4 - 6,2).
- La disminución de la carga viral log<sub>10</sub> fue ligeramente superior en los varones: mujeres -2,33 vs. varones -2,59 ( $p=0,006$ ; IC 95% 0,07-0,44).
- No hubo diferencias significativas en la variación de los otros parámetros analíticos estudiados: colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, GOT, GPT, bilirrubina y GGT.
- En los motivos de fracaso del tratamiento no se observaron diferencias significativas globalmente, aunque las pérdidas de seguimiento y los cambios de tratamiento fueron más frecuentes en las mujeres (Tabla 3). Cuando se analizó la proporción de fracasos, considerando conjuntamente todos los motivos, éstos fueron más frecuentes entre las mujeres que en los varones: 37,1% vs. 29,4% ( $P=0,013$ ).
- El tiempo hasta el fracaso del tratamiento fue significativamente más corto en las mujeres ( $P<0,001$ ) (mediana 147 semanas; IC95% 122-171) que en los varones (mediana 171 semanas; IC 95% 156-185) (Figura 1).
- El tiempo hasta el fracaso del tratamiento según datos observados también fue significativamente más corto para las mujeres ( $P=0,034$ ) (Figura 2), aunque no así el tiempo hasta el fracaso virológico ( $P=0,50$ ) (Figura 3).
- Se construyó un modelo multivariante de Cox con respecto a la variable primaria de análisis para comparar el riesgo de fracaso del tratamiento entre mujeres y varones. Cuando se controló por las potenciales variables de confusión, no se observó un mayor riesgo de fracaso en las mujeres con respecto a los varones (Tabla 4).
- Cuando se analizó la cohorte de mujeres específicamente se observó que el riesgo de fracaso del tratamiento era significativamente mayor en las mujeres inmigrantes que en las autóctonas (Figura 4):
  - Mediana en semanas hasta el fracaso: MI 124 (IC 95% 64-183) vs MA 151 (IC 95% 127-174).
  - El HR de fracaso de las MI vs MA fue de 1,58 (IC 95% 1,10-2,27).
  - La mayoría de las mujeres inmigrantes procedían de África subsahariana y Centro-Sudamérica. Basalmente ambos grupos presentaron una situación inmunoviroológica equivalente. El comienzo tardío del TARGA fue similar en ambos grupos (MI 52,8% vs MA 45,9%). La ADVP y la coinfección con virus hepatotropos fue más frecuente entre las mujeres autóctonas.
  - Se detectó un exceso de pérdidas de seguimiento en el colectivo de mujeres inmigrantes que duplicó el de las mujeres autóctonas (Tabla 5).
  - La recuperación de linfocitos CD4 (MI 137 vs MA 170;  $P=0,023$ ) fue significativamente peor en las mujeres inmigrantes, y la caída de carga viral menor (MI -2,38 vs MA -2,91;  $P<0,001$ ).

## RESULTADOS (CONT.)

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

Variable (Valor de P para la comparación entre sexos)		Sexo			
		Mujer		Varón	
		N	%	N	%
<b>Cohorte</b> ( $P<0,001$ )	Inmigrante	145	45,6	242	31,3
	Autóctono	173	54,4	530	68,7
<b>Mediana de edad (RIQ)</b> ( $P<0,001$ )		35 (29-41)		39 (33-44)	
		217 (113-300)		190 (69-280)	
<b>Mediana de CD4 (RIQ)</b> ( $P=0,002$ )		4,7 (4,2-5,2)		5,0 (4,5-5,4)	
		15 (2-43)		16 (2-49)	
<b>Mediana de carga viral (RIQ)</b> $P=0,001$		15 (2-43)		16 (2-49)	
		15 (2-43)		16 (2-49)	
<b>Práctica de riesgo</b> ( $P<0,001$ )	Heterosexual	242	76,1	213	27,6
	Homosexual	0	0	317	41,1
	Otros	17	5,3	58	7,5
	ADVP	59	18,6	184	23,8
<b>Bebedor</b> ( $P<0,001$ )	No	160	92,5	323	75,5
	Sí	13	7,5	105	24,5
<b>Consumo drogas activo</b> ( $P=0,89$ )	No	153	91,6	361	91
	Sí	14	8,4	36	9,0
<b>Infección por VHC o VHB</b> ( $P=0,32$ )	AgS-HBV +	9	2,8	38	4,9
	AgS-HBV/VCH +	5	1,6	8	1,0
	No	200	62,9	446	57,8
	No disponible	38	11,9	99	12,8
	VHC +	66	20,8	181	23,4
<b>Nivel educativo</b> ( $P<0,001$ )	Sin estudios	41	18,2	41	7,6
	Primarios	50	22,2	91	16,8
	Otros	74	32,9	155	28,5
	Secundarios	40	17,8	168	30,9
	Superiores	20	8,9	88	16,2
<b>Situación laboral</b> ( $P<0,001$ )	No trabaja	110	44,9	137	22,5
	Trabaja 25-50%	9	3,7	14	2,3
	Trabaja >75%	112	45,7	425	69,8
	Otros	14	5,7	33	5,4
<b>Estadio CDC</b> ( $P=0,006$ )	A	194	62,2	389	51,7
	B	52	16,7	146	19,4
	C	66	21,2	218	29,0
<b>Comienzo tardío**</b> ( $P=0,003$ )	No	160	51,0	314	41,0
	Sí	154	49,0	452	59,0

\* T\* desde infección: meses desde el diagnóstico de la infección por el VIH hasta el inicio del tratamiento.  
\*\* Comienzo tardío: inicio del TARGA con <200 linfocitos CD4, diagnóstico de SIDA previo o concomitante al inicio del TARGA.

Tabla 2. Origen geográfico de los pacientes

Región	África Subsahariana	Recuento	Sexo		Total
			Mujer (n=315)	Varón (n=766)	
			15,6%	7,6%	9,9%
	África del Norte	12	12	17	29
			3,8%	2,2%	2,7%
	Centro-Sudamérica/Caribe	36	36	81	117
			11,4%	10,6%	10,8%
	Europa Oriental	9	9	15	24
			2,9%	2,0%	2,2%
	Europa Occidental/EE.UU.	184	184	565	749
			58,4%	73,8%	69,3%
	Asia	6	6	22	28
			1,9%	2,9%	2,6%
	Oriente Medio	18	18	5	23
			5,7%	0,7%	2,1%
	Otros	1	1	3	4
			0,3%	0,4%	0,4%

$\chi^2=52,74$ ;  $P<0,001$

Tabla 3. Motivos de finalización del seguimiento

Variable	Sexo			
	Mujer		Varón	
	N	%	N	%
Fracaso virológico	17	5,3	46	6,0
Pérdida seguimiento	57	17,9	97	12,6
Muerte relacionada	4	1,3	6	0,8
Enfermedad oportunista*	0	0,0	2	0,3
Cambio de TARGA	40	12,6	76	9,8
Fin de estudio	200	62,9	545	70,6

$\chi^2=9,65$ ;  $P=0,086$ . \* Enf. oportunista no atribuible a restauración inmune.

Tabla 4. Riesgo de fracaso del tratamiento según el sexo (mujer vs. varón)

Sexo	B	ET	Valor de P	HR	IC 95% para el HR	
					Inferior	Superior
	0,096	0,167	0,564	1,101	0,794	1,527
Práctica de riesgo (Ref. hetero)						
Homosexual	-0,295	0,185	0,110	0,744	0,518	1,069
ADVP	-0,005	0,175	0,976	0,995	0,706	1,401
Categoría laboral (Ref. No trabaja)			<0,001			
Trabaja 25-50%	0,296	0,309	0,338	1,345	0,734	2,464
Trabaja >75%	-0,520	0,150	0,001	0,595	0,443	0,798

El modelo máximo incluyó las siguientes variables e interacciones: Sexo, edad, tiempo desde la infección, origen (inmigrante vs autóctono), práctica de riesgo, coinfección por VHB/VHC, situación laboral, carga viral, y la interacción situación laboral-sexo.

Tabla 5. Motivos de fracaso del tratamiento (cohorte de mujeres)

Motivo del fracaso	Fracaso virológico	Recuento	Mujeres		Total
			Inmigrantes	Autóctonas	
			6	11	17
		%	4,1%	6,4%	5,3%
Pérdida de seguimiento		Recuento	37	20	57
		%	25,5%	11,6%	17,9%
Muerte relacionada con la infección por VIH		Recuento	1	3	4
		%	0,7%	1,7%	1,3%
Cambio de tratamiento		Recuento	20	20	40
		%	13,8%	11,6%	12,6%
Censura		Recuento	81	119	200
		%	55,9%	68,8%	62,9%
Total		Recuento	145	173	318
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$\chi^2=12,4$ ;  $P=0,015$

Figura 1. Tiempo hasta el fracaso del tratamiento (mujeres vs. varones)

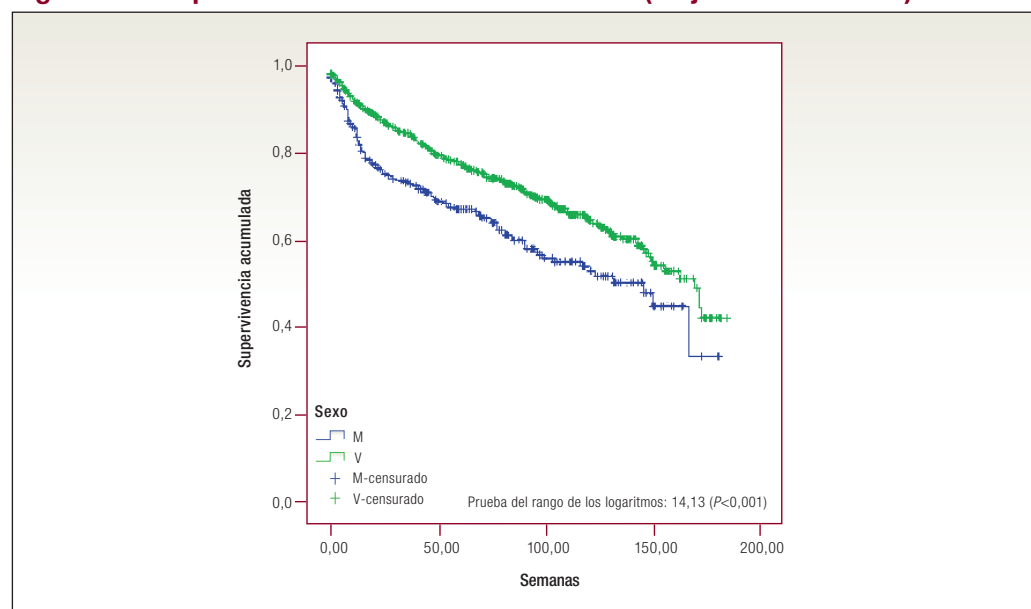


Figura 2. Tiempo hasta el fracaso del tratamiento según datos observados (mujeres vs. varones)

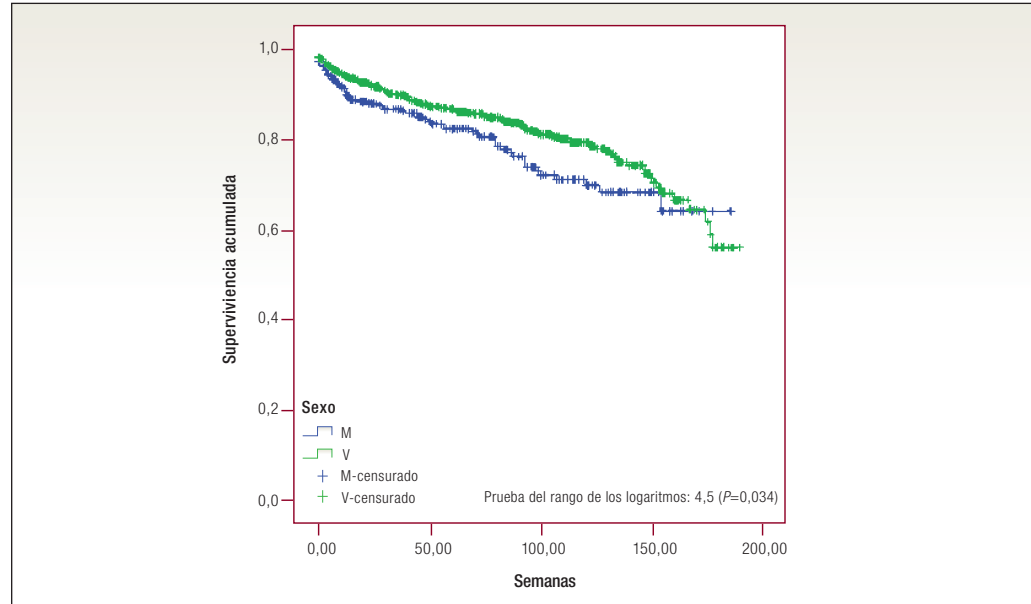


Figura 3. Tiempo hasta el fracaso virológico (mujeres vs. varones)

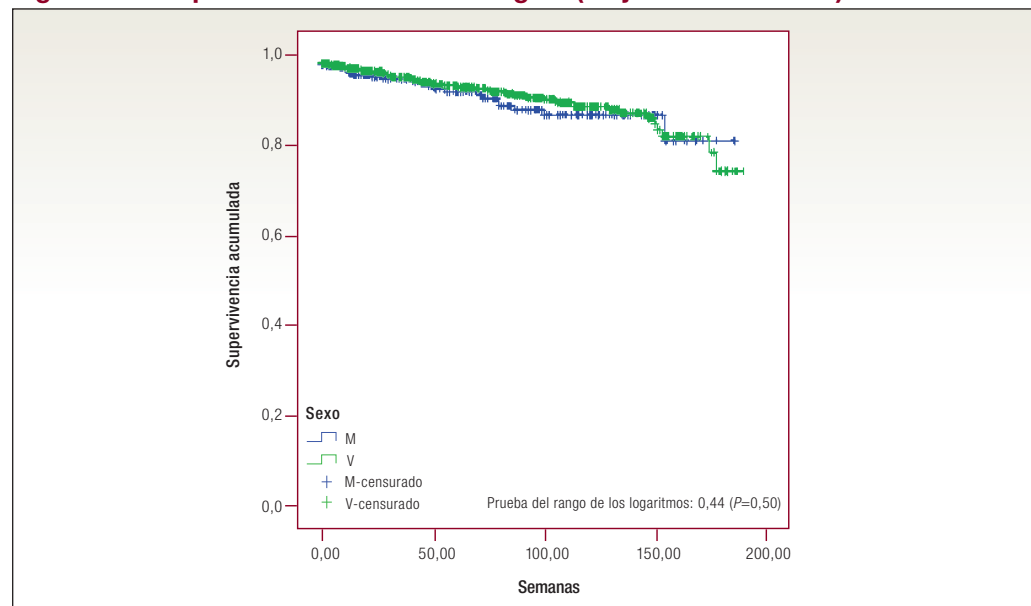
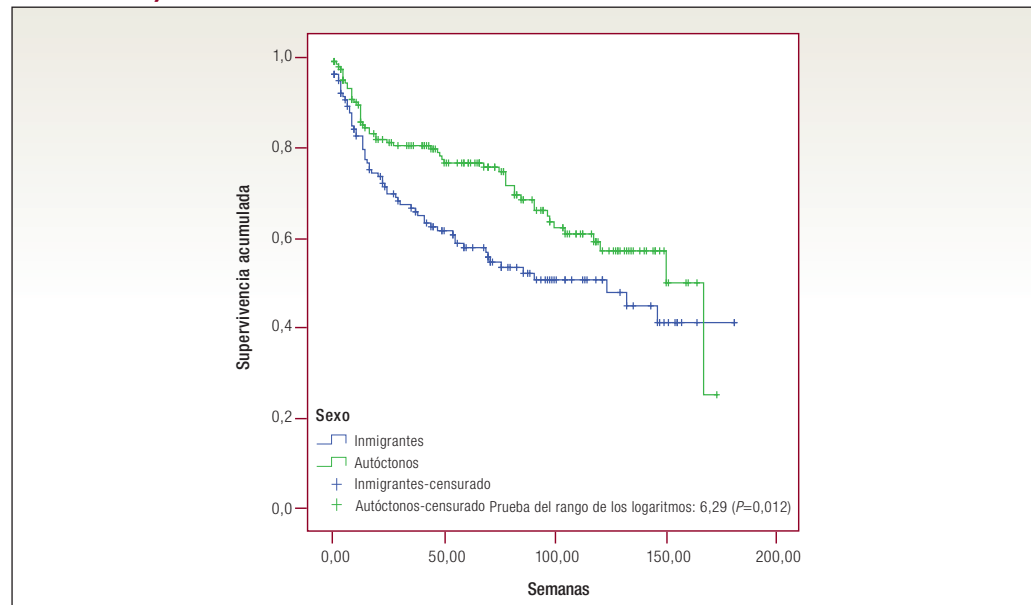


Figura 4. Tiempo hasta el fracaso del tratamiento (mujeres inmigrantes vs. autóctonas)



## CONCLUSIONES

- En términos generales la respuesta al TARGA fue similar entre mujeres y hombres en la cohorte del estudio GES5808.
- Los resultados de nuestro estudio muestran que los factores que impiden que los pacientes obtengan el máximo beneficio del TARGA son diferentes según el sexo: en los varones habría que incidir más en el diagnóstico precoz para promover un inicio temprano del TARGA, mientras que en las mujeres habría que desarrollar medidas adicionales que les permitiesen continuar el seguimiento médico una vez iniciado el TARGA, especialmente en el colectivo de mujeres inmigrantes.
- Aunque los varones iniciaron el TARGA más tardíamente y habiendo sufrido más enfermedades oportunistas, las mujeres presentaron una mayor proporción de

- pérdidas de seguimiento y cambios de tratamiento.
- Esta situación se vería agravada en las mujeres inmigrantes donde la proporción de abandonos duplicó la de las mujeres autóctonas, acortando el tiempo hasta el fracaso del tratamiento y produciendo una peor ganancia de CD4 y una menor caída de carga viral.
- La vía de infección del VIH varió en función del origen y el sexo de los pacientes: fue predominantemente sexual en mujeres (casi exclusiva entre mujeres inmigrantes) y varones (la proporción de infección por vía heterosexual fue superior en varones inmigrantes). La ADVP fue siempre más común en los pacientes autóctonos.

Miembros del grupo de estudio GESIDA 5808: Antela López A. (Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela), Aznar E. (Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid), Bachiller Luque P. (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid), Barriet Luque P. (Hospital de Mataró, Mataró), Barquilla E. (Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid), Calleja A. (Hospital Arquitecto Marcide, El Ferrol), Casado Osorio J.L. (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid), De Otero Blasco J. (Hospital de Manacor, Manacor), Del Arco A. (Hospital Costa del Sol, Málaga), Domingo P. (Cohorte VACH, Barcelona), Esteban H. (Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid), Force San Martín L. (Hospital de Mataró, Mataró), González García J. (Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid), Hernando A. (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid), Martínez Alfaro E. (Hospital General de Abasco, Abasco), Mirgueta Galego C. (Hospital General de Castellón, Castellón), Mora Rillo M. (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Navarro López V. (Hospital de Torrevieja, Torrevieja), Navarro Rubio G. (Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell), Pedro E. (Cohorte VACH, Granollers), Pérez Arellano J.L. (Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria), Pérez-Molina J.A. (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid), Peñaranda Vera M. (Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca), Pulido Ortega F. (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid), Ribera E. (Cohorte VACH, Barcelona), Rivas González P. (Hospital Carlos III, Madrid), Suárez Lozano I. (Cohorte VACH, Huelva), Teira R. (Cohorte VACH, Torrelavega, Santander).