

Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antirretroviral en la actualidad

Hernando Knobel

Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. Hospital del Mar. Barcelona. España.

La adherencia puede definirse como la medida en que los comportamientos del paciente coinciden con los consejos del médico en referencia a la toma de los medicamentos, seguir una dieta o realizar cambios de estilos de vida. La adhesión incorrecta al tratamiento incluye aspectos como la omisión de tomas, reducción de la duración de éste, realizar abandonos periódicos u ocasionales de la medicación, no ajustarse a los requerimientos alimentarios, ni a los intervalos correctos de administración. Puede incluir aspectos de infrautilización de los fármacos, lo que conduce al fracaso terapéutico o sobreutilización y provoca reacciones adversas.

Desde la introducción en la práctica clínica del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) rápidamente se observó, en los países desarrollados, una disminución de la morbilidad y la mortalidad asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De forma prácticamente simultánea se identificó que el mismo requería una adhesión continuada casi perfecta y mantenida con la pauta administrada, representando esta elevada exigencia comportamental, el verdadero "talón de Aquiles" del tratamiento antirretroviral¹.

La adherencia constituye un potente predictor de efectividad, tanto en el contexto de ensayos clínicos como en los estudios de cohortes²⁻⁵.

Desde el punto de vista práctico la identificación de la incorrecta adhesión al tratamiento posee importantes connotaciones: en el paciente que inicia un tratamiento permite abordarlo con mayor eficacia; ante pacientes que presentan fracaso virológico evita cambios secuenciales e innecesarios en el tratamiento, y permite una correcta interpretación de los estudios de resistencia.

Pese al reconocido papel fundamental de la adherencia y la monitorización de la misma como uno de los aspectos imprescindibles en la atención de los pacientes con infección por VIH quedan muchas cuestiones por resolver: métodos a emplear, frecuencia necesaria, adaptación a la disponibilidad de recursos, contexto en el que se aplica (ensayo clínico o práctica clínica habitual), precisión exigible.

Una premisa debe ser tenida en cuenta: evaluar la adherencia de forma precisa no es sencillo, los métodos

sencillos no son precisos. El sistema ideal para evaluar la adherencia debe permitir la evaluación en el momento y lugar en donde el paciente toma la medicación, poseer alta sensibilidad, alta especificidad, permitir una medida cuantitativa y continua de la adhesión, debe ser además fiable, reproducible y aplicable en diferentes situaciones y, por lo tanto, rápido y económico⁶.

Este método ideal para evaluar la adherencia a los tratamientos no existe, ni siquiera existe un método universalmente aceptado como "patrón" para comparar la efectividad de los demás métodos. En consecuencia, la elección del método que se emplee dependerá de los recursos disponibles y de la información que se desea obtener.

El médico que se enfrenta con la evaluación de la adherencia debe tener en cuenta que la estimación de ésta por el personal sanitario tiene muy bajo poder predictivo, se encontró una sensibilidad del 40% y una especificidad del 85% frente al 72 y 95%, respectivamente, a lo comunicado por el propio paciente cuando se compararon frente al recuento no anunciado de comprimidos⁷. Este último método se considera muy preciso, pero extraordinariamente costoso.

Los diferentes métodos que abordan la monitorización de la adherencia tienen todos aspectos positivos y negativos.

Los métodos directos consisten en la determinación analítica de las concentraciones de los fármacos o sus metabolitos en plasma, saliva u orina.

Evidentemente constituyen método objetivos, y permite de manera adicional conocer si los valores plasmáticos del fármaco son adecuados. Si el fármaco es detectado no cabe duda que el paciente ha tomado el mismo al menos en las horas previas a la determinación. Como método para evaluar la adhesión tiene importantes limitaciones, evalúa un tiempo limitado, los niveles subóptimos se han correlacionado con mala adherencia autorreferida; sin embargo, en la mitad de los pacientes que referían menos del 80% de adhesión se encontraron niveles plasmáticos adecuados^{8,9}. Debería realizarse sin que el paciente conociera su realización (muestra al azar) y realizar múltiples determinaciones. Por otra parte existen importantes diferencias interindividuales en el metabolismo de los fármacos, con lo que niveles subóptimos podrían estar relacionados a interacciones farmacológicas o a problemas farmacocinéticos. Además es un método caro y no disponible en todos los centros.

La asistencia a citas programadas y los registros de farmacia constituyen métodos indirectos de evaluación; sin embargo, son accesibles y de bajo coste, y cuando la medicación se obtiene de forma centralizada en una única farmacia puede aportar una información muy importante

Correspondencia: Dr. H. Knobel.
Servicio de Medicina Interna-Infecciosas.
Hospital del Mar.
Pº Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: hknobel@imas.imim.es

Manuscrito recibido el 01-07-2002; aceptado el 02-07-2002.

para detectar mala adhesión. Se asume que los pacientes que no acuden de forma regular a las visitas clínicas o a la farmacia donde se les dispensa la medicación presentarán una adhesión incompleta. No obstante, la información que aporta al problema es limitada, puede buscarse la medicación y asistir a las citas pero no tomarse o tomarse la medicación de forma incorrecta. Pese a sus limitaciones, se ha encontrado buena relación con la efectividad del tratamiento^{10,11}.

El recuento de medicación sobrante consiste en contar el número de comprimidos o cápsulas que quedan en el envase de la especialidad farmacéutica que el paciente está tomando, es necesario conocer el período de tiempo de evaluación. Permite una medida cuantitativa por cada fármaco, es relativamente poco costoso, pero insume tiempo de personal, no aporta datos sobre cómo ha sido el consumo de los fármacos, es muy sencillo de manipular y un porcentaje no insignificante de pacientes no aporta los envases de manera regular con lo que sólo se evalúan los pacientes más motivados⁶.

La monitorización electrónica es un sistema sofisticado. Consiste en un tapón que tiene incorporado un microprocesador que detecta el día y la hora en que éste se abre. Posteriormente, mediante un software específico permite conocer en un período determinado cuántas veces se ha abierto el tapón. Si se siguen las instrucciones de manera precisa permite evaluar de una manera continua y cuantitativa períodos de tiempo prolongados. Aporta una información muy detallada. Entre sus inconvenientes se encuentra el elevado coste del sistema, sólo aplicable a un porcentaje de pacientes motivados (requiere el transporte de envases grandes en todo momento) y puede ser manipulado, la extracción del medicamento no implica necesariamente su ingesta. En el ámbito de la investigación ha demostrado una extraordinaria correlación con la efectividad del tratamiento¹².

La evolución analítica puede ser un factor a tener en cuenta. El no alcanzar la supresión de la replicación viral o una vez alcanzada observar un rebrote de la misma debe hacer sospechar como causa un problema en la adhesión; sin embargo, otros factores pueden determinar un fracaso terapéutico y, por otra parte, determinados pacientes pueden omitir dosis de determinados fármacos de la combinación y obtener resultados favorables a corto plazo¹³ no debe ser considerado un instrumento para medir la adhesión, pero cualquier método para evaluarla debería considerar la respuesta al tratamiento.

La información aportada por el propio paciente mediante entrevistas y cuestionarios constituye un método sencillo, económico y disponible en cualquier contexto, además es el único que puede aportar información sobre los motivos de una mala adhesión.

Los diferentes cuestionarios deben ser evaluados y comparados teniendo en cuenta tres atributos:

1. Medida multidimensional frente a dosis perdidas, la primera valora la adhesión como una variable cualitativa de conducta, si el enfermo refiere que alguna vez olvida de tomar la medicación se asume que el paciente presenta adherencia incorrecta, la segunda interroga al paciente cuántas dosis ha perdido, obteniendo una valoración cuantitativa.

2. La clasificación de la adherencia como variable continua (0-100%) frente a dicotómica (adherente, no adherente).

3. El intervalo de tiempo que se ha evaluado, días frente a semanas.

La limitación de este método es la subjetividad, comparado con instrumentos más precisos ha demostrado una relativa baja sensibilidad pero un valor predictivo alto cuando el paciente refiere adherencia subóptima^{14,15}. Presenta por otra parte una serie de sesgos, como el de selección (suelen responder a los cuestionarios los pacientes más colaboradores), el de aceptabilidad social (el paciente suele responder a lo que socialmente se espera o se desea de él), el de recuerdo (es más sencillo recordar lo que se ha hecho en las últimas 24-48 h que lo que ha ocurrido en el último mes).

Un estudio evidencia el problema de cuantificación cuando se emplean cuestionarios. Los mismos pacientes evaluados presentaban un porcentaje de adhesión del 29, del 78 o del 95%, según el cuestionario fuera multidimensional, dosis perdidas en 2 días o dosis perdidas en la última semana¹⁶; es fácil comprender que si demuestran estas diferencias en la misma población evaluada, cuando se estudian diferentes poblaciones con diferentes tipos de cuestionarios los estudios comparativos son poco fiables.

Pese a todas estas limitaciones la adherencia autorreferida se ha correlacionado de manera contundente con la efectividad del tratamiento antirretroviral^{17,18}.

Para solventar el problema de ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos se recomienda el uso de más de uno para evaluar la adhesión a los tratamientos¹⁹; así, en un estudio reciente la información aportada por la monitorización electrónica sumada al recuento de comprimidos y al cuestionario se correlacionaba mejor con la supresión viral que cada uno de los métodos por separado²⁰.

Debido al papel crítico que desempeña la adhesión en la efectividad del tratamiento antirretroviral, investigadores y clínicos necesitan métodos fiables, accesibles y comparables para evaluar la adherencia; el artículo de Codina et al²¹ aborda precisamente el tema de distintos métodos para monitorizar la adherencia. Por otra parte, es necesario conocer los factores predictivos de adhesión incorrecta, el trabajo de Martín Sánchez et al²² aporta información interesante en ese sentido.

Lo que sin duda constituye una prioridad tanto en el campo de la infección VIH como en otras enfermedades que requieren un tratamiento prolongado son estudios fiables sobre estrategias para mejorar la adhesión al mismo.

Bibliografía

1. Altice FL, Friedland GH. The era of adherence to HIV therapy. *Ann Intern Med* 1998;129:503-5.
2. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human

- immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002;34:1115-21.
3. Nieuwkerk P, Gisolf E, Sprangers M, Danner S. Adherence over 48 weeks in an antiretroviral clinical trial: Variable within patients, affected by toxicities and independently predictive of virological response. *Antivir Ther* 2001;6: 97-103.
4. Knobel H, Guelar A, Carmona A, Espona M, Gonzalez A, Lopez-Colomes JL, et al. Virologic outcome and predictors of virologic failure of highly active antiretroviral therapy containing protease inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2001;15:193-9.
5. Le MV, Chene G, Carrieri MP, Alioum A, Brun-Vezinet F, Piroth L, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002;16:21-9.
6. Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials. *HIV Clin Trials* 2000;1:36-46.
7. Bangsberg DR, Hecht FM, Clague H, Charlebois ED, Ciccarone D, Chesney M, et al. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:435-42.
8. Murri R, Ammassari A, Gallicano K, De Luca A, Cingolani A, Jacobson D, et al. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:123-8.
9. Duran S, Solas C, Spire B, Carrieri MP, Fuzibet JG, Costagliola D, et al. "Do HIV-infected injecting drug users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy?". A comparison between patients' self-reports and serum protease inhibitor concentrations in the French Manif 2000 cohort study. *AIDS* 2001;15:1075-7.
10. Steiner JF, Prochaska AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: Methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997;50: 105-16.
11. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS* 2002;16:1051-8.
12. 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.
13. Deeks SG. Determinants of virologic response to antiretroviral therapy: Implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 2):S177-84.
14. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: Comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis* 2001;33:1417-23.
15. Martin J, Escobar I, Rubio R, Sabugal G, Gascon J, Pulido F, et al. Study of the validity of a Questionnaire to assess the adherence to therapy in patients infected by HIV. *HIV Clinical Trials* 2001;2:31-7.
16. Gao X, Nau DP. Congruence of three self-report measures of medication adherence among HIV patients. *Ann Pharmacother* 2000;34:1117-22.
17. Knobel H, Alonso J, Casado J, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA Study. *AIDS* 2002;16:605-13.
18. Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2002;185(Suppl 2):S143-51.
19. Knobel H, Codina C, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:27-39.
20. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001;134:968-77.
21. Codina C, Martinez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:484-90.
22. Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón M, Mostaza-Fernández JL, Ortiz de Urbina J, Rodríguez-María M, et al. Factores predictivos de no adhesión al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:491-7.