

## ¿Cuánto dura el tratamiento antirretroviral?

La infección por VIH ya tiene 25 años de historia. Desde su aparición hasta la actualidad ha pasado de ser una enfermedad mortal a considerarse una patología crónica. Sin embargo, no fue hasta la introducción a mediados de los años 90 de los inhibidores de la proteasa y, con ellos, del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), cuando se produjo un cambio significativo en la evolución de esta enfermedad<sup>1</sup>. Desde entonces, prácticamente cada año han ido apareciendo nuevos fármacos antirretrovirales. En el año 2007 disponemos de 20 fármacos comercializados además de varias moléculas en investigación, algunas de ellas con mecanismos de acción totalmente diferentes a los hasta ahora estudiados.

El tratamiento de la infección por VIH se basa en combinaciones de tres fármacos, ya que con ello se retrasa la progresión clínica, disminuyen los ingresos hospitalarios y los costes asociados y aumenta significativamente la supervivencia<sup>1</sup>.

El número de fármacos antirretrovirales disponibles actualmente permite realizar múltiples combinaciones de tratamiento. A la hora de seleccionar el tratamiento, como muchas de estas combinaciones tienen una eficacia similar, es necesario valorar otros aspectos como el número de comprimidos, la frecuencia de administración, la aparición de reacciones adversas, la tolerancia y adherencia de los tratamientos previos, las interacciones farmacológicas potenciales y el coste. Con el tratamiento se pretende conseguir una supresión viral máxima durante el mayor periodo de tiempo posible, restablecer o conservar la función inmunológica, mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH. No obstante, la continua aparición de fármacos exige una constante puesta al día por parte de los especialistas que controlan los tratamientos de los pacientes con infección por el VIH.

De la misma manera que con el tiempo han cambiado los fármacos utilizados, también han cambiado las recomendaciones respecto a cuándo se debe iniciar el tratamiento. En la era preTARGA, cuando únicamente se disponía de 4 fármacos antirretrovirales análogos de

nucleósidos en mono- o biterapia, se empezaban los tratamientos de forma temprana. Sin embargo, ante el reconocimiento de la imposibilidad de eliminar el virus de los reservorios, la dificultad de los pacientes para seguir el tratamiento por su complicada posología y la elevada aparición de efectos adversos, se pasó a unas recomendaciones más conservadoras. En el año 2007, al disponer de fármacos con pautas posológicas más sencillas y mejor toleradas se plantea de nuevo un inicio más temprano del TARGA<sup>1</sup>. Aún así, se debe tener en cuenta la eficacia del TARGA, sólo moderada, su incomodidad, su relativamente elevada toxicidad y, finalmente, que muchos pacientes están ya en una fase evolutiva avanzada cuando buscan atención médica por primera vez.

La disponibilidad de un número creciente de fármacos antirretrovirales junto a las rápidas modificaciones derivadas de los nuevos estudios hacen que el tratamiento de las personas con infección por VIH sea extremadamente complejo y sujeto a numerosos cambios.

Además, la toxicidad a medio y largo plazo es un factor limitante del tratamiento antirretroviral y obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas que, manteniendo la potencia antivírica, limiten o eliminen los efectos secundarios. La aparición de reacciones adversas ha sido referida como uno de los principales motivos de cambio de TARGA por varios autores. En un estudio realizado en nuestro centro, en 518 pacientes *naïve*, la mediana de duración del primer tratamiento antirretroviral fue de aproximadamente 14 meses. El principal motivo de finalización fueron los efectos secundarios, que causaron el cambio de casi la mitad de los tratamientos iniciales. Un 7% de los pacientes abandonó voluntariamente el tratamiento, un 15% fueron pérdidas de seguimiento y en un 9% la eficacia no fue óptima. Tan sólo un 9% continuaba con el primer tratamiento al final del estudio que, junto con un 7% que cambió el tratamiento por simplificación, puede considerarse como un 16% de "éxitos del primer tratamiento"<sup>2</sup>. Los resultados del estudio realizado por Bonfanti y cols.<sup>3</sup> mostraron que entre un 11 y un 15% de los pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento a los 6 y 12 meses debido a las reacciones adversas. Según los resultados referidos por O'Brien y cols.<sup>4</sup> las reacciones adversas que provocaron con más frecuencia suspensión de tratamiento fueron náuseas, vómitos y diarrea. Durante los 3 primeros meses de TARGA, los pacientes que

Martín MT, Codina C. ¿Cuánto dura el tratamiento antirretroviral? *Farm Hosp* 2007; 31: 197-199.

refirieron náuseas o vómitos presentaron un riesgo de discontinuación por cualquier motivo 2,6 veces superior y aquellos que presentaron mareos un riesgo 4 veces superior. Los resultados del estudio de Dieleman y cols.<sup>5</sup>, realizado en pacientes pretratados, mostraron que los efectos adversos también son responsables de la mayoría de cambios durante el tratamiento antirretroviral de segunda línea. El hecho de haber presentado un cambio de tratamiento por toxicidad mostró estar relacionado con una mayor probabilidad de presentar un segundo cambio por el mismo motivo.

Otro grave problema es la falta de adherencia al tratamiento. La introducción del TARGA ha conseguido disminuir significativamente la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por VIH. Sin embargo, para conseguir la supresión de la carga viral es necesario un nivel de adherencia extremadamente elevado<sup>6</sup>. Los factores asociados con la falta de adherencia son complejos y, generalmente, se deben a la interacción entre variables relacionadas con el individuo, la enfermedad, el régimen terapéutico, el equipo asistencial y el sistema sanitario<sup>7</sup>. No obstante, la aparición de reacciones adversas constituye un factor claramente relacionado con la adherencia. Los pacientes que refieren reacciones adversas muestran un riesgo superior de falta de adherencia al TARGA y, por tanto, se exponen a un mayor riesgo de fracaso terapéutico<sup>8</sup>.

Estos y otros factores hacen que la durabilidad de los diferentes tratamientos antirretrovirales sea efímera.

Los estudios de Morillo y cols.<sup>9</sup> y Sanfélix y cols.<sup>10</sup> tratan de evaluar la durabilidad y los motivos de cambio de las combinaciones que incluyen Viread® y Kaletra®, respectivamente. En ambos estudios se pone de manifiesto la corta duración de los tratamientos antirretrovirales. Los autores también coinciden en referir los efectos adversos como el principal motivo de cambio, fundamentalmente los debidos a intolerancia digestiva.

Los resultados de estos y otros estudios confirman, sin ninguna duda, que los efectos adversos representan un grave problema en el tratamiento antirretroviral. Este

hecho es sumamente importante ya que aparte del gran número de cambios que producen pueden provocar una disminución en la adherencia y, consecuentemente, un aumento en el número de fracasos terapéuticos por aparición de resistencias<sup>7</sup>.

Para minimizar el porcentaje de abandonos y el riesgo de aparición de resistencias por no tomar correctamente el tratamiento, es necesario desarrollar estrategias que permitan a los profesionales sanitarios identificar a los pacientes con un mayor riesgo de falta de adherencia. Los pacientes que refieren reacciones adversas constituyen un grupo sobre el cual intervenir, ya que presentan una mayor probabilidad de abandono o falta de adherencia al TARGA. Para mejorar la adherencia es importante proporcionar al paciente información acerca de las reacciones adversas más frecuentes y estrategias para poder prevenirlas y manejarlas. Para ello se debe informar al paciente utilizando una terminología clara y fácil de entender y asegurarse de que ha comprendido la información suministrada. Los pacientes toman decisiones acerca de su tratamiento basándose en sus creencias y en la información que tienen. Es necesario que dispongan de la suficiente información como para poder valorar las ventajas y desventajas del TARGA y tomar la decisión correcta.

En conclusión, la duración del TARGA es corta en una infección como la producida por el VIH que requiere tratamiento continuado. Por esta razón es importante conocer las causas que motivan la finalización de los diferentes tratamientos. En este sentido, los estudios de Morillo y cols.<sup>9</sup> y Sanfélix y cols.<sup>10</sup> contribuyen a ello, aunque son necesarios más estudios comparativos que ayuden a determinar cuáles son las pautas de inicio más duraderas y con un mejor balance riesgo/beneficio de las combinaciones utilizadas en la actualidad.

M. T. Martín, C. Codina

*Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona*

## Bibliografía

1. López Aldeguer J, Pulido F, Polo R, Antela A, Arribas JR, Arrizabala J, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH (actualización enero de 2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 32-53.
2. Gratacós L, Tuset M, Codina C, Miró JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 241-5.
3. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, Carradori S, Pusterla L, Fortuna P, et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: A cohort study. *Coordinamento Italiano Studio Allergia e Infezione da HIV (CISAI) Group. J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 236-45.
4. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 407-14.
5. Dieleman JP, Jambroes M, Gyssens IC, Sturkenboom M, Stricker B, Mulder W, et al. Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. *The ATHENA Cohort. AIDS* 2002; 16: 737-45.
6. Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squire C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30.
7. Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martín-Conde MT, Casado

- JL, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 221-31.
8. Martín MT, del Cacho E, López E, Codina C, Tuset M, de Lazzari E, et al. Reacciones adversas del tratamiento antirretroviral: Relación entre los síntomas percibidos y el cumplimiento terapéutico. *Med Clin (Barc)* 2007; 29: 127-33.
  9. Morillo R, Gil MV, Abdel-kader L, Castillo A, Baños V, Artacho S. Análisis de las causas y factores predictivos de discontinuación del tratamiento con tenofovir en pacientes VIH pretratados. *Farm Hosp* 2007; 31: 200-5.
  10. Sanfélix G, Rocher A, Roldán G, Sanfélix J, Pereiro I, Peiró S. Interrupción del tratamiento con la terapia combinada lopinavir/ritonavir en pacientes VIH+. *Farm Hosp* 2007; 31: 206-11.