

Análisis de las causas de suspensión del régimen antirretroviral simplificado abacavir, lamivudina y zidovudina

R. Morillo Verdugo, L. Abdel-Kader Martín, E. Márquez Saavedra, I. Martínez Alonso, S. Artacho Criado, C. Almeida González¹, M. Miguel del Corral

Servicio de Farmacia. ¹Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

Resumen

Objetivo: Identificar y analizar las causas más frecuentes de discontinuación de la terapia antirretroviral que incluye la co-formulación: abacavir, lamivudina y zidovudina (ABC-3TC-AZT).

Método: Estudio retrospectivo observacional de los pacientes en tratamiento antirretroviral con ABC-3TC-AZT, atendidos en la unidad de pacientes externos del servicio de farmacia durante el periodo comprendido entre febrero de 2002 y junio de 2004. Se analizó la causa de discontinuación en aquellos pacientes que no siguieron con esta terapia. Se evaluó la adherencia mediante los registros informáticos de dispensación. Se diseñó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para identificar factores predictivos de discontinuación.

Resultados: Un total de 114 pacientes (85 hombres, 74,6%) fueron tratados con esta terapia. Un 25,4% era *naïve*. El 34,2% (39/114) de los pacientes discontinuó el tratamiento. Entre ellos, el 44,8% (13/29) de los sujetos *naïve*. En el 92,3% del total de casos esto ocurrió antes de alcanzar las 48 semanas en tratamiento. Las causas de discontinuación fueron: reacciones adversas (46,1%), abandono voluntario (33,3%), decisión clínica (15,4%) y otros motivos (5,1%). Posible reacción de hipersensibilidad a ABC fue descrita en 9 pacientes. Se relacionó tener carga viral detectable al inicio del tratamiento, ser *ex-ADVP*, y paciente *naïve*, con mayor probabilidad de discontinuación ($p < 0,05$).

Conclusiones: Se encontró un alto porcentaje de discontinuación debido a efectos adversos y abandono voluntario, princi-

palmente al inicio del tratamiento. Es necesario identificar a aquellos pacientes a los cuales este esquema les puede aportar un beneficio terapéutico, especialmente los sujetos *naïve*, y realizar intervenciones para mejorar la adherencia y optimizar así los parámetros de recuperación.

Palabras clave: Abacavir. Lamivudina. Zidovudina. Discontinuación. *Naïve*. Adherencia.

Summary

Objective: To identify and analyze the most common causes for the discontinuation of antiretroviral therapy, including the co-formulation of abacavir, lamivudine and zidovudine (ABC-3TC-AZT).

Method: An observational, retrospective study was carried out on patients receiving antiretroviral therapy with ABC-3TC-AZT seen in the Pharmacy Department's outpatient unit from February 2002 through June 2004. The causes for discontinuation among patients withdrawing from this therapy were analyzed. Adherence was assessed using computerized dispensation records. A Kaplan-Meier survival analysis was designed in order to identify factors predictive of discontinuation.

Results: In all, 114 patients (85 males, 74.6%) received this therapy – 25.4% of them were *naïve* patients – and 34.2% (39/114) withdrew from this regimen, amongst them 44.8% (13/29) of *naïve* subjects. In 92.3% of cases this happened before treatment week 48. Discontinuation causes included: adverse reactions (46.1%), voluntary discontinuation (33.3%), clinical decision (15.4%), and other reasons (5.1%). A possible hypersensitivity reaction to ABC was reported for 9 patients. A greater likelihood of discontinuation was associated with detectable viral load at therapy onset, *ex-parenteral drug abuser* status, and *naïve* status ($p < 0.05$).

Conclusions: A high percentage of discontinuations due to adverse events and voluntary withdrawal was found, particularly early during treatment. Patients who may therapeutically benefit from this regimen, particularly *naïve* subjects, should be identified, and interventions to improve adherence and optimize recovery parameters should be implemented.

Key words: Abacavir. Lamivudine. Zidovudine. Discontinuation. *Naïve*. Adherence.

Morillo Verdugo R, Abdel-Kader Martín L, Márquez Saavedra E, Martínez Alonso I, Artacho Criado S, Almeida González C, Miguel del Corral M. Análisis de las causas de suspensión del régimen antirretroviral simplificado abacavir, lamivudina y zidovudina. *Farm Hosp* 2005; 29: 164-170.

Trabajo presentado parcialmente como póster en el XLIX Congreso Nacional de la SEFH, celebrado en Huelva en octubre de 2004.

Recibido: 21-09-2004
Aceptado: 01-04-2005

Correspondencia: Ramón Morillo Verdugo. C/ Federico García Lorca, 13. 11160 Barbate. Cádiz. e-mail: rmorillov26@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antirretroviral que incluye al menos tres fármacos (TARGA) es el de elección para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁻³. La capacidad del paciente para efectuar una adherencia adecuada del régimen terapéutico es fundamental para que el tratamiento sea satisfactorio, alcanzando los objetivos primarios de supresión máxima y prolongada de la carga viral (CV), el restablecimiento o conservación de la función inmunológica y la mejoría de la calidad de vida⁴⁻⁶. La adopción de estrategias terapéuticas que combinan la efectividad de los fármacos antirretrovirales y la implicación del paciente, ha conseguido un importante aumento de la supervivencia, además de disminuir los ingresos hospitalarios y los costes asociados^{7,8}. Pese a ello, es necesario simplificar, hasta el grado posible, el TARGA, mediante una disminución del número de comprimidos y la frecuencia de administración. Además, se deben reducir al máximo las interacciones farmacológicas y los posibles efectos secundarios. Las numerosas opciones terapéuticas eficaces en el tratamiento del VIH y la mejor adherencia conseguida con una menor frecuencia de dosificación, apuntan a que las pautas de dosificación dos veces al día son idóneas en la mayoría de las circunstancias². En este sentido, una de las últimas aportaciones a la terapéutica antirretroviral ha sido la co-formulación en un mismo comprimido de tres principios activos de la misma familia de fármacos antirretrovirales, de los que se dispone de bastante experiencia clínica, abacavir, lamivudina y zidovudina (ABC-3TC-AZT), para su dosificación dos veces al día.

Aunque los resultados de los ensayos clínicos sugieren que un porcentaje superior al 90% de los que inician un TARGA puede alcanzar CV indetectable, resultados de estudios observacionales sugieren una más baja proporción de individuos que alcanzan esta situación⁹.

D'arminio y cols.¹⁰ describieron las causas para la modificación de cualquier tipo de TARGA, sin embargo este estudio se realizó previamente a la disponibilidad del régimen simplificado y en una población apenas tratada con tres inhibidores de la transcriptasa inversa (1%).

Por tanto, pese a la incorporación de esta co-formulación a la práctica clínica, la elección de fármacos antirretrovirales es todavía limitada y la modificación del tratamiento puede disminuir las opciones terapéuticas futuras. Basándonos en estas consideraciones, el objetivo de este estudio es identificar y analizar cuáles son las causas más frecuentes de no seguimiento con el régimen simplificado con ABC-3TC-AZT de los pacientes en tratamiento antirretroviral de nuestro hospital.

MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo de los pacientes con indicación de tratamiento antirretroviral a los que se les prescribió el régimen simplificado con ABC-3TC-

AZT en el periodo comprendido entre febrero de 2002 y junio de 2004, en un hospital general de segundo nivel. La selección se llevó a cabo a partir de la base de datos de pacientes externos del servicio de farmacia, al cual acudieron mensualmente para la dispensación de su medicación. De ella se tomó la información necesaria para cada paciente referida a su tratamiento: esquema terapéutico previo, adherencia al tratamiento anterior, fecha de inicio del régimen simplificado, fecha de finalización o de cierre del estudio (según procedía) y adherencia al mismo.

Las causas de discontinuación se clasificaron en cuatro categorías: a) intolerancia al fármaco (toxicidad basada en datos de laboratorio, intolerancia gastrointestinal, hipersensibilidad y otros efectos adversos); b) por decisiones clínicas (asociadas con pobre respuesta al tratamiento: fracaso virológico o baja adherencia); c) abandono voluntario; y d) otras causas. Cada paciente fue únicamente incluido en una de las causas de finalización.

Se calculó la adherencia con el fin de determinar alguna relación con las causas de discontinuación de este tratamiento. Para ello, se utilizaron los registros informáticos de dispensación a través del indicador ADHmid (adherencia multiintervalo de dispensación = número de días de medicación dispensada/número total de días observados). Se comparó, en aquellos individuos *pre-tratados*, el ADHmid calculado para los seis meses anteriores al cambio de tratamiento frente al mismo indicador para los seis meses posteriores al inicio de la terapia con ABC-3TC-AZT, para evaluar cambios en la adherencia. Se consideró paciente cumplidor si $ADHmid > 95\%$ ^{1,2,6}. Para completar la información necesaria para realizar el estudio, se tuvo acceso a la base de datos de la unidad de gestión clínica de enfermedades infecciosas del hospital, de la que se obtuvieron las principales variables sociodemográficas y clínicas del paciente: edad, factor de riesgo, estadio VIH, esquemas antirretrovirales previos, CVP y linfocitos CD4, (extraídos de los análisis que trimestralmente se les realizó en nuestro hospital a todos los pacientes VIH), aparición de efectos adversos durante el tratamiento y motivo de la prescripción del régimen simplificado. Se evaluó el incremento de CD4 para los pacientes que alcanzaron las 12 semanas en tratamiento. Así mismo, se determinó el porcentaje de sujetos que alcanzó éxito virológico (EV) a lo largo del estudio, definido como mantenimiento de CVP indetectable o descenso de 1 log en VIH-ARN cop/mL a las 12 semanas tras el inicio de la terapia con el régimen simplificado¹.

Las variables continuas recogidas se han descrito a través de la media [\pm desviación estándar (DE)] o la mediana [rango intercuartílico (IQR)] y las categóricas como porcentajes. Las diferencias entre grupos de variables categóricas se han analizado mediante el test de χ^2 . La probabilidad de discontinuación del tratamiento fue calculada desde el inicio de la terapia hasta la fecha de discontinuación de la terapia o la fecha de cierre del estudio. Se consideró que un paciente discontinuó la terapia cuando se produjo un cambio de tratamiento, no acudió a sus revisiones clínicas en dos ocasiones consecutivas o no se

le realizó la dispensación de la medicación en el servicio de farmacia durante un periodo superior a tres meses. La probabilidad de discontinuación fue analizada mediante el estadístico Kaplan-Meier y la comparación entre grupos se hizo a través del estadístico log rank.

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS v. 11,5.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 114 pacientes. Las características sociodemográficas de la población estudiada se muestran en la tabla I.

Tabla I. Características sociodemográficas de los pacientes

Edad	
media (± DE)	40 años (± 4)
Sexo	
Hombres	85 (74,6%)
Factor de riesgo	
Ex-ADVP	54 (47,4%)
Sexual	15 (13,1%)
Otros/desconocido	45 (39,5%)
Estadio VIH	
A	43 (37,7%)
B	22 (19,3%)
C	35 (30,7%)
No disponible	14 (12,3%)

La mediana de tiempo en tratamiento con el régimen simplificado para los pacientes del estudio fue de 21 meses (IQR: 16-25 meses). Ninguno de los pacientes a los que se les prescribió el régimen simplificado por fallo virológico al tratamiento previo tenía CVP basal superior a 100.000 cop/mL.

Tabla II. Características de la terapia antirretroviral anterior y motivos de prescripción del régimen simplificado

Terapia antirretroviral previa	Pacientes(%)
Tratamiento previo	
Naïve	29 (25,4%)
2 INTI + 1 IP	50 (43,8%)
3 INTI	5 (4,3%)
Otros	30 (26,3%)
Cumplimiento previo	
Cumplidor	64 (56,1%)
No cumplidor	21 (18,4%)
No aplicable (naïve)	29 (25,4%)
Motivo prescripción 3TC/AZI/ABC	
Control efectos adversos	35 (30,8%)
Simplificación del régimen	39 (34,2%)
Control virológico	31 (27,2%)
Otros	9 (7,9%)

Los sujetos del estudio (Tabla II) procedían mayoritariamente (43,8%) de regímenes que incluían 2 inhibidores de la transcriptasa inversa + 1 inhibidor de la proteasa (2 INTI + 1IP), siendo la combinación formada por 3TC, AZT y nelfinavir la más prescrita (56,0%). En este grupo de pacientes la causa principal del cambio fue la simplificación del tratamiento. Por otra parte, ningún paciente presentaba anteriormente la co-formulación 3TC/AZT en su régimen terapéutico al no estar incluida dicha presentación en la guía farmacoterapéutica del hospital. En el grupo denominado "otros" se incluyeron 8 combinaciones posibles, de ellas, el 74,2% contenía efavirenz; para estos pacientes el motivo principal para la prescripción del régimen simplificado fue la aparición de anomalías metabólicas (aumento de triglicéridos y/o colesterol).

De los 114 pacientes a los que se les prescribió ABC-3TC-AZT durante el periodo de estudio, el 34,2% no continuó la terapia. Las causas se detallan en la figura 1.

La principal causa de cambio en el tratamiento en este estudio fue la aparición de efectos adversos (46,1%).

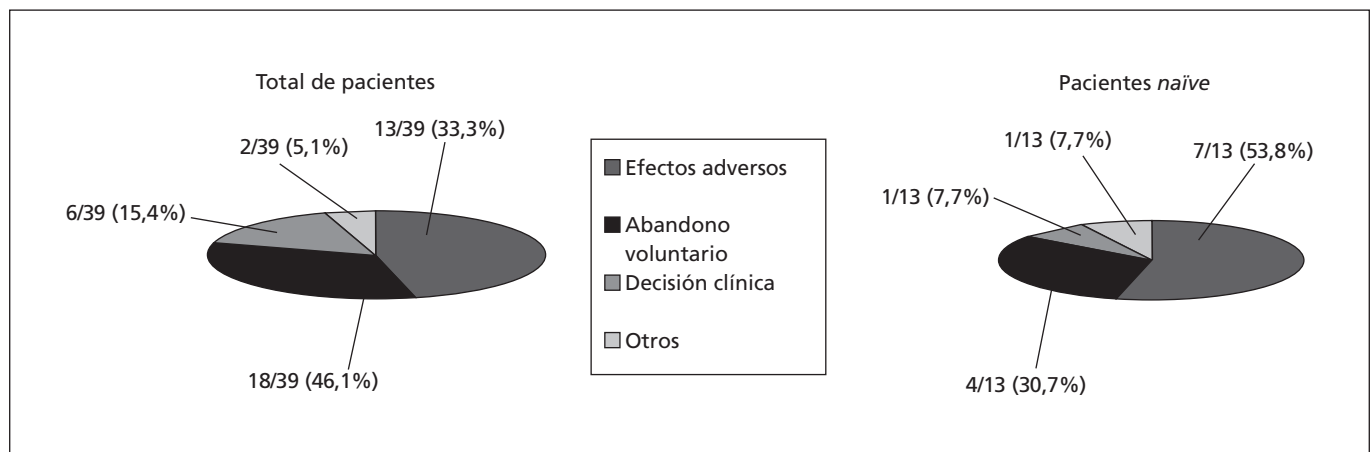


Fig. 1.- Causas de discontinuación con el régimen simplificado.

Nueve pacientes (7,9%) presentaron síntomas de hipersensibilidad a ABC. En ninguna de las ocasiones se comprometió la vida del paciente ni se requirió hospitalización. En todos los casos la terapia con ABC-3TC-AZT fue retirada y los pacientes evolucionaron favorablemente. El resto de los efectos adversos fueron de carácter leve (náuseas, vómitos, dolor de cabeza, diarrea, etc.), todos ellos ya descritos en la bibliografía^{11,12}.

Un 33,3% (13/39) de los individuos abandonaron la terapia con ABC-3TC-AZT, ocurriendo este hecho en el primer semestre del tratamiento para ocho de ellos, y en un periodo de tratamiento superior para el resto de pacientes.

La decisión clínica fue el tercer motivo de cambio de tratamiento (15,4%). Uno de estos casos se debió a baja adherencia, mientras que los cinco restantes fueron por fracaso virológico (cuatro de ellos documentados con test de resistencias). La mediana de tiempo hasta la aparición de resistencias fue de cinco meses (IQR: 2-7). Dicha circunstancia no comprometió la respuesta a regímenes posteriores, ya que todos los pacientes fueron controlados con otros esquemas terapéuticos.

La dos causas de discontinuación consideradas en el apartado de "otros" se debieron a un ajuste del tratamiento al estilo de vida del paciente.

No se encontraron diferencias significativas en los motivos de discontinuación entre individuos *naïve* y pretratados. El 92,3% de los pacientes que discontinuaron el tratamiento lo hizo antes de alcanzar las 48 semanas tras el inicio del régimen simplificado. El 94,6% de los pacientes que continuaban en tratamiento al finalizar el estudio había estado más de 48 semanas en tratamiento con ABC-3TC-AZT.

La mediana de tiempo para el no seguimiento fue: dos meses (IQR: 1-3) para los pacientes que presentaron efectos adversos, ocho meses (IQR: 6-10) para aquellos cuya decisión de no continuar fue tomada por el clínico y tres meses (IQR: 2-6) para los que abandonaron voluntariamente el tratamiento o tuvieron otras causas de discontinuación.

Un total de 61 pacientes estuvieron en tratamiento antirretroviral el tiempo necesario para valorar cambios en el cumplimiento terapéutico tras la modificación de la terapia. El 43,8% de los pacientes previamente no-cumplidores pasó a considerarse cumplidores tras el cambio de terapia, mientras que el 13,9% de los cumplidores con el esquema anterior pasaron a ser no-cumplidores posteriormente ($p > 0,05$). El grupo de pacientes *naïve* alcanzó un porcentaje de sujetos considerados cumplidores a los seis meses en tratamiento mayor que el grupo de los pretratados 82,2 vs 74,6% ($p > 0,05$).

Se evaluó la eficacia clínica a las 12 semanas de tratamiento, alcanzando el 80,9% el EV, con una mediana de incremento de CD4 de 57 cel/mL. De los pacientes que estaban en fracaso virológico con su anterior tratamiento, el 20,0% alcanzó EV, mientras que el 90,1% de los que partían con EV lo mantuvo. Por otro lado, el 71,4% de los pacientes *naïve* logró EV.

Tabla III. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier para identificar factores predictivos de discontinuación de la terapia

Variable	N	Evento	% Continua tratamiento	p
Supervivencia	114	72	63,1	
Sexo				0,6514
Hombre	85	32	62,3	
Mujer	29	10	65,5	
Edad				0,5714
< 40 años	65	25	61,5	
> 40 años	49	17	65,3	
Estadio (*)				0,4730
A	43	15	65,1	
B	22	5	77,2	
C	35	11	68,5	
Factor de riesgo*				0,0351
ADVP	54	24	55,6	
Sexo	15	1	93,3	
Adherencia anterior*				0,4672
Cumple	64	21	67,2	
No cumple	21	5	76,2	
Adherencia actual*				0,2426
Cumple	76	20	73,6	
No cumple	27	11	59,3	
CD4 (*, †)				0,808
> 200	87	28	67,8	
< 200	14	4	71,4	
CV (*, †)				0,001
Indetectable	87	25	71,3	
Detectable	24	16	33,3	
Tratamientos previos				0,0108
Naïve	29	13	44,8	
Un tratamiento	11	6	45,4	
Dos tratamientos	68	19	72,1	
Tres o más tratamientos	6	1	83,3	
Tiempo en tratamiento(‡)				0,0002
Naïve	29	13	44,8	
Un año	2	2	00,0	
Dos años	20	7	65,0	
Tres o más años	63	17	73,0	

*Datos restantes no disponibles. (†) Valores al inicio de la terapia con el régimen simplificado. (‡)Tiempo desde la fecha de prescripción del primer tratamiento antirretroviral.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (Tabla III) asoció a aquellos pacientes con CVP detectable al inicio de la terapia una más alta probabilidad de discontinuación con el régimen simplificado ($p < 0,001$). En función de los grupos de riesgo, fueron los pacientes ex-ADVP los que presentaron un menor seguimiento del tratamiento (55,6%) ($p < 0,035$). Además, fue de interés identificar cómo los pacientes *naïve* estuvieron relacionados con una más alta probabilidad de no seguimiento que el resto de pacientes previamente tratados ($p < 0,05$). No se encontró asociación significativa entre el cumplimiento o no a la terapia prescrita y una mayor discontinuación de la misma.

DISCUSIÓN

La prescripción de un régimen terapéutico basado únicamente en tres INTI, debe ser una medida ampliamente meditada, tanto para los pacientes *naïve* como para aquellos pacientes previamente tratados, atendiendo al porcentaje de pacientes que requieren de otra modificación en su esquema en un periodo relativamente corto de tiempo. En nuestro estudio prácticamente uno de cada tres sujetos no siguió en tratamiento con el régimen simplificado al año del inicio de la terapia, una proporción en principio mayor que las expresadas por Katlama y cols. (22%)¹¹ o Clumeck y cols. (12%)¹², si bien estos hallazgos se realizaron sobre pacientes incluidos en estudios controlados. En este sentido se explica el porcentaje superior de pacientes encontrados en estos estudios que no continuaron el tratamiento por efectos adversos, así como la menor proporción de individuos con abandono voluntario o cambio por decisión clínica.

Profundizando en las causas que han motivado los cambios de esta terapia, llamó la atención la elevada frecuencia de discontinuación con el régimen simplificado de los pacientes *naïve*. Es importante recalcar este aspecto, ya que la bibliografía actualmente disponible en este sentido es relativamente escasa y además se orienta en la dirección contraria¹³, lo que nos obliga a tomar estos resultados con cautela. Publicaciones recientes muestran que las causas más probables de fallo en la terapia inicial en los pacientes *naïve* son: la inadecuada potencia del régimen, la pobre adherencia o reacciones adversas a la medicación^{14,15}, por lo que, en base a los resultados de este estudio, una vez descartada la primera causa, confirman los otros aspectos como los principales factores a tener en cuenta a la hora de iniciar un tratamiento con ABC-3TC-AZT. De ese modo, se explica como un régimen terapéutico de actividad demostrada y recomendado como pauta alternativa por su potencia terapéutica para este subgrupo de pacientes¹⁻³, fracasa en este caso.

Los múltiples estudios con fármacos antirretrovirales indican que la frecuencia de discontinuación debido a toxicidad depende tanto del fármaco como del tiempo de seguimiento, por lo que, en contraposición al hecho de tener varios principios activos en la misma formulación que puedan sumar sus efectos adversos, el ser fármacos de los que se dispone de amplia experiencia clínica hace que estas toxicidades sean esperadas y tratables en la medida de lo posible, tanto farmacológicamente como mediante la educación terapéutica de los pacientes. En esta línea, el porcentaje de individuos con aparición de síntomas de hipersensibilidad a ABC, fue consistente con los datos presentados por otros autores^{11,16,17}.

El análisis de la duración del tratamiento puso de manifiesto cómo el periodo crítico para determinar el éxito de la terapia se establece en el primer trimestre de la misma, donde fueron más los pacientes que no continuaron con el tratamiento, lo que está en concordancia con otros autores⁹⁻¹¹. Sin embargo, se desprende del estudio

que un 11% del total de individuos abandonó voluntariamente el régimen prescrito, ocurriendo este hecho en cualquier momento de su seguimiento. En el contexto de seguimiento rutinario de adherencia, el análisis periódico de los registros de dispensación y la consideración del abandono voluntario como la falta de dispensación de la medicación, puede alertar tempranamente sobre la adherencia al tratamiento¹⁸ y de esa manera poder alcanzar en el máximo número de sujetos los verdaderos beneficios por los cuales esta formulación fue diseñada, siendo además necesario un seguimiento constante por parte de todos los agentes involucrados en la salud del paciente.

La modificación del tratamiento debida a fracaso virológico fue baja (12,8%). No continuaron el tratamiento por aparición de resistencias un porcentaje de individuos inferior al expresado por Ait-Khaled y cols.¹⁹ en un estudio realizado sólo sobre pacientes *naïve*. Sin embargo, esta no fue la primera causa de no seguimiento, en contraposición a lo expresado por D'Arminio y cols.¹⁰, si bien este estudio reflejó una población más numerosa y principalmente tratada con 2 INTI + 1 IP. El buen estado clínico de la cohorte estudiada y el relativo corto periodo de seguimiento, pueden explicar el bajo porcentaje de no seguimiento debido a fracaso virológico.

Aunque el objetivo primario de esta investigación no fue la evaluación de la eficacia en la supresión de la CVP, los resultados mostraron que ABC-3TC-AZT presenta una actividad frente al VIH en la línea de lo que presentan otros autores con terapias que incluyen los mismos principios activos pero con distintas presentaciones²⁰⁻²⁴. En nuestros pacientes, el régimen simplificado logró mayoritariamente un control virológico en aquellos individuos *naïve* y mantuvo a aquellos pacientes con CVP indetectable, además de conseguir una aceptable mejoría en el recuento de CD4 tanto en *naïve* como en pre-tratados. Con respecto a los cinco pacientes a los que se les suspendió el tratamiento por fracaso virológico, cuatro de ellos procedían de un régimen posológico que incluía algún no nucleósido y todos llevaban más de cinco años en tratamiento antirretroviral. Durante el periodo de estudio, tres de estos pacientes fueron considerados cumplidores. Todos partieron de CVP detectable.

Los beneficios de la reducción del número de formas farmacéuticas y de la complejidad del esquema terapéutico en la potenciación de la adherencia y consecuentemente de la eficacia antirretroviral, han quedado demostrados ampliamente en la bibliografía^{2,25,26}, independientemente del desacuerdo sobre el mejor método para medirla. Es probable que, debido a la duración del estudio, se hayan detectado los problemas de adhesión del inicio y primeras etapas de tratamiento y no los propios del medio-largo plazo. Pese a que se seleccionó el ADHmid a los 6 meses para valorar cambios en la adherencia, en otros esquemas antirretrovirales estudiados la "pill-fatigue" se da con mayor frecuencia al año de tratamiento^{1,2}, por lo que los datos aportados sobre cumplimiento deberán ser confirmados con mediciones en periodos más amplios de seguimiento. Esta razón puede

explicar el hecho de no haber encontrado la asociación estadística con el mal cumplimiento para los pacientes que discontinuaron su tratamiento que se comunica con frecuencia en otros estudios^{9,10,25}. Pese a todo, los niveles de adherencia encontrados, tanto en *naïve* como en pre-tratados, fueron óptimos (82,2 y 72,4% cumplidores respectivamente a los seis meses de tratamiento). Estos valores se encuentran en la línea de lo expresado por Ibarra y cols.²⁷ (80%) en una población de individuos pre-tratados únicamente. Comparativamente, los cambios en los hábitos de cumplimiento se dan principalmente en aquellos sujetos con niveles iniciales de adherencia subóptimos (el 43,2% pasan a considerarse cumplidores) mientras que el 13,9% de los inicialmente cumplidores empeoran su adherencia. Estos datos podrían servir de base para orientar las intervenciones farmacéuticas para la optimización del cumplimiento terapéutico principalmente en el subgrupo de individuos que parten con peores niveles de adherencia.

Existen algunas limitaciones de este estudio, la primera de ellas es que sólo se imputó una causa de discontinuación a cada individuo, a pesar de que, como es sabido, suelen ser varios factores los que influyen a la hora de no seguir con un tratamiento. Así, se combinó la modificación debida a fracaso virológico con la baja adherencia debido a que ambos factores son raramente independientes. Por otra parte, nuestra población fue predominantemente varones, ex-ADVP, con CVP controlada y fundamentalmente cumpli-

dores, por lo que deben evaluarse resultados en otros grupos de individuos. En este sentido, no se pudieron aportar datos para determinar la utilidad de esta formulación en pacientes con CVP superiores a 100.000 cop/mL, que es donde la bibliografía advierte de la posible menor utilidad de este régimen en el tratamiento antirretroviral²⁸.

En conclusión, la adherencia es la única variable relacionada con el no seguimiento que puede ser modificada mediante la intervención sanitaria. Por tanto, y una vez demostrada la efectividad de la simplificación del régimen terapéutico, la mejora en este aspecto trae consigo la optimización de los parámetros asociados a la misma (CVP, CD4)^{29,30}, de ahí la importancia de actuar de forma activa sobre ella. En tanto que la adherencia es un proceso conductual y dinámico, en base a los resultados mostrados, es imprescindible involucrar al paciente en el cumplimiento correcto de la terapia mediante la práctica de la atención farmacéutica, recalcando su importancia siempre que se inicie un esquema terapéutico nuevo. Esta actividad debe realizarse con mayor insistencia en los pacientes *naïve*, los que pudieran, por desconocimiento, tener un menor compromiso con la terapia, evitándose así episodios de abandono voluntario del tratamiento. Teniendo en cuenta que la continuación del TARGA inicial es crucial en estos pacientes para el mantenimiento a largo plazo de la supresión vírica, conociendo, además, que las opciones terapéuticas disponibles siguen siendo limitadas.

Bibliografía

- Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miro JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 564-642.
- Escobar I, Knobel H, Polo R, Ortega L, Martin-Conde MT, Casado JL, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Farm Hosp* 2004 (Supl. 1): 6-18.
- Panel of Clinical Practices for Treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. October, 29, 2004. scentswww.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_102904.pdf.
- Paul S, Gilbert HM, Ziecheck W, Jacobs J, Sepkowitz KA. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 415-8.
- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Saten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
- 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.
- Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patient infected with HIV-1. EuroSIDA study group. *Lancet* 1998; 352: 1725-30.
- Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, Colfax G, Holmberg SD, Buchbinder SP, et al. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis* 1999; 179: 717-20.
- Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin C, Madge S, Cozzi A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: result from a single treatment centre. *AIDS* 2001; 15: 185-94.
- D'Arminio A, Cozzi A, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips A, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS* 2000; 14: 499-507.
- Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003; 4: 79-86.
- Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued PI-based HAART in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001; 15: 1517-26.
- Seaton R, Fox R, Bodasing N, Peters E, Gourlay Y. Effect of co-formulated zidovudine, lamivudine and abacavir (Trizivir) on antiretroviral-naïve patients presenting with advanced HIV-1 infection. *AIDS* 2003; 17: 445-53.
- Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-1-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *JAMA* 1999; 283: 205-11.
- Havir D, Hellman N, Petropoulos C, Whitcomb J, Collier A, Hirsch M, et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA* 1999; 283: 229-34.
- Matheron S, Descamps D, Boue F, Livrozet JM, Lafeuillade A, Aquilina C, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. *Antivir Ther* 2003; 8: 163-71.

17. Hetterington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001; 23: 1603-14.
18. Kitahata MM, Reed SD, Dillinghan PW, Van Rompaey SE, Young A, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predict virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 803-10.
19. Ait-khaled M, Abdelrahim R, Griffin P, Cutrell A, Fischl M, Clumeck N, et al. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1 infected adults with no prior antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002; 7: 43-51.
20. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave JP, Yerli S, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2002; 185: 1251-60.
21. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV infected adults. *JAMA* 2001; 285: 1155-63.
22. Moyle GJ, Gazzard BG. Switching to zidovudine plus lamivudine plus abacavir maintains viral suppression in patients with high viral load before antiretroviral therapy retrospective clinical cohort analysis. *AIDS* 2002; 3: 1086-7.
23. Katlama C, Gazzard B, Mallolas J, Schurmann D, Moroni M, Demonty N, et al. Comparison of metabolic abnormalities 48 weeks after switching from highly active antiretroviral therapy containing a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor to Trizivir versus continued highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1855-6.
24. Lefeuvre A, Clumeck N, Mallolas J, Jaeger H, Livrozet J, Ferreira S, et al. Comparison of metabolic abnormalities and clinical lipodystrophy 48 weeks after switching from HAART to Trizivir versus continued HAART: the Trizal study. *HIV Clin Trials* 2003; 4: 37-43.
25. Clotet B, Carmona J, Pulido F, Luque I, Rodríguez-Alcántara F, COL30494 Cohort Study Members. Adherence, quality of life, and general satisfaction with co-formulated zidovudine, lamivudine, and abacavir on antiretroviral-experienced patients. *HIV Clin Trials* 2004; 5: 33-9.
26. Knobel H, Vallecillo G, Guelar A, Pedrol E, Soler A, Carmona A, et al. Simplified therapy with zidovudine, lamivudine, and abacavir for very nonadherent treatment-failing patients. *HIV Clin Trials* 2004; 5: 65-73.
27. Ibarra O, Martínez MJ, Illaro A, Lertxundi U, Iglesias A, Santos A. Simplificación con lamivudina, zidovudina y abacavir: repercusión sobre la adherencia, resultados clínicos e impacto económico. *Farm Hosp* 2004 (Supl. 1): 27-33.
28. Knobel H, Guelar A. Estrategias para optimizar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Intervenciones en la pauta terapéutica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 106-12.
29. Martín V, Ortega L, Pérez MR, Mostaza JL, Ortiz de Urbina J, Rodríguez M, et al. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 491-7.
30. Cahn P, Vibhagool A, Schechter M, Soto L, Carosi G, Smaill F, et al. Predictors of adherence and virologic outcome in HIV-infected patients treated with abacavir- or indinavir-based triple combination HAART also containing lamivudine/zidovudine. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1115-23.