

Adherencia al tratamiento antirretroviral e infección por el VIH

A Marco

Centro Penitenciario de Hombres de Barcelona

INTRODUCCIÓN

Se estima que realizan correcta y adecuadamente el tratamiento indicado sólo el 50% de los pacientes que presentan una enfermedad crónica¹. De forma general, suele utilizarse como dintel de cumplimiento la adecuada administración del 80% o más de las dosis prescritas. Sin embargo, Patterson et al² observaron que, en la infección por el VIH, existía una clara correlación entre el grado de cumplimiento terapéutico y la aparición de fracaso virológico (fig. I). Aunque no se sabe con certeza cuál es el grado de cumplimiento mínimo para que el tratamiento antirretroviral (TARV) resulte eficaz, parece precisarse un cumplimiento igual o superior al 95% para obtener una tasa de fracaso virológico de aproximadamente el 20% de los casos.

En la infección por el VIH la adherencia al tratamiento es especialmente relevante para el paciente, para la salud pública y para el sistema sanitario. El incumplimiento terapéutico puede generar la aparición de mutantes resistentes a los fármacos e incrementar la morbimortalidad, siendo un factor predictor inde-

pendiente de progresión a SIDA y muerte^{3, 4}. Además, aumenta la transmisión de cepas resistentes e incrementa el número de ingresos hospitalarios y la prescripción de terapias de rescate, generalmente de mayor coste económico. Aunque la mayoría de los estudios realizados en España cifran el grado de cumplimiento entre el 50-80%⁵⁻⁹, estos trabajos suelen caracterizarse por presentar un corto periodo de seguimiento, estimándose que la adherencia disminuye progresivamente a lo largo del tiempo. Así parece confirmarse de los datos aportados por estudios de amplias cohortes, como la serie GEEMA y la serie APROCO, con seguimientos de 12 meses y 3 años, que obtienen tasas de cumplimiento del 29%¹⁰ y 26%¹¹, respectivamente.

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TARV

Las causas de incumplimiento terapéutico parecen guardar relación con el individuo (trastornos psiquiátricos, adicción a drogas, etc.), con el tipo de enfermedad (estigmatización, temor al rechazo, etc.), con la combinación terapéutica (complejidad, aparición de efectos adversos, etc.) y con la relación de confianza y seguridad que genera para el paciente el equipo que le atiende y el sistema sanitario. Las estrategias para mejorar la adherencia pueden ser, por consiguiente, muy variadas y aplicables desde diferentes ámbitos de actuación. No obstante, en este capítulo nos centraremos exclusivamente en aquellas de carácter estrictamente farmacológico, que resumimos en la tabla I.

Uno de los elementos citados por los pacientes y que condicionan el cumplimiento del TARV son la aparición de efectos adversos o el temor a padecerlos¹². Se ha señalado que en casi la mitad de los enfermos tratados con antirretrovirales se identifica al menos una interacción potencial¹³ y en el 2002 se

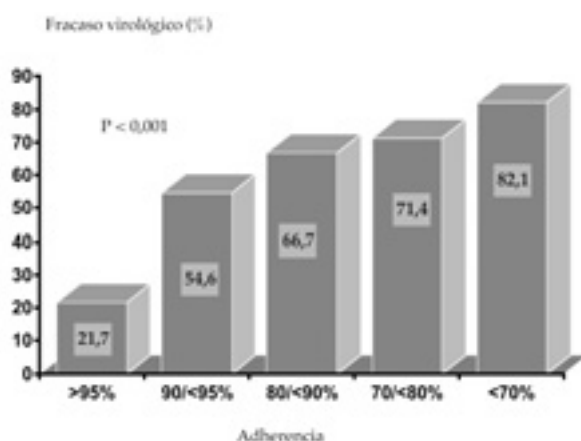


Fig. I. Adherencia al tratamiento antirretroviral y fracaso virológico.

-
- Reducir el número de fármacos
 - Reducir el número de pastillas
 - Reducir el número de dosis
 - Eliminar o, al menos, reducir la toxicidad
 - Evitar los requerimientos especiales para obtener eficacia óptima
 - Reducir la duración del tratamiento
-

Tabla I. Estrategias farmacológicas para mejorar la adherencia.

estimaba que hay 105 posibles interacciones por grupos de dos drogas entre los 15 fármacos comercializados¹⁴. Eliminar, o cuando menos reducir, la toxicidad de la actual terapia antirretroviral es una evidente necesidad, como deben eliminarse también los requerimientos especiales (ayunas, ingestas, refrigeración, etc.), necesarios para obtener una eficacia óptima con algunos fármacos.

El estudio PACTA¹², publicado en 2000, incluía una encuesta realizada a infectados por el VIH con objeto de saber qué desearían pudiera mejorarse en cuanto a su tratamiento. Las dos respuestas mayoritarias fueron que se prescribiesen “menos pastillas” y “menos tomas”. Bartlett J et al¹⁵ observaron, además, que el menor número de pastillas de la combinación se asociaba de forma significativa a la existencia de un porcentaje mayor de carga viral VIH plasmática indetectable a las 48 semanas de seguimiento, presumiblemente porque daba lugar a un mayor cumplimiento

terapéutico. Trabajos posteriores han confirmado estos datos al demostrar que la simplificación de la combinación no presenta peor eficacia terapéutica, pero sí una mayor adherencia^{16, 17} y mejor calidad de vida^{18, 19}. Los fármacos o combinaciones aprobados por la FDA y EMEA que pueden administrarse una vez al día comienzan a ser moderadamente numerosos. A éstos, podríamos añadir aquellos no aprobados todavía por las agencias del medicamento, pero de los que existen estudios que avalan o sugieren su posible uso. Actualmente existen, por tanto, varias combinaciones terapéuticas que permiten la administración de la medicación en una sola toma diaria (dosis QD), como puede observarse en la tabla II. Es de resaltar, que la administración QD, no obstante, presenta algunos inconvenientes. Así, habitualmente la C_{min} del TARV en QD es menor que la C_{min} del TARV en dos dosis diarias (dosis BID), aspecto que pudiera ocasionar problemas en situaciones de rescate que incluyan inhibidores de la proteasa. Además, las consecuencias de no tomar una dosis (olvidos) pudieran ser peores en QD que en BID si el fármaco tiene una vida media corta, como ocurre por ejemplo con el d4T, el indinavir o el saquinavir no potenciado. Frente a estos inconvenientes, pueden aportarse las siguientes ventajas: es más cómodo, se adapta mejor a las necesidades del paciente, genera mayor adherencia y permite plantearse, en algunos casos, la terapia directamente observada (TDO).

1. Aprobados por EMEA o FDA

Efavirenz (EFV)	n=1	Didanosina (ddI)	n=1
Tenofovir (TFV)	n=1	Lamivudina (3TC)	n=1
Estavudina ^{CLP} (d4T ^{CLP})	n=1	Amprenavir+Ritonavir	n=10

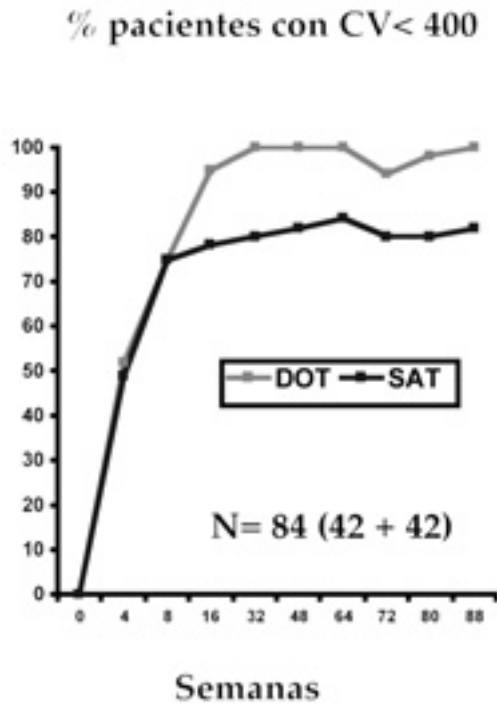
2. No aprobados pero con estudios que avalan o sugieren su posible uso

Nevirapina (NVP)	n=2	Abacavir (ABC)	n=2
Emtricitabina (FTC)	n=1	Atazanavir	n=2
IPs potenciados (Kaletra [®] ; RTV+SQV; SQV+ATZ...)	n= de 6 a 10)		

3. Combinaciones con experiencia clínica probada

ddI + 3TC + EFV
 ddI + FTC + EFV
 ddI + 3TC + NVP
 ddI + EFV + IDV + RTV
 3TC + ABC + APV + RTV
 ddI + 3TC + adefovir + EFV
 SQV + RTV + EFV

Tabla II. Fármacos y combinaciones que por sus características farmacocinéticas intrínsecas pueden administrarse QD.



- Pacientes naïve en prisión
- 3 ó 4 fármacos
- Conclusiones:
 - * Grupo DOT mejor que SAT en cuanto a < CV
 - * En el grupo DOT, peor respuesta con 4 fármacos
 - * Toxicidad más baja en el grupo DOT

* Fischl MA. CROI 2001. Abstract 528.

Fig. II. Directly Observed Therapy (DOT) VS Self-administered Therapy (SAT)*.

EL TARV Y LA TERAPIA DIRECTAMENTE OBSERVADA (TDO)

Muchos de los defensores de la administración del TARV mediante TDO suelen recordar los beneficios que la aplicación de esta terapia ha tenido en la reducción de la incidencia de la tuberculosis. Sin embargo, la comparación de estas dos infecciones es problemática, ya que presentan signos diferenciales básicos (tabla III). De hecho, la administración de TDO en la tuberculosis está recomendada por la OMS, pero no ocurre así en el caso de la infección por el VIH.

Hasta el momento, son poco numerosos los estudios TDO realizados con TARV, probablemente por la dificultad de llevarlos a cabo. Los escasamente realizados, algunos de ellos realizados con infectados de prisión²⁰⁻²³, incluyen muestras escasas y cortos seguimientos. Por ello, en las recomendaciones de la Johns Hopkins²⁴ se afirma que su eficacia, respecto a otras formas de administración del TARV, no está probada. Otros inconvenientes achacados al TARV en TDO son la necesidad de grandes recursos para su aplicación, su duración ilimitada en el caso de la infección por el VIH y su potencial carácter estigmatizador. A estas desventajas, podríamos añadir la derivada de un nuevo fenómeno, el llamado “impacto paradójico”. Kagay et al²⁵ en una reciente comunicación, y mediante una simulación a través de un modelo matemático, aportaban que los pacientes con DOT presentaban menos infecciones oportunistas y menor mortalidad, pero sorprendentemente presentaban un menor porcentaje de casos con carga viral inferior a 50 copias/mL y mayor media de mutantes resistentes, presumiblemente por lo que calificaban como “impacto paradójico”, al estar sometidos a un aumento de la presión selectiva de los fármacos utilizados.

De los estudios realizados con DOT en prisión, el de Fischl²³ es el más completo, ya que compara 2 ramas de pacientes *naïves* (una en régimen autoadministrado y otra en TDO), durante un tiempo de seguimiento prolongado (más de tres años). En este estudio, se obtuvo en el grupo de TDO mejor respuesta virológica y menor toxicidad (fig. II). Estos resultados sugieren que los TDO son intervenciones probablemente no sencillas, pero sí factibles en pri-

TBC

- El DOT reduce la incidencia de infección TBC
- La TBC es una enfermedad curable
- La duración del DOT es limitada
- La TBC puede tratarse mediante dosificación QD

VIH

- El DOT no reduce la incidencia de infección por el VIH
- La infección por el VIH no tiene tratamiento curativo
- La duración del DOT es ilimitada
- No siempre es tratable mediante dosificación QD

Tabla III. Aspectos diferenciales entre el DOT en la TBC y el DOT en el VIH.

sión, que pueden mejorar la adherencia al TARV y su eficacia. Si a estos condicionantes añadimos que hoy disponemos de pautas administradas una vez al día, la implantación de estos programas en las prisiones pudiera ser aconsejable, probablemente no con carácter general, pero sí en determinadas circunstancias o grupos de pacientes, como pueden ser las primeras 4-6 semanas de tratamiento, en estudios de investigación, en pacientes con metadona y con una única dosis de tratamiento antirretroviral, en pacientes que presentan comorbilidad psiquiátrica que puede dificultar el cumplimiento, o en cualquier otra situación que se estime beneficioso a criterio del equipo sanitario que atiende el caso²⁶.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Stephenson BJ, Rowe BH, Haynes RB, Macharia WM, Leon G. In this patient taking the treatment as prescribed? *JAMA* 1993; 269: 2779-81.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30.
- Vanhove GP, Schapiro JM, Winters MA, Merigan TC, Blaschke TF. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. *JAMA* 1996; 276: 1955-6.
- Maher K, Klimas N, Fletcher MA. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22: 358-63.
- López-Suárez A, Fernández-Gutiérrez del A, Pérez-Guzmán E, Girón JA. Adherence to the antiretroviral treatment in asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 685-6.
- Rodríguez-Rosado R, Jiménez-Nacher I, Soriano V, Antón P, González-Lahoz J. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 1112-3.
- Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1763-9.
- Knobel H, Carmona A, López JL, Gimeno JL, Saballs P, González A, et al. Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad: impacto de una intervención de asesoramiento individualizado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 78-81.
- Marco A, Gallego C, Lonca M, Pérez-Amigó P, Monfort A, Gramunt J, et al. Estudio multicéntrico penitenciario sobre adherencia a corto plazo de una pauta antirretroviral con Nelfinavir y/o Saquinavir. *Rev Esp Sanid Penit* 2002; 4: 4-9.
- Casado JL. Change in adherent level and outcome of HIV infection: the importance of the consistency of adherence to antiretroviral therapy. 42nd ICAAC, San Diego, september 2002 (abstract H-1707).
- Spire B. How Much Adherent is Required for Long Term Antiretroviral Success in Patients Started on Protease Inhibitor (PI)-Containing Regimens? 42nd ICAAC, San Diego, september 2002 (abstract H-1709).
- Anónimo. Resultados Preliminares del Programa PACTA (Programa de Apoyo al Cumplimiento Terapéutico Antirretroviral). Madrid: Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief y Laboratorios DuPont Pharma, 1999.
- Preston JM, Posternick M, Puray BD. Drug interactions in HIV patients initiated on protease inhibitor therapy. *AIDS* 1998; 12: 228-30.
- Rainey PM. HIV drug interactions: the good, the bad, and the other. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 26-31.
- Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29 Suppl 1: S2-10.
- Becker S, Rachlis A, Guill J. Successful Substitution of Protease Inhibitor with Efavirenz (EFV) in patients with Undetectable Viral Loads- A Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label Study (DMP 049). Chicago, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001.
- Clumeck N, Goebel F, Rozemaum W. Simplification with abacavir based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001; 15: 1517-26.
- Negredo E, Cruz L, Paredes R. Virological, immunological and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus in-

- fection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 504-10.
19. Ruiz L, Negro E, Domingo P. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 229-36.
 20. Babudieri S, D'Offizi GP, Carbonara S, Starnini G. Directly Observed Therapy to Treat HIV Infection in Prisoners. *JAMA* 2000; 284: 179-180.
 21. De Carolis L, Wainstein C. Directly Observed Antiretroviral Therapy in HIV Positive Inmates Women. 1^a IAS Conference and HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires 2001. [Abstract 428].
 22. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, Paar D, Gensler T, Graham NM et al. NZTA4007 Study Team. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 511-8.
 23. Fischl MA, Ribaud HJ, Collier AC, Erice A, Giuliano M, Dehlinger M et al. Adult AIDS Clinical Trials Group 388. Study Team. A randomized trial of 2 different 4-drug antiretroviral regimens versus a 3-drug regimen, in advanced human immunodeficiency virus disease. *J Infect Dis*. 2003; 188: 625-34.
 24. Lucas GM, Flexner CW, Moore RD. Directly administered antiretroviral therapy in the treatment of HIV infection: benefit or burden? *AIDS Patient Care STDS* 2002; 16: 527-35.
 25. Kagay CR, Bangsberg B. Modified Directly Observed Therapy and Adherence Case Management Improve HIV Clinical Outcomes Yet Fail to Prevent Drug Resistance. A Mathematical Model Based on Published Parameters. 42nd ICAAC, San Diego, september 2002 (abstract H-1708).
 26. Arroyo JM, García-Guerrero J, Marco A, Miró JM, Portilla J, Pulido F, Saíz de la Hoya P. Módulo: Actualización en el manejo de la infección por el VIH: indicaciones de tratamiento y arsenal terapéutico, interacciones, resistencias y control de cumplimiento. Madrid, SCM: Curso de Enfermería a Distancia. Adherencia, Calidad de Vida y Manejo del Paciente Infectado por el VIH, 2002.

CORRESPONDENCIA

R.E.S.P.

Carretera de Valencia, 38 bis, 2.º izda.
50410 Cuarte de Huerva (Zaragoza)