

Los autores declaran
 que no existe ningún
 conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA

Manuel Vélez-Díaz-Pallarés
 Hospital Universitario Ramón y Cajal,
 Carretera de Colmenar, km 91,
 CP 28034. Madrid, España.
 manuel.velez@salud.madrid.org

CITA SUGERIDA

Vélez-Díaz-Pallarés M, Esteban-Cartelle B,
 Gramage-Caro T, Montero-Llorente B,
 Parro-Martín MA, Rodríguez-Sagrado MA,
 Ana María Álvarez-Díaz AM. Trastornos
 en la calidad del sueño asociados a
 los inhibidores de la integrasa en
 el tratamiento del VIH. Rev Esp Salud Pública.
 2023; 97: 19 de junio e202306052.

Trastornos en la calidad del sueño asociados a los inhibidores de la integrasa en el tratamiento del VIH

AUTORES

Manuel Vélez-Díaz-Pallarés (1) [ORCID: 0000-0002-2897-3109]
 Beatriz Esteban-Cartelle (1) [ORCID: 0000-0002-7336-1144]
 Teresa Gramage-Caro (1) [ORCID: 0000-0002-0549-9942]
 Beatriz Montero-Llorente (1) [ORCID: 0000-0002-9909-665X]
 María de los Angeles Parro-Martín (1) [ORCID: 0000-0001-8841-9364]
 Miguel Ángel Rodríguez-Sagrado (1) [ORCID: 0000-0002-3283-9332]
 Ana María Álvarez-Díaz (1) [ORCID: 0000-0002-6449-9977]

FILIACIONES

(1) Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

Todos los autores han hecho una contribución importante en el diseño del manuscrito y han colaborado en la recogida de datos. Además, han participado en la revisión crítica del contenido intelectual, han aprobado esta última versión y asumen la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito, para garantizar que los asuntos relativos a la exactitud o integridad de cualquier parte del mismo sean apropiadamente investigados y resueltos.

RESUMEN

FUNDAMENTOS // Los inhibidores de la integrasa se han posicionado recientemente en todas las Guías Clínicas de VIH como tratamiento antirretroviral de primera línea para el VIH. Sin embargo, dos de estos fármacos se han asociado también a efectos adversos a nivel del sistema nervioso central, concretamente con alteraciones del sueño. El objetivo del trabajo fue analizar la influencia de bicitegravir y dolutegravir en la calidad del sueño en personas que viven con VIH (PVIH).

MÉTODOS // Se realizó un estudio observacional y transversal entre los meses de diciembre de 2020 y enero de 2021 en las PVIH de las consultas de atención farmacéutica del hospital. Se recogieron variables demográficas y de adherencia. La calidad del sueño se midió mediante el *Cuestionario de Pittsburgh* o PSQI. Las PVIH se clasificaron en 2 grupos: el grupo estudio, constituido por participantes con bicitegravir o dolutegravir en su tratamiento, y el grupo control, integrado por el resto de PVIH. Se analizó la influencia de las variables recogidas sobre el resultado del PSQI mediante la prueba de chi cuadrado/*odds ratio* para variables categóricas y el de t de Student o U de Mann Whitney para variables continuas.

RESULTADOS // Se incluyeron 119 PVIH, de las cuales un 64% en el grupo estudio y un 67% en el grupo control sufrían trastornos del sueño según el PSQI (p=0,788). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los diferentes componentes del sueño entre los dos grupos.

CONCLUSIONES // Un elevado porcentaje de PVIH, independientemente de si el TAR incluye bicitegravir o dolutegravir, tienen problemas relacionados con la calidad del sueño. No se encuentra correlación entre la calidad del sueño y el tratamiento con bicitegravir o dolutegravir comparado con el resto de tratamientos.

PALABRAS CLAVE // Insomnio; VIH; Dolutegravir; Bicitegravir; Reacciones adversas a medicamentos; Calidad de vida.

ABSTRACT

BACKGROUND // HIV Clinical Guidelines have positioned integrase inhibitors recently as first-line treatment. However, two of these drugs have also been associated with adverse side effects on the central nervous system, especially with sleep disturbances. The objective was to analyse the influence of bicitegravir and dolutegravir on the sleep quality in HIV patients.

METHODS // An observational, cross-sectional study was carried out between December 2020 and January 2021 in HIV patients attended in a pharmacy care clinic. Demographic and adherence variables were collected. Sleep quality was measured using the *Pittsburgh questionnaire* or PSQI. We classified patients into two groups: patients with bicitegravir or dolutegravir in their treatment (study group) and the rest (control group). The influence of the variables collected on the PSQI result was analysed using the Chi-Square test for categorical variables and the student t-test or Mann-Whitney U test for continuous variables.

RESULTS // One hundred and nineteen patients were included. 64% in the study group and 67% in the control group suffered from sleep disorders according to the PSQI questionnaire (p=0.788). Neither were statistical differences found when the different components of sleep were analysed between the two groups.

CONCLUSIONS // A high percentage of patients, regardless of whether their treatment includes bicitegravir or dolutegravir, have problems with their sleep quality. We didn't find a correlation between sleep quality and treatment with bicitegravir or dolutegravir compared to the other treatments.

KEYWORDS // HIV; Dolutegravir; Bicitegravir; Adverse drug reactions; Quality of life.

INTRODUCCIÓN

LA APARICIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL combinado de alta efectividad (TAR) ha supuesto un punto de inflexión en la evolución de la enfermedad por VIH y prácticamente ha logrado equiparar la esperanza de vida a la de la población no infectada (1,2). Sin embargo, aunque ésta sea prácticamente igual, no lo es la calidad de vida (1). Numerosas razones se hallan detrás de este hecho. Algunas de ellas son naturales a la propia enfermedad, que crea un estado de inflamación crónica que aumenta la prevalencia de numerosas comorbilidades (3); otras son derivadas de la propia persona, ya que, en general, se trata de poblaciones con hábitos tóxicos más prevalentes como el consumo de alcohol o de tabaco (4); y, finalmente, otras se originan en los medicamentos empleados para el propio tratamiento del VIH. En este sentido, uno de los efectos adversos más clásicos del TAR son las alteraciones en la calidad del sueño (5). La mala calidad del sueño se asocia a problemas de concentración, depresión, alteraciones del estado de ánimo y a una menor adherencia al tratamiento, lo que conduce potencialmente a un mal control de la enfermedad (6).

Un nuevo grupo de fármacos, los inhibidores de la integrasa, se han posicionado de manera reciente en todas las *Guías Clínicas de VIH* como TAR de primera línea debido a su elevada eficacia. No obstante, dos de los fármacos integrantes en este grupo, bictegravir y dolutegravir, se han relacionado con alteraciones en el sistema nervioso central, principalmente en el sueño (7).

Con este escenario, el objetivo de este estudio fue analizar la influencia de bictegravir y dolutegravir en la calidad del sueño de las personas que viven con VIH (PVIH).

SUJETOS Y MÉTODOS

SE REALIZÓ UN ESTUDIO OBSERVACIONAL y transversal en el que se incluyeron PVIH a

las que se les dispensó medicación en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid, España), entre diciembre de 2020 y enero de 2021. La inclusión se realizó de manera consecutiva.

Se registraron las siguientes variables: fecha de nacimiento; sexo; nacionalidad; nivel de estudios; situación laboral; necesidad de soporte psicológico; consumo de drogas; tipo de tratamiento del VIH y año de inicio; tratamiento para insomnio. Se midió la adherencia al TAR empleando dos métodos; el Cuestionario Morisky Green y por registro de dispensaciones. Para Morisky Green se consideró adherente si contestaba correctamente las cuatro preguntas, y para el registro de dispensaciones se usó la fórmula siguiente:

$$\left[\frac{(\text{número de unidades dispensadas} - \text{número de unidades remanentes})}{(\text{número prescrito de unidades por día} \times \text{número de días entre las dos visitas})} \right] \times 100$$

Se consideró adherente a aquellos que durante un año tuviesen 95% o superior. Se consideró a la PVIH adherente si lo fue por ambos métodos. La calidad del sueño se analizó mediante el *Cuestionario de Pittsburgh* o PSQI. Se describieron los siete componentes de los que consta. Se consideró que el tratamiento no afectaba a la calidad del sueño de la PVIH si presentó una puntuación menor a 5 en el PSQI (8). En función de este resultado, se clasificó los participantes en dos grupos: mala calidad del sueño (puntuación igual o superior a 5) o buena calidad del sueño (menor de 5).

Se excluyeron aquellas personas que no aceptaron cumplimentar la encuesta, los inicios de tratamiento y los PVIH en tratamiento con efavirenz (cuyo efecto sobre la calidad del sueño es ya conocido). Se consideraron pérdidas para el cálculo del PSQI a las personas con VIH que no cumplimentaron todos los campos de la encuesta.

Las PVIH se clasificaron en dos grupos. Los del grupo estudio fueron PVIH con bictegravir o dolutegravir en su TAR. El grupo control fue el resto de PVIH. Se analizó la influencia de las variables recogidas sobre el resultado del PSQI mediante la prueba de chi cuadrado/*odds ratio* para variables categóricas y el de t de Student o U de Mann Whitney para variables continuas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

RESULTADOS

SE ENTREVISTÓ A 119 PVIH. NOVENTA Y cinco PVIH (79,8%) fueron varones. La mediana de la edad fue de 50,1 años (36,4-56,5). Ochenta y dos (68,9%) eran de nacionalidad española. Los TAR mayoritarios del grupo estudio fueron: Biktarvy® (N=43; 36,1%) y Dovato® (N=12; 10,1%). Del grupo control fueron Odefsey® (N=16; 13,4%) y Symtuza® (N=12; 10,1%). Treinta y seis PVIH (30,2%) llevaban recibiendo medicación entre uno y cinco años, veintisiete (23,5%) entre seis y diez años, veintidós (18,5%) entre once y veinte años y 34 (28,6%) más de veintiún años. Ochenta y seis PVIH (72,9%) no tomaban ninguna medicación para conciliar el sueño, catorce (11,9%) lo hacían de forma puntual y dieciocho (15,2%) de manera continua.

Se obtuvo la puntuación global de PSQI de 103 de los 119 PVIH incluidas en el estudio. El 64% fueron clasificadas como con mala calidad del sueño en el grupo estudio y el 67% en el grupo control (p=0,788). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se analizó la influencia de los grupos sobre los distintos componentes del sueño, como se observa en la **TABLA 1**.

La influencia de las variables analizadas sobre el PSQI fueron edad (p=0,106), sexo (p=0,118), consumo de drogas (p=0,620), tiempo con tratamiento antirretroviral (p=0,789), nacionalidad (p=0,225), nivel de estudios (p=0,536),

situación laboral (p=0,607), soporte psicológico (p=0,158), adherencia al tratamiento (p=0,613), tipo de tratamiento para el VIH (p=0,587) y tratamiento para el insomnio, la cual fue estadísticamente significativa y mostró que las PVIH que tomaban medicación para el insomnio presentaban peor calidad del sueño (p=0,020).

DISCUSIÓN

EN ESTE ESTUDIO SE ENCUENTRA QUE UN elevado porcentaje de PVIH, independientemente de su TAR, presentan una mala calidad del sueño. Esto coincide con los datos recogidos en una revisión que eleva este porcentaje hasta incluso el 70% (6). Cabe señalar que diversas cohortes indican que esta prevalencia es mayor en mujeres y se acentúa con la edad (7), lo cual es una limitación para nuestro estudio, ya que esta población estuvo claramente poco representada. Igualmente, como limitaciones, destacan aquellas inherentes al diseño transversal y observacional, principalmente aquellas derivadas de no poder establecer relaciones de causalidad. Recientemente, estudios farmacogenéticos han postulado que diversos polimorfismos podrían estar relacionados con este efecto adverso (9).

A pesar del tamaño muestral, creemos que nuestros datos son representativos de nuestra población, ya que es un motivo frecuente de consulta de nuestras PVIH, y, además, podemos demostrar que aquellos que toman medicación para el insomnio muestran peores datos de calidad del sueño. Con este porcentaje tan elevado de mala calidad del sueño, creemos prioritario implantar medidas para mejorar la higiene del sueño, así como profundizar en otras variables que puedan influir en la mala calidad de este. Se debe tener en cuenta que este efecto adverso puede conllevar pérdida de adherencia. En base a esto, recientemente se ha publicado un documento de consenso para mejorar la adherencia al TAR en PVIH desde las consultas de Farmacia (10).

Trastornos en la calidad del sueño asociados a los inhibidores de la integrasa en el tratamiento del VIH.


MANUEL VÉLEZ-DÍAZ-PALLARÉS et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
19/6/2023
e202306052

Tabla 1
Aspectos de la calidad del sueño según el PSQI.

Variables		% (n) Control	% (n) Intervención	<i>p</i>
Calidad subjetiva	Muy buena	11 (25%)	13 (18%)	0,815
	Bastante buena	22 (50%)	41 (58%)	
	Bastante mala	8 (18%)	13 (18%)	
	Muy mala	3 (7%)	4 (6%)	
Latencia	≤15 minutos	12 (26%)	15 (23%)	0,955
	16-30 minutos	14 (30%)	23 (35%)	
	31-60 minutos	9 (19%)	12 (18%)	
	>60 minutos	12 (26%)	16 (24%)	
Duración	>7 horas	16 (35%)	21 (30%)	0,937
	6-7 horas	17 (37%)	28 (40%)	
	5-6 horas	10 (22%)	15 (21%)	
	<5 horas	3 (7%)	6 (9%)	
Eficiencia habitual	≥85%	24 (56%)	41 (61%)	0,221
	75-84%	11 (26%)	15 (22%)	
	65-74%	4 (9%)	1 (1%)	
	<65%	4 (9%)	10 (15%)	
Perturbaciones	Ninguna en el último mes	1 (2%)	2 (3%)	0,809
	Con poca frecuencia	37 (77%)	51 (72%)	
	Con moderada frecuencia	10 (21%)	17 (24%)	
	Con alta frecuencia	0 (0%)	1 (1%)	
Uso de medicación hipnótica	Ninguna en el último mes	32 (67%)	56 (79%)	0,374
	<1 vez a la semana	3 (6%)	5 (7%)	
	1-2 veces a la semana	5 (10%)	4 (6%)	
	≥3 o más veces a la semana	8 (17%)	6 (8%)	
Disfunción diurna	Ninguna en el último mes	26 (54%)	36 (51%)	0,111
	Con poca frecuencia	10 (21%)	27 (38%)	
	Con moderada frecuencia	9 (19%)	6 (8%)	
	Con alta frecuencia	3 (6%)	2 (3%)	

Nota: Valor de *p* calculado para la puntuación total de los componentes del PSQI.

Como conclusión a nuestra investigación, no encontramos correlación entre bictegravir y dolutegravir con la calidad del sueño en las PVIH. Sin embargo, siguen haciendo falta estudios más amplios y que consideren explorar otras variables, para tener así datos más robustos que nos ayuden a encontrar un tratamiento dirigido a paliar la mala calidad del sueño referida por una gran parte de las PVIH. 

BIBLIOGRAFÍA



1. Portilla-Tamarit J, Reus S, Portilla I, Fuster Ruiz-de-Apodaca MJ, Portilla J. *Impact of Advanced HIV Disease on Quality of Life and Mortality in the Era of Combined Antiretroviral Treatment*. J Clin Med. 2021;10(4):716.
2. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP, Klein DB *et al*. *Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;73(1):39-46.
3. Bourgi K, Wanjalla C, Koethe JR. *Inflammation and Metabolic Complications in HIV*. Curr HIV/AIDS Rep. 2018;15(5):371-381.
4. Johnston PI, Wright SW, Orr M, Pearce FA, Stevens JW, Hubbard RB *et al*. *Worldwide relative smoking prevalence among people living with and without HIV: a systematic review and meta-analysis*. AIDS. 2021;35(6):957-970.
5. Dalwadi DA, Ozuna L, Harvey BH, Viljoen M, Schetz JA. *Adverse Neuropsychiatric Events and Recreational Use of Efavirenz and Other HIV-1 Antiretroviral Drugs*. Pharmacol Rev. 2018;70(3):684-711.
6. Taibi DM. *Sleep Disturbances in Persons Living with HIV*. J Assoc Nurses AIDS Care. 2013;24(1 Suppl):S72-85.
7. Hoffmann C, Llibre JM. *Neuropsychiatric Adverse Events with Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors*. AIDS Rev. 2019;21(1):4-10.
8. Bugueño M, Curihual C, Olivares P, Wallace J, López-Alegría F, Rivera-López G *et al*. *[Quality of sleep and academic performance in high school students]*. Rev Med Chil. 2017;145(9):1106-1114.
9. Murrell DE, Cluck DB, Moorman JP, Brown SD, Wang K-S, Duffourc MM *et al*. *HIV Integrase Inhibitor Pharmacogenetics: An Exploratory Study*. Clin Drug Investig. 2019;39(3):285-299.
10. Morillo-Verdugo R, Polo R, Knobel H. *[Consensus document on enhancing medication adherence in patients with the human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy]*. Farm Hosp. 2020;44(4):163-173.