

La adherencia a los antirretrovirales: una tarea de todos

**Luis Guerra
Francisco Parras**

Secretaría del Plan
Nacional sobre
el SIDA
Madrid

Durante los últimos años hemos asistido a unos avances notables en el campo del tratamiento de la infección por VIH/sida, que han supuesto un incremento marcado de la supervivencia, una mejora de la calidad de vida de las personas con dicha infección y una disminución de las múltiples complicaciones que se asocian a la misma. En definitiva, la infección por VIH/sida se ha convertido en una enfermedad infecciosa crónica susceptible de tratamiento. Estos beneficios se han debido a la introducción de nuevos fármacos antirretrovirales, los cuales se emplean mediante terapias de combinación que poseen una notable potencia inhibitoria de la replicación viral, los denominados "tratamientos antirretrovirales de gran actividad" (TARGA)^{1,2}. Tales avances han ido ligados simultáneamente a un conocimiento detallado de la dinámica de replicación del VIH; en este sentido, el empleo en la práctica asistencial de la llamada "carga viral plasmática" –cantidad de virus presente en la sangre–, es un buen ejemplo de innovación analítica aplicada al objetivo de conocer en qué grado se consigue una supresión profunda y duradera de la replicación del VIH.

Al hablar del tratamiento de la infección por VIH, un componente imprescindible para ser tenido en cuenta es el de las "resistencias a los antirretrovirales", es decir, la capacidad del propio virus de ser menos susceptible a la acción de estos fármacos^{3,4}. La aparición de resistencias frente a los antimicrobianos es un fenómeno biológico bien conocido de la patología infecciosa del hombre, y el VIH no es una excepción a este fenómeno, ya que es un virus capaz de desarrollar resistencias frente a todos los antirretrovirales desarrollados hasta la actualidad, caracterizándose este virus, incluso, por una notable heterogeneidad genética cuando su población viral es sometida a los procesos evolutivos de mutación, competición y supervivencia de los genomas mejor

adaptados a cualquier presión selectiva, entre ellas, el empleo de los fármacos anti-VIH. Para que el fin aludido de conseguir una inhibición efectiva y mantenida de la replicación viral se consiga, es imprescindible un cumplimiento estricto del tratamiento^{5,6}. De esta forma introducimos un elemento clave de la aproximación integrada de la terapia actual frente al VIH, cuyos componentes conceptuales son cuatro: el uso de antirretrovirales en combinaciones de gran eficacia, la monitorización de la efectividad del tratamiento mediante el seguimiento de la carga viral, la minimización del riesgo de desarrollo de resistencias, y la potenciación de la adherencia a los fármacos.

La aplicación de los TARGA tiene obviamente sus limitaciones, pues en unos porcentajes variables, que oscilan ampliamente entre un 25% y un 40%, no logran la meta de la supresión de la replicación viral, definido esencialmente este fracaso del tratamiento por la presencia de carga viral detectable en la sangre. El fracaso terapéutico es un fenómeno complejo y multifactorial; muy brevemente, hay diversas variables asociadas al fracaso virológico o a una peor respuesta a la terapia anti-VIH, entre ellos la existencia de terapias anteriores subóptimas, desarrollo de resistencias, problemas farmacocinéticos, la cuantía de la carga viral al inicio del tratamiento, el estadio de la infección por VIH, la patogenicidad de la cepa infectante, y uno muy importante, que destacamos en este editorial, la adherencia al tratamiento³⁻⁷. La mala adherencia a los antirretrovirales tiene implicaciones a tres niveles, uno individual, ya que su presencia limita marcadamente los beneficios terapéuticos y favorece la aparición de resistencias en cada caso tratado, otro a nivel de la comunidad, ya que los virus resistentes pueden transmitirse por todas las vías de contagio de la infección, y finalmente, las implicaciones económicas, pues un empleo inadecuado de estos me-

Correspondencia:
Dr. Luis Guerra
Plan Nacional sobre el SIDA
c/Bravo Murillo, 4
28015 Madrid
E-mail:
lguerra@msc.es

dicamentos conlleva un gasto claramente ineficiente.

El término “cumplimiento” se ha utilizado tradicionalmente para referirnos a que un paciente toma correctamente la medicación, que sigue fielmente las indicaciones u “órdenes” terapéuticas. En la actualidad, y especialmente en el entorno asistencial de la infección por VIH, se está introduciendo el término “adherencia”, en el sentido de que éste implica un papel más activo del paciente, con una actitud positiva y un compromiso del mismo en la decisión de iniciar y mantener un tratamiento antirretroviral, en sus varios aspectos: la toma de la medicación con la frecuencia prescrita, a las dosis correctas y en una relación adecuada con las comidas^{8,9}. En la literatura médica está bastante bien analizado el problema de la adherencia terapéutica en diversas patologías que requieren terapias a largo plazo, tal como de hecho es, hoy en día, el tratamiento de la infección por VIH. Así se conocen los porcentajes de cumplimentación de los tratamientos hipotensores, antituberculosos, hipolipemiantes, etc., y de la misma manera se está estudiando e investigando, de forma bastante exhaustiva, este tema en relación con los medicamentos anti-VIH.

Los factores que influyen en la adherencia a los antirretrovirales -y a los medicamentos, en general- son múltiples, y esquemáticamente se dividen en los siguientes^{5,8-10}:

1. Los relacionados con el individuo infectado por el VIH, tales como sus características de edad, sexo, formación y nivel cultural, entorno familiar y social (apoyo de parientes o allegados), destacando las actitudes y valores del paciente en relación con la propia infección por VIH.
2. Los debidos a la enfermedad en sí misma, tales como su historia natural y su pronóstico.
3. Los propios del tratamiento antirretroviral: el número de fármacos empleados en cada caso, sus posologías y efectos adversos, la interferencia de la toma de la medicación con los hábitos diarios de cada individuo, etc.
4. Los relacionados con el equipo asistencial, destacando las peculiaridades de los médicos (motivación, empatía, conocimiento, experiencia, etc.), y el papel de la enfermería y de los farmacéuticos que participan o pueden ser partícipes del proceso asistencial.

Hay algunos aspectos claves que merecen la pena comentar, aunque sea brevemente, en relación con la adherencia a los antirretrovirales, ya que son elementos conceptuales a destacar sobre el conocimiento de este tema:

1. Los sistemas de evaluación de la adherencia son bastantes incompletos y es preciso que haya una buena investigación sobre los métodos indirectos y los directos así como de elaboración y validación de cuestionarios que sean sencillos y rigurosos^{5,8,11,12}.
2. Está relativamente bien establecido la asociación entre el grado de adherencia y la cuantía del beneficio terapéutico objetivado por la carga viral, o dicho de otra manera, la mayor o menor adherencia constituye un buen predictor de mejor o peor respuesta, un dato obtenido en ensayos clínicos y en estudios de cohortes, aunque la información sobre el beneficio expresado mediante variables clínicas es mínimo¹³⁻¹⁶.
3. El grado de adherencia a los antirretrovirales es bastante variado según se observa en la literatura -un hecho también influido por la diversidad comentada de los sistemas de análisis de la adherencia- y corroborado por diversos estudios españoles¹⁷⁻²⁰. Precisamente esta limitación metodológica ha dificultado el establecer un “umbral” o nivel mínimo de adherencia para conseguir un buen control virológico; sin embargo, si parece claro que se debe ser muy exigente en el cumplimiento del tratamiento para asegurar una carga viral indetectable de forma duradera^{16,21}.
4. Hay intervenciones efectivas que potencian la adherencia, es decir, es posible intervenir y optimizar el beneficio clínico, virológico e inmunológico propio de la terapia anti-VIH, y ello va ligado a la identificación de algunas de las variables que pueden asociarse con una mala adherencia^{5,8,21-24}.

Hay toda una serie de intervenciones para mejorar la adherencia, entre ellas las medidas propias del encuentro médico-paciente, en relación con la prescripción de los antirretrovirales (información detallada, consejo personalizado, estímulo del compromiso de cada paciente, adaptación de unos tratamientos complejos a la vida cotidiana de cada caso, accesibilidad para la atención y

consultas de dudas y efectos adversos, empleo de hojas de seguimiento del tratamiento y de folletos sencillos con dibujos de los medicamentos, uso de pastilleros, revisión sistemática de la adherencia en cada consulta de seguimiento, etc.), con la participación potenciadora de otros profesionales sanitarios en relación con la dispensación y soporte continuado (equipo de enfermería, farmacéuticos hospitalarios, psicólogos si hay trastornos concomitantes, etc). Hay otras estrategias pertenecientes al entorno familiar y social del paciente (participación de sus familiares y allegados para asegurar un seguimiento correcto, resolución de problemas laborales, apoyo social, etc.) y a las peculiaridades personales de cada caso (drogodependencia, motivación para seguir un tratamiento, etc.). En un estudio español, denominado "Pacta" (programa de apoyo al cumplimiento del tratamiento), realizado mediante encuestas a pacientes y a médicos, se ha observado que tanto unos como otros consideraban que la medida más importante era facilitar al máximo las pautas posológicas, una tarea que debiera ser prioritaria para la industria farmacéutica de los antirretrovirales²⁵. Sólo a modo ilustrativo de algunas iniciativas españolas sobre este asunto, obviamente no exhaustivo, podemos comentar algunas estrategias facilitadoras y educativas como son un video realizado por el Plan de Prevención y Control del Sida del País Vasco, unos Prospectos Comprensibles ("Procom") elaborados por la Fundación para la Formación e Información sobre Tratamiento en el VIH/sida (FIT), los folletos editados por organizaciones no gubernamentales (por ejemplo, por FASE), los impresos ilustrados por parte de muchos servicios de farmacia hospitalaria para el seguimiento de la medicación, una agenda para los pacientes (con diverso material educativo) elaborada por el Plan del Sida de la Comunidad Valenciana, o un manual (también para los pacientes) elaborado en el hospital Ramón y Cajal.

El reconocimiento de que la adherencia al tratamiento antirretroviral es un aspecto capital de la práctica clínica llevó a la Secretaría del PNS a la constitución en 1998 de un grupo de trabajo que revisase el tema y estableciese una serie de recomendaciones para evaluar y mejorar la adherencia a esta terapia, que supuso en ese mismo año un gasto para el Estado de unos 36.000 millones de pesetas. Este grupo de expertos confluyó con otros asesores de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y del Grupo de Estudio de Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infec-

ciosas y Microbiología Clínica, y en abril de 1999 se publicó un documento conjunto denominado "Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral", que se editó por diversas vías (revistas y páginas web)^{8,26,27}. En este documento se ha revisado con detalle la serie de factores que influyen sobre la adherencia, sus sistemas de evaluación, etc.. Paralelamente la SPNS, en colaboración con el Insalud, y con el apoyo de las dos sociedades científicas citadas y de la Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida, ha publicado unos carteles y folletos que con el título de "*Hazlo bien, si estás con un tratamiento frente al VIH, tienes mucho que ganar*", que constituyen un material divulgativo de educación, de apoyo para la labor de los profesionales sanitarios, para los propios pacientes, para las ONG y las instituciones sanitarias. La SPNS no estima que el reto de la adherencia deba circunscribirse a los antirretrovirales, pues otros fármacos, como los antituberculosos, deben considerarse desde la misma perspectiva, y en este sentido han de potenciarse los programas de tratamiento supervisados en muchos pacientes coinfectados por el VIH y *M. tuberculosis*²⁸. Pero la adherencia no es sólo un tema ligado a los medicamentos, sino que debe ampliarse conceptualmente a las medidas preventivas, sea la vacuna frente al virus de la hepatitis B o la prevención de la propia infección por VIH, por ejemplo, la adherencia al condón en las relaciones sexuales de riesgo, y como tal hay que abordarlo sistemáticamente en las consultas²⁹.

La SPNS también considera que la adherencia terapéutica constituye un apartado importante de la investigación clínica sobre la infección por VIH/sida. Por ello, y en el contexto de las actividades de la Fundación para la Investigación y la Prevención del Sida en España (FIPSE), se ha priorizado dicho tema. Esta fundación está financiando cuatro proyectos aprobados en la convocatoria de 1999 que, considerados en conjunto, esperamos aporten una valiosa información científica en cuanto la evaluación de métodos indirectos y directos sobre adherencia a los antirretrovirales, la elaboración y validación de cuestionarios, y sobre el impacto de las diversas intervenciones que la potencien.

Hoy por hoy, el hecho de comenzar un tratamiento antirretroviral implica un compromiso indefinido de su realización³⁰. Existen, por ello, múltiples retos relacionados con la adherencia terapéutica, los cuales pueden, esquemáticamente, agruparse en dos

apartados, unos están ligados a la identificación de los factores predictores de adherencia y a los sistemas de evaluación de la misma, y otros se refieren a las múltiples estrategias de intervención que pueden potenciarla. Frente a un problema multifactorial no hay soluciones simplistas. Todos debemos implicarnos en su abordaje ya que todos tenemos tareas pendientes: los propios pacientes y la comunidad a través de las ONG, los médicos, ATS y farmacéuticos que participan en el proceso asistencial y sus sociedades científicas, los laboratorios de la industria farmacéutica que investigan y comercializan los fármacos anti-VIH, y las administraciones sanitarias. El esfuerzo sinérgico de todos los agentes implicados facilitará que el beneficio potencial de los actuales antirretrovirales sea el máximo posible para los pacientes con infección por VIH.

Bibliografía

- Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento Antirretroviral (4ª edición). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
- Carpenter CJ, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antirretroviral Therapy in Adults. Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2000; 283:381-390.
- Domingo Solans E, López Galíndez D, Guerra Romero L y Grupo de Trabajo de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Resistencia a los fármacos antirretrovirales. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
- Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, et al. Antirretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults. *JAMA*. 1998; 279:1984-1991.
- Williams A, Friedland G. Adherence, compliance, and HAART. *AIDS Clin Care* 1997;9:51-58.
- Altice FL, Friedland GH. The era of adherence to HIV therapy. *Ann Intern Med*. 1998;129:503-505.
- Markowitz M. Resistance, fitness, adherence, and potency. Mapping the paths to virologic failure. *JAMA*. 2000;283:250-251.
- Knobel H, Codina C, Guerra L y Grupo de Trabajo de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo de Estudio de Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Recomendaciones para mejorar la adherencia a los antirretrovirales. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. Abril 1999.
- Dobkin JF. You say "adherence", I say "compliance". *Infect Med* 1998;15: 11, 65.
- Chesney MA. New antiretroviral therapies: adherence challenges and strategies. *HIV Newslines* 1998;3:65-66.
- Ickovics JR, Meisler AW. Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care. *J Clin Epidemiol* 1997;50:385-91.
- Hecht FM. Measuring HIV treatment adherence in clinical practice. *AIDS Clin Care* 1998;10:57-59.
- Fatkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997; 11: F113-F116.
- Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 1998;279:930-937.
- Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P et al. CD4-cell count in HIV-1 infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Lancet*. 1998; 351:723-724.
- Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C, et al. How much adherence is enough?. A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEMSCaps. (Abstract 92). En 6 th. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
- Bachiller P, Rodríguez-Arrando F, Liceaga G, et al. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. (Abstract). In 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998.
- Rodríguez-Rosado R, Jiménez-Nacher I, Soriano V, et al. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *AIDS* 1998;12:1112-1113.
- López -Suárez A, Fernández -Gutiérrez del Álamo, Pérez Guzmán E et al. Adherence to the antiretroviral treatment in asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS* 1998;12:685-686.
- Knobel H, Carmona A, Grau S, et al. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1953.
- Knobel H, Carmona A, Lopez JL et al. Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad: impacto de una intervención de asesoramiento individualizado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;1:78-81.
- Tuldrá A, Ferrer MJ, Fumaz C al. Monitoring adherence to HIV-therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:1376-1377.
- Tuldrá A, Ferrer MJ, Rodríguez C. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): elements for intervention and research. *AIDS Cyber J* 1998;1(2):232-237.

24. Haynes RB, McKibbin KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet*. 1996;348:383-6.
25. Knobel H, Miró JM, Rubio R *et al*. Compliance with antiretroviral therapy. The physician's perspective. The patient's perspective. En 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection (abstracts 511 & 857). Lisbon, 1999.
26. Codina C, Knobel H, Miró JM *et al*. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp* 1999; 23:215-229.
27. Codina C, Knobel H, Miró JM *et al*. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* (en prensa)
28. Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida. Control de la tuberculosis en relación con la epidemia de infección por VIH/Sida. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1999.
29. Agud Aparicio JM, Urzelay Iñurritegi A, Guerra Romero L y Grupo de Trabajo de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Prevención de la infección por VIH en el marco asistencial. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1999.
30. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA *et al*. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2000; 283:381-390.

**Escola Universitària d'Infermeria
Santa Madrona**

de la Fundació «La Caixa»

(Inscrita en la Universidad de Barcelona)

**Postgrado: Enfermería y VIH/SIDA: una
visión global y humanista**

**Reconocido por la Universidad de Barcelona - División IV
(Departamento de Salud Pública)**

Características del Curso

- 5a. edición
- Específico para diplomados en Enfermería
- Curso modular de 23 créditos
- 176 horas lectivas
- Fechas: del 29 de noviembre de 2000 al 3 de mayo de 2001
- Número de plazas limitadas (35)
- Precio del curso: 120.000 PTA
- Prevista una convocatoria de becas

Preinscripción

Del 18 al 30 de septiembre, de 9 a 13 h.

Información

Escola Universitària d'Infermeria Santa Madrona
Calle del Escorial, 177
08024 Barcelona
Teléfono 93-285 07 62.
Fax 93-213 09 04