

Cómo mejorar la adhesión al tratamiento antirretroviral

La adhesión al tratamiento antirretroviral constituye unos de los factores clave para conseguir el éxito de la terapia antirretroviral, y en consecuencia evitar en lo posible el fracaso terapéutico y la aparición de resistencias, optimizando la utilización de recursos sanitarios. Las causas que pueden influir sobre la adhesión de los pacientes dependen del individuo, su relación con la enfermedad, el régimen terapéutico y la relación con el equipo de atención asistencial. La tasa de adhesión se calcula aplicando alguno de los métodos directos (determinación de valores plasmáticos) o indirectos (entrevista, cuestionario, recuento medicación sobrante, evolución de la carga viral); al no ser ninguno de ellos un método exacto ni fiable, es necesario combinarlos. En los centros de atención a pacientes infectados por el VIH es necesario planificar y establecer una estrategia de mejora de la adhesión al tratamiento antirretroviral, implicando a representantes de cada uno de los estamentos que participan en la atención (médico, enfermera, farmacéutico, psicólogo o psiquiatra), así como aprovechar los grupos de soporte, asociaciones de enfermos, ONG, etc. La importancia del tema requiere tomar las acciones necesarias para garantizar una tasa mínima de adhesión al tratamiento.

C. Codina, M. Tuset, M. Martínez, E. del Cacho, J.M. Miró* y J. Ribas

Servicio de Farmacia. *Institut Clínic d'Infeccions i de Immunologia (ICII). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona.

El concepto de cumplimiento se inició en los años sesenta con el pretexto del seguimiento de pacientes hipertensos, en el que se pretendía averiguar si éstos tomaban o no correctamente la medicación que el médico les había prescrito y, a poder ser, relacionarlo con su evolución clínica¹. El mismo concepto continuó en los años setenta y ochenta con la inclusión de nuevos grupos de enfermos con tratamientos específicos (antibióticos, antiasmáticos, etc.) siguiendo en la misma tónica que la anterior. Hasta llegar a los noventa, donde a raíz de la aparición del tratamiento antirretroviral contra la infección causada por el VIH cambia totalmente el concepto de cumplimiento y aparece el nuevo de adhesión, el cual toma una relevancia insospechada.

El término adhesión es una traducción literal de la palabra inglesa *adherence* al castellano, concepto promovido por algunos grupos de apoyo y asociaciones de enfermos infectados por el VIH de los EE.UU., con motivo de buscar una terminología mucho más respetuosa hacia el paciente, a diferencia de la anterior que se le consideraba extremadamente fiscalizadora o controladora. Con esto se busca por primera vez la participación, el consenso y el compromiso del paciente frente a la terapia antirretroviral. Por lo que a partir de este momento se consideró más adecuado utilizar el término «adhesión» que el de «cumplimiento»².

Un hecho clave en la terapia antirretroviral y, concretamente, en la supervivencia de los enfermos lo ha constituido el paso de la monoterapia a la terapia combinada. Hasta mediados de la década de los noventa la terapia antirretroviral consistía exclusivamente en la utilización de zidovudina en concepto de monoterapia. Es a partir del año 1995, con la aparición de los inhibidores de la proteasa y, posteriormente, otros fármacos del grupo de inhibidores de la transcriptasa inversa, nucleósidos y no nucleósidos, que al emplear la terapia triple las expectativas de vida de los pacientes cambian radicalmente. Se reduce la progresión de la enfermedad y mejora la supervivencia³.

El objetivo del tratamiento antirretroviral es la supresión profunda y duradera de la replicación viral^{4,5}. Los conocimientos sobre mecanismos de resistencia sugieren que la persistencia de replicación en presencia de antirretrovirales lleva invariablemente a la selección de

cepas de virus resistentes. Por ello, tanto las terapias insuficientemente activas como el inadecuado cumplimiento del tratamiento crean las condiciones de presión selectiva sobre el VIH que incrementan la posibilidad de aparición de mutantes resistentes⁶. Por este papel trascendental, se ha calificado a la falta de adhesión como el «talón de Aquiles» de la terapia antirretroviral. Las tasas de cumplimiento descritas en enfermedades crónicas oscilan del 0 al 90%, situándose la media en un 50%. En diversos estudios se considera aceptable un cumplimiento con más del 80% de la medicación prescrita. Así, en los primeros estudios sobre adhesión en pacientes con infección por el VIH tratados con zidovudina, se siguieron los mismos criterios⁷. Sin embargo, en la etapa del tratamiento con inhibidores de la proteasa, al relacionar grado de adhesión con la efectividad del tratamiento se evidencia que breves períodos de bajo cumplimiento o descanso en la medicación se asocian a aumentos de la viremia. Paterson et al establecieron una clara relación entre grado de cumplimiento del tratamiento con inhibidores de la proteasa y su efectividad⁸. Por ello, parece claro que la obtención del resultado óptimo del tratamiento antirretroviral requiere una adhesión prácticamente perfecta y el respeto de los intervalos entre dosis y la relación con las comidas. Sin embargo, el grado exacto de cumplimiento necesario para obtener el máximo beneficio dependerá del régimen empleado, de la farmacocinética y farmacodinámica de cada uno de los agentes usados y de factores relacionados con el virus infectante y el paciente.

El tratamiento de la infección por el VIH presenta muchos de los factores que dificultan la adhesión: más de un fármaco, más de una toma al día, presencia de efectos adversos y tratamientos prolongados. Ante estas características, alcanzar el objetivo de un cumplimiento óptimo representa un auténtico desafío tanto para el paciente como para el personal sanitario. En estudios realizados en España, el porcentaje de pacientes que presentan una adhesión al tratamiento antirretroviral de gran actividad superior al 80% de la dosis prescrita, varía entre el 56 y el 83%^{9,10}.

Las implicaciones de una mala adhesión al tratamiento con fármacos antirretrovirales son graves: la primera, el fracaso terapéutico, seguida por la dificultad de encontrar terapias farmacológicas alternativas eficaces ante la aparición de cepas multiresistentes. Pero también debe considerarse el riesgo de que estas nuevas cepas se transmitan a otras personas, hipotecando de entrada el futuro de su tratamiento¹¹. Otro aspecto que no debe desdénarse es el económico. El coste de la medicación antirretroviral es extremadamente elevado (puede oscilar entre 1 y 2 millones de pesetas por paciente y año) y los recursos que se empleen en la financiación de programas de apoyo y soporte orientados a aumentar la adhesión se compensarán sobradamente con el ahorro ob-

tenido en el mejor uso del tratamiento antirretroviral. Para implantar con éxito un programa de estas características debemos dar respuesta a tres preguntas básicas: ¿Qué factores influyen en la adhesión al tratamiento? ¿Cómo puede calcularse? ¿Cómo podemos mejorarla?

Factores que influyen en la adhesión al tratamiento antirretroviral

Algunos autores han relacionado más de 200 factores que pueden influir en el cumplimiento/adhesión de los pacientes hacia el tratamiento medicamentoso. Si los agrupamos en función de su carácter podemos considerar cuatro grandes grupos^{12,13}.

1. Los propios del individuo: situación familiar, entorno social, domicilio fijo, situación económica, situación laboral, estado emocional, actitud, creencias, etc.
2. La relación del individuo con la enfermedad: aceptación de la enfermedad, expectativas de vida, evolución de la enfermedad, calidad de vida, etc.
3. Las características del régimen terapéutico: número de tomas al día, número de unidades, efectos adversos, tolerancia, complejidad, interferencia con los hábitos del paciente, etc.
4. La relación del paciente con el equipo asistencial: soporte, ayuda, comprensión, facilitación, consejos, información, etc.

Cada uno de ellos, en mayor o menor grado y dependiendo de la situación individual, puede afectar de una u otra forma. Pero no cabe duda que el principal factor determinante será la expectativa de vida que tiene el paciente al tomar el tratamiento. Si éste detecta una mejoría clínica y de calidad de vida, la predisposición será mucho mayor que aquellos que no la detecten. Un ejemplo claro lo tenemos cuando se compara la primera época de monoterapia frente a la terapia combinada¹³. En la primera etapa los pacientes confiaban en la medicación y la tomaban, pero con el tiempo observaron que sus compañeros, amigos y conocidos seguían falleciendo. A partir de este momento aparece una desconfianza general y automáticamente se traduce en el abandono del tratamiento. Hasta que llegan nuevos fármacos que recuperan la ilusión, y aumentan las esperanzas de vida. ¿Por qué? Pues porque sencillamente los amigos, compañeros y conocidos ya no fallecen (fig.1).

Continuando con los factores, si el paciente presenta una situación laboral inestable, o si no tiene domicilio fijo, o es adicto a drogas, o tiene una situación económica precaria o simplemente una mala calidad de vida, constituyen aspectos que pueden influir negativamente en la adhesión al tratamiento. En cambio, aquellos pacientes que tienen una situación laboral estable, o un entorno familiar que les da soporte, o aquellos que tie-

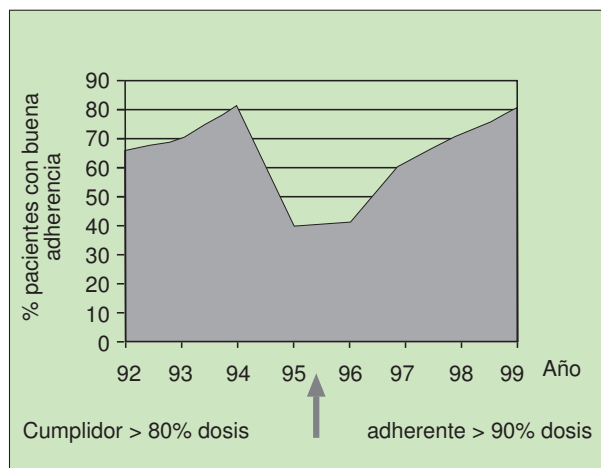


Fig 1. Evolución de la adhesión de los pacientes al tratamiento antirretroviral.

nen un estilo de vida ordenado y una calidad de vida correcta representan factores que predisponen favorablemente a la adhesión.

También influyen en gran medida los relacionados con el manejo del régimen terapéutico, representados principalmente por el número de cápsulas o comprimidos que el paciente deba tomar al día, seguido por el número de tomas al día, así como de la tolerancia de cada uno de los fármacos.

Métodos para calcular el grado de adhesión

Existen diversos métodos para valorar la adhesión al tratamiento de los pacientes¹⁴. Sin embargo, todos presentan inconvenientes y limitaciones. Por ello, es conveniente y necesario combinar varios de ellos para obtener datos de la situación real con la mayor exactitud posible.

Pueden agruparse en directos e indirectos:

1. Directos: determinación del fármaco en plasma u otros líquidos biológicos.
2. Indirectos: entrevista, cuestionario, recuento de la medicación sobrante, renovación de recetas, visitas a la farmacia, frascos con registro electrónico de apertura, evolución de la carga viral.

Algunos de ellos, como la determinación del fármaco en plasma, son difíciles de incorporar en la práctica diaria, y otros, como los frascos de apertura electrónica, son extremadamente caros, por lo que por sí mismos se descartan y sólo se aplican en momentos puntuales en que se precise una estrecha monitorización del tratamiento.

La entrevista quizás es el método más popular y se aplica en muchos centros, pero tiene el inconveniente que el resultado es excesivamente dependiente de la habili-

dad del entrevistador y confianza que tenga el paciente con éste.

El recuento de la medicación sobrante es un buen método de cálculo y, aunque represente un esfuerzo para el paciente, ya que tiene que devolver cada vez la medicación que le sobra, y para el farmacéutico que debe disponer de la estructura necesaria para aplicar el método, es muy fácil y sencillo de aplicar. En cualquier caso, a efectos de valorar más parámetros de comparación, es aconsejable combinar un par de métodos, como podrían ser la entrevista y el recuento.

La evolución de la carga viral puede considerarse un método sólo orientativo, ya que esencialmente manifiesta eficacia.

Programa de mejora de la adhesión al tratamiento antirretroviral

Cada centro hospitalario debe adaptar su realidad asistencial según el número de pacientes que atiende y los recursos de personal y servicios de apoyo, para establecer un plan de mejora¹⁵. Dependerá de la disponibilidad y accesibilidad de los miembros pero, en principio, el equipo asistencial consta de tres núcleos básicos: el médico que realiza la prescripción, el farmacéutico que realiza la dispensación de los fármacos y el soporte a la atención del paciente, formado por enfermería y, en los centros donde sea posible, psicólogos y psiquiatras (fig. 2). La coordinación con la atención primaria, los servicios sociales y las organizaciones no gubernamentales debería ser un objetivo deseable en la atención global de los pacientes infectados por el VIH. A pesar de que cada profesional sanitario tiene un papel específico en la mejora de la adhesión, existen una serie de principios comunes en los que todos los profesionales implicados deberían coincidir.

Es importante que el tratamiento se incorpore a la vida diaria de la persona como un hábito cotidiano. Para

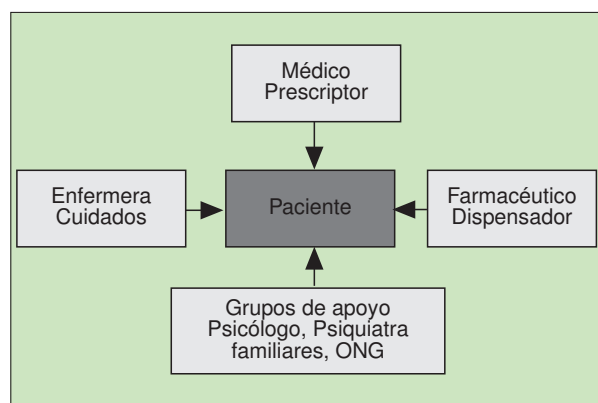


Fig 2. Plan de mejora de la adhesión de los pacientes al tratamiento antirretroviral.

ello, las intervenciones que se realicen para mejorar la adhesión deben considerar dos momentos^{15,16}:

Antes de iniciar el tratamiento

La persona que inicia el tratamiento debe estar preparada y totalmente convencida, no olvidemos que la medicación debe tomarse al 100% y durante un tiempo indefinido, lo que constituye un considerable esfuerzo para el paciente. Antes de iniciar se dará el máximo nivel de información adecuada a sus posibilidades. En términos generales, es importante que tenga conocimientos globales sobre la importancia de seguir y tomar correctamente la medicación, cómo actúan los fármacos, las dosis, la frecuencia, el método de administración, aquellos efectos adversos que sean de interés para el paciente y las precauciones que debe tomar.

No cabe duda que la selección del régimen terapéutico será uno de los factores clave que pueda influir en el seguimiento del tratamiento. Aparte de la información que se ofrezca al paciente, el médico prescriptor (según su experiencia) debe conocer aquellos tratamientos que se toleran mejor, que son más cómodos para el paciente y que *a priori* tienen más posibilidades de cumplirse correctamente. Sin olvidar que el paciente, como parte interesada en el asunto, debería en lo posible manifestar sus preferencias. A pesar de estas consideraciones la disponibilidad de fármacos es limitada y la respuesta al tratamiento dependiente de la sensibilidad de los mismos frente al virus.

Al inicio o tras un cambio de tratamiento es conveniente ofrecer a los pacientes material escrito como elemento de apoyo a la información oral, donde el paciente pueda encontrar respuestas a las posibles preguntas o situaciones que se le puedan presentar. También existen aplicaciones informáticas que de forma individualizada permiten editar una hoja informativa para cada paciente, en la que se especifica de forma gráfica la planificación diaria del tratamiento: con el nombre del fármaco (a través de la imagen del envase comercial, la dosis [representada por la imagen de la forma farmacéutica] y la pauta [indicada a través de un calendario]), así como información complementaria sobre cada uno de los fármacos (cómo actúan, consideraciones en la toma y algunos de sus efectos adversos más notables).

Se ha comprobado que en los períodos de vacaciones, e incluso en los fines de semana, los pacientes con una buena adhesión al tratamiento tienen dificultades en la toma de la medicación, será en esta primera visita cuando se deba abordar y ofrecer alternativas a esta cuestión.

También son útiles cierto material de apoyo, como los recordatorios de tiempo (alarmas) y los pastilleros adecuados individualizados. Para el paciente es importante que su médico o el equipo asistencial esté disponible la

mayor cantidad de tiempo posible y se tenga facilidad de acceso para poder responder a dudas o problemas que surjan con la medicación.

Además de las consideraciones anteriormente reseñadas, no hay que olvidar el acceso al mundo de la información manifiesta a través Internet, lo cual le permite conocer al paciente en todo momento la situación de los avances a nivel mundial, no sólo de tratamiento sino del estado de investigación en este campo.

Durante el tratamiento

Para el mantenimiento del hábito de consumo de la medicación es importante que se evalúe la adhesión del paciente en las sucesivas visitas, identificando los motivos que han causado pérdidas de dosis para que cada profesional actúe en el nivel adecuado. Cuando la adhesión es adecuada, el paciente debe sentirse reforzado destacándose, cuando sea posible, la evolución positiva de sus análisis. A largo plazo, pueden aparecer problemas más específicos, como el cansancio del tratamiento, la relativización del riesgo de una incorrecta adhesión o la aparición de efectos secundarios como la lipodistrofia. Todos ellos deberán abordarse abiertamente, proporcionando al paciente un espacio donde pueda expresar sus dudas y miedos, y respetando, si se plantea la situación, su decisión de abandonar el tratamiento¹⁶.

Aparte de estos principios, y como se ha dicho ya anteriormente, los distintos profesionales sanitarios tienen un papel muy específico en sus intervenciones, y deben sistematizarlas aprovechando los momentos clave de su actuación: prescripción, dispensación, cuidados y soporte. Es totalmente necesario que el médico prescriptor principal responsable de la terapia del enfermo conozca la tasa de adhesión y todas las acciones de soporte que se estén desarrollando sobre el paciente; con ello, podrá tomar las decisiones oportunas de cambio o seguimiento de cada uno de los fármacos que componen el tratamiento.

Conclusiones

En función de lo anteriormente expuesto, y según las recomendaciones del grupo de consenso integrado por médicos, enfermeras, farmacéuticos y psicólogos de GESIDA, SEFH y PNS, se aconsejan una serie de acciones encaminadas a mejorar la adhesión al tratamiento antirretroviral¹⁷.

1. Dada la especial característica de la infección por el VIH, uno de los factores más importantes para conseguir los objetivos planteados con el tratamiento antirretroviral es la correcta adhesión con el mismo; por tanto, no se deben escatimar esfuerzos ni recursos que permi-

tan la instauración de programas que incidan en ella positivamente.

2. Los factores que influyen en la adhesión dependen de la enfermedad, el régimen terapéutico, el individuo y su situación social y el equipo asistencial.

3. Ante la prescripción del tratamiento antirretroviral hay que tener en cuenta que excepcionalmente constituye una emergencia y que hay que preparar al paciente para afrontar la difícil tarea de realizarlo correctamente. Es necesario identificar y tratar las situaciones concomitantes que pueden impedir una adhesión correcta, como son la ansiedad, la depresión, el alcoholismo, la drogodependencia o la problemática social.

4. El tratamiento debe ser individualizado según las necesidades y posibilidades de cada paciente. La información correcta y detallada y disponer de un equipo asistencial con el cual se establezca una relación de confianza, así como la flexibilidad y la accesibilidad, son aspectos necesarios para lograr los objetivos planteados.

5. La evaluación de la adhesión debe formar parte de la asistencia en el seguimiento del paciente. Se propone la utilización de varios métodos complementarios entre sí: la evolución de la carga viral plasmática, la entrevista y el cuestionario estructurado, el recuento de comprimidos sobrantes y la asistencia a las citas de dispensación.

6. La valoración de la adhesión se debe realizar por fármacos y entre cada período de dispensación, con el objetivo de solucionar los posibles problemas.

7. El período de dispensación no debe ser superior a los 2 meses. Con ello, se favorece el apoyo a la adhesión, reforzando la importancia de la misma en cada visita al servicio de farmacia y, a su vez, se evita el derroche de medicación en pacientes que no la aprovechen o la acumulen debido a su bajo cumplimiento.

8. El equipo asistencial debe ser multidisciplinario y mantener, entre los integrantes, un constante intercambio de información. Estará formado por médicos (que realizan la prescripción), farmacéuticos (encargados del asesoramiento farmacológico y la dispensación del tratamiento) y enfermeras, psicólogos y psiquiatras como apoyo en la atención al paciente.

9. En todo momento, el equipo asistencial debe resaltar la importancia de la adhesión, las razones de la misma y las consecuencias que implica un tratamiento incorrecto con el fin de corregirlas a través de las medidas de intervención propuestas.

10. Si a pesar de todas estas recomendaciones no se consigue mejorar la adhesión puede ser adecuado en algunos pacientes suspender temporalmente el tratamiento antirretroviral.

En estos últimos años la industria farmacéutica está avanzando en el desarrollo de nuevos fármacos de vida media larga que harán mucho más fácil seguir el tratamiento. Aparecen algunas asociaciones de medicamen-

tos cuyo empleo, como en otras situaciones, se limita por ciertas circunstancias, como el ajuste de la dosis, pero en la mayoría de los casos son de gran utilidad. Falta todavía mejorar el aspecto de la tolerancia y los efectos adversos a largo plazo, ya que su incidencia es alta.

Aunque en nuestro entorno el aspecto económico no sea en este momento un factor limitante, sí lo es en muchos países del mundo; como se ha podido comprobar en la reciente reunión internacional de Durban, la gran mayoría de pacientes afectados están todavía sin tratamiento.

Bibliografía

1. Sackett DL, Snow JC. The magnitude of compliance and non-compliance. En: sackett DL, Haynes RB, editores. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore: Johns Hopkins Univ Pr, 1976: 11-27.
2. Dobkin JF. You say «adherence», I say «compliance». Infect Med 1998; 15: 11-65.
3. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM et al. Antiretroviral therapy in adults. Update recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2000; 283: 381-390.
4. Palella FJ, Delaney KM, Morman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 853-860.
5. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1 infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). Lancet 1998; 351: 723-724.
6. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. AIDS 2000; 14: 357-366.
7. Muma RD, Ross MW, Parcel GS, Pollard RB. Zidovudine adherence among individuals with HIV infection. AIDS Care 1995; 7: 439-447.
8. 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 [resumen]. En: 6th. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
9. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Díez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med 1998; 158: 1953.
10. López-Suárez A, Fernández-Gutiérrez del Álamo, Pérez Guzmán E, Girón-González JA. Adherence to the antiretroviral treatment in asymptomatic HIV-infected patients. AIDS 1998; 12: 685-686.
11. Wainberg MA, Friedland GH. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. JAMA 1998; 279: 1977-1983.
12. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. AIDS 1999, 13 (Supl 1): 61-72.
13. Altice FL, Friedland GH. The era of adherence to HIV therapy. Ann Intern Med 1998; 129: 503-505.
14. Hecht FM. Measuring HIV treatment adherence in clinical practice. AIDS Clin Care 1998; 10: 57-59.
15. Urquhart J, Blaschke TF. Patient compliance with anti-HIV treatments. Pract HIV AIDS 1997; 7: 1-8.
16. Sorensen JL, Mascovich A, Wall TL, DePhilippis D, Batki SL, Chesney M. Medication adherence strategies for drug abusers with HIV/AIDS. AIDS Care 1998; 10: 297-312.
17. Codina C, Knobel H, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Farm Hosp 1999; 23: 215-229.