

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



LA ADHERENCIA A TRATAMIENTOS CON MEDICAMENTOS
ANTI-RETROVIRALES EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA
CLINICA FAMILIAR "LUIS ANGEL GARCIA" DEL
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

Omar Daniel Muralles Díaz

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Guatemala, abril de 2005.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

LA ADHERENCIA A TRATAMIENTOS CON MEDICAMENTOS
ANTI-RETROVIRALES EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA
CLINICA FAMILIAR "LUIS ANGEL GARCIA" DEL
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

Informe Final de Tesis

Presentado por

Omar Daniel Muralles Díaz

Para optar al título de

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Guatemala, abril de 2005.

JUNTA DIRECTIVA

M. Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán	Decano
Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona	Secretaria
Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo	Vocal I
Lic. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Dr. Federico Adolfo Richter Martínez	Vocal III
Br. Carlos Enrique Serrano	Vocal IV
Br. Claudia Lucía Roca Berreondo	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A DIOS

Por ser luz y guía en todos los pasos de mi vida.

A MIS PADRES

Por su apoyo, consejo y cariño.

A MIS HERMANOS

Con todo mi cariño.

A MIS ABUELOS

Con especial afecto.

A MIS TIOS

Por su apoyo y cariño durante toda mi carrera.

A MIS PRIMOS

Porque comparten conmigo este triunfo.

A MIS SOBRINOS

Quienes ocupan un lugar muy especial en mi corazón.

A MIS COMPADRES Y AHIJADOS

Con cariño especial.

A MIS AMIGOS

Por su solidaridad y afecto, con quienes he compartido alegrías, tristezas, triunfos y tropiezos.

A LAS PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIH/SIDA

Para todos mi solidaridad y simpatía.

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores, el Dr. Eduardo Arathoon y en especial a MSc Blanca Samayoa Herrera, por su orientación, apoyo y valiosa ayuda profesional en la realización del presente trabajo de tesis.

A todo el personal de la Clínica Familiar “Luis Ángel García”, por su colaboración y apoyo.

A Ana Patricia Flores de Morales, por la inspiración y ayuda a concluir este proyecto.

Y a todas las personas que de una u otra forma colaboraron con la elaboración de este trabajo de tesis.

INDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	3
3. Antecedentes	4
3.1 Epidemiología del HIV/SIDA	4
3.2 Agente Causal	4
3.3 Transmisión	9
3.4 Patogénesis	10
3.5 Terapia Anti-retroviral	11
3.6 Adherencia	17
4. Justificación	27
5. Objetivos	28
6. Hipótesis	29
7. Materiales y Métodos	30
7.1 Universo del Trabajo	30
7.2 Materiales	30
7.3 Metodologías	31
7.4 Análisis y Manejo de Datos	31
8. Resultados	32
9. Discusión de Resultados	53
10. Conclusiones	58
11. Recomendaciones	59
12. Referencias	60
13. Anexo	65

13. ANEXOS

**ANEXO 13.1 LISTA DE ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR HIV QUE
IMPLICAN UNA DISMINUCIÓN EN LA FUNCION INMUNE CELULAR**

A	B	C	
<ul style="list-style-type: none"> - Infección por HIV - Linfadenopatía generalizada persistente - Enfermedad aguda (primaria) por HIV 	<p>Condiciones sintomáticas no enlistadas como A o C,</p> <p>a) atribuibles a defecto de la inmunidad celular</p> <p>b) evolución o manejo específico por estar complicados por HIV p.ej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Angiomatosis bacilar - Candidiasis genital persistente (>1 mes) - Candidiasis orofaríngea - Displasia cervical grave o CA in situ - Síndrome constitucional - Leucoplasia vellosa oral - Herpes Zoster - Púrpura trombocitopénica idiopática - Listeriosis - Neuropatía periférica - Enfermedad pélvica inflamatoria 	<ul style="list-style-type: none"> - Candidiasis esofágica traqueal, bronquial - Coccidioidomicosis extrapulmonar - Carcinoma cervical invasor - Criptosporidiasis intestinal crónica - Retinitis por CMV o en cualquier órgano que no sea retículoendotelial - Encefalopatía por HIV - Herpes simple con úlceras mucocutáneas de más de un mes, bronquitis o neumonía - Histoplasmosis diseminada - Isosporidiasis crónica - Sarcoma de Kaposi - Linfoma inmunoblástico, Burkitt o primario de SNC - M. Avium o M. Kansaii extrapulmonar - Neumonía por Pneumocystis carinii - Neumonía recurrente - Leucoencefalopatía multifocal progresiva - Bacteremia por salmonela recurrente - Toxoplasmosis cerebral - Síndrome de desgaste por HIV 	
<i>Conteo de células CD4+</i>	<i>Categoría A</i>	<i>Categoría B</i>	<i>Categoría C</i>
<i>> 500/mm³</i>	A1	B2	C1
<i>200- 499/mm³</i>	A2	B2	C2
<i>< 200/mm³</i>	A3	B3	C3

Nota: las áreas coloreadas en gris son las que reciben terapia Antiretroviral además de su terapia particular.

ANEXO 13.2

 <h2 style="text-align: center;">Diario de Medicamentos</h2>			
Identificación del Paciente:			
Para el(los) mes(es) de:		Año:	
<p>La información de este diario debe ser escrita por el paciente o encargado que observa el tratamiento. Preferiblemente llene con tinta de color negro.</p> <h3 style="text-align: center;">Instrucciones para el paciente</h3> <p>Tome sus medicamentos como se le indica a continuación:</p>			
Frasco	Medicamento	Cuanto se toma	Cada cuanto tomarlo
A			
B			
C			
D			
E			
<h3 style="text-align: center;">Recuerde Tomar Siempre su Medicina</h3> <p style="text-align: center;">Confirmo que la información de este diario es la correcta.</p> <p>Iniciales del Paciente: _____ Fecha: __/__/__</p>			
<h4 style="text-align: center;">En su próxima visita debe traer con usted</h4> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Este diario ⇒ Las medicinas que no ha tomado ⇒ Los frascos de sus medicinas <p>Fecha: <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> Hora: <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/></p>			

¿Quién llenó esta vez su Diario de Medicamentos?

1. Usted mismo
2. Un familiar
3. Un amigo
4. Otro _____

**RECUERDE TOMAR SIEMPRE SU
MEDICAMENTO**

Para poder seguir dándole sus medicamentos,
devuelva todas las pastillas que le sobraron, en su
próxima visita.

PARA USO DE LA CLINICA

Fecha devolución:	A	B	C	D	E
Dosis entregadas					
Dosis devueltas					
Porcentaje de Adherencia:					

**Asociación de Salud Integral -ASI-
Clínica Familiar "Luis Angel García"
Hospital General San Juan de Dios
Telefax: 232-9589
E mail: cflag@amigo.net.gt**

ANEXO 13.3 Comparación de combinaciones utilizadas

	TOMANDO 14 UNIDADES AL DIA			TOMANDO 10 UNIDADES AL DIA		
	% Adherencia Global	% Adherentes GRUPO 1 ¹	% Adherentes GRUPO 2 ²	% Adherencia Global	% Adherentes GRUPO 1 ¹	% Adherentes GRUPO 2 ²
Medicamentos por 1 mes	15.68	15.87	15.50	22.36	21.72	23
Medicamentos por 2 mes	32.5	32.5	0	29.74	32.51	26.98

1 Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.

2 Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.

1. RESUMEN

En Guatemala, el Programa Nacional de SIDA ha reportado oficialmente, al 30 de junio de 2003, 5,769 casos de pacientes infectados con VIH/SIDA. La terapia anti-retroviral ha ganado una difundida aceptación como el mejor tratamiento contra VIH en el mundo. La combinación de drogas se ha convertido en el estándar de tratamiento para la mayoría de pacientes con VIH, y la adherencia a estos tratamientos es una cuestión importante tanto para los médicos, investigadores y personas viviendo con VIH. La resistencia a los medicamentos es preocupante en los tratamientos para VIH porque una vez que esta ocurre, otros tratamientos quedan limitados. El costo de estos tratamientos es demasiado alto para nuestro sistema de salud, por lo que la adherencia adquiere una mayor importancia, ya que al contar con recursos limitados se busca la optimización de los mismos.

El objetivo del presente trabajo fue determinar los factores asociados a la adherencia en tratamientos anti-retrovirales de los pacientes que acuden a la Clínica Familiar “Luis Ángel García” del Hospital General San Juan de Dios.

La investigación consistió en revisar los expedientes de 60 pacientes, divididos en dos grupos de 30 personas, sometidos a un estudio comparativo de adherencia entre dos diferentes formas de administración de una dosis de un mismo medicamento (Grupo 1: 800 mg de indinavir cada 8 horas; Grupo 2: 1,200 mg de indinavir cada 12 horas) y estudiar las variaciones en la adherencia entre estos dos grupos y la relación de combinaciones de medicamentos, datos de laboratorio y efectos adversos con la adherencia.

Durante el estudio se determinó que la mejor combinación era la que tenía 10 unidades (cápsulas o tabletas) al día ya que presentaba un mejor promedio de pacientes adherentes, sobre todo en el grupo 2 (1,200 mg de indinavir cada 12 horas). En el transcurso del estudio no se dio una marcada diferencia entre los dos grupos en cuanto a la adherencia. En ambos se observó un porcentaje de personas adherentes alternativamente. El porcentaje de adherencia de los pacientes en el grupo 1 se mantuvo durante el estudio en la media de 95.6% (IC_{95%} 94.0 – 97.2%) sin variaciones drásticas entre cada visita, mientras que la del grupo 2 la media fue de 93.8% (IC_{95%} 92.5 – 95.2%) con variaciones mucho más drásticas entre cada visita. Con respecto a la cantidad de recuperación del sistema inmunológico, a

través de la medición del recuento de células CD4 el grupo 1 tuvo una media de 351.6 cel/ μ L (IC_{95%} 329.7 – 373.5 cel/ μ L) mientras que la media del grupo 2 fue 317.9 cel/ μ L (IC_{95%} 298.2 – 337.6 cel/ μ L).

Con respecto a la carga viral se observó que el grupo 1 presentó una media de 1.7×10^3 copias/ml (IC_{95%} 1.0×10^3 – 2.4×10^3 copias/ml) y el grupo 2 fue de 1.9×10^3 copias/ml (IC_{95%} 6.2×10^2 – 3.1×10^3 copias/ml). El grupo 1 mantuvo las cargas virales mas bajas durante todo el estudio, probablemente por su adherencia al tratamiento.

Mientras trascurrían las visitas, el grupo con menos personas adherentes era el que mas reportes de efectos adversos relacionados al sistema digestivo reportaba. Esto se evidenció mucho más en el grupo 2, que tomaba una carga mayor en cada dosis de indinavir (1,200 mg), por lo que este grupo presentó un porcentaje general menor de personas adherentes.

Por todo lo anterior se puede concluir en este estudio que: 1) Los factores que facilitaron la adherencia en este grupo de pacientes fueron los tratamientos con menos unidades por dosis al día. 2) La recuperación del sistema inmunológico es mayor en los pacientes adherentes desde el principio de los tratamientos y con valores de adherencia por arriba del 90%. 3) Los efectos adversos a los medicamentos (sobre todo los digestivos) tuvieron una repercusión directa en el porcentaje de adherencia de los pacientes.

2. INTRODUCCIÓN

La combinación de varias drogas que actúan sobre el virus de inmunodeficiencia humano (HIV) para inhibir su multiplicación o replicación dentro de las células CD4+ encargadas del sistema inmunológico ha logrado un avance significativo en la lucha contra el HIV y por consecuencia disminuir la progresión al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). La utilización de tratamientos anti-retrovirales ha logrado una disminución en la morbilidad y mortalidad provocada por esta enfermedad.

Los tratamientos anti-retrovirales son efectivos si se toman en forma adecuada. Precisamente esto es lo que se busca con un buen cumplimiento o adherencia a los distintos tratamientos, lograr los niveles séricos óptimos de las drogas en la sangre para evitar que el HIV se multiplique.

El HIV se replica rápidamente, produciendo hasta 10 billones de copias diariamente, y entre cada replicación se producen miles de mutaciones. La replicación y la resistencia del HIV explican la importancia de la adherencia. Inclusive breves periodos de tiempo con niveles séricos sub-óptimos de medicamentos pueden permitir desarrollo mutaciones que confieren resistencia y comprometen la respuesta de los virus a la terapia anti-retroviral. La no-adherencia a un determinado tratamiento se considera una falla terapéutica.

La adherencia se puede medir por el auto-reporte o diario que el paciente presenta para llevar un control de la ingesta de determinado tratamiento.

La presente investigación buscó determinar cuales son los niveles de adherencia a los tratamientos anti-retrovirales, en una población determinada, así como que factores favorecieron la adherencia o no-adherencia a dichos tratamientos.

3. ANTECEDENTES

3.1 Epidemiología del HIV/SIDA

A finales de 2003 el Programa de las Naciones Unidas para el SIDA (ONUSIDA) estimó 5.8 millones de nuevas infecciones por el HIV en el mundo, de las cuales 180,000 fueron en América Latina. Hubo en este año (2003) 3.5 millones de muertes atribuidas al SIDA, la cifra más alta que cualquier año anterior. Aproximadamente la mitad de quienes adquieren el HIV tienen menos de 25 años, y fallecen antes de los 35 años. ONUSIDA estima que existen 12.2 millones de niños y niñas huérfanos por el SIDA (perdieron a su madre antes de los 15 años de edad). La cifra total de personas viviendo con HIV/SIDA en el mundo se elevó a 46 millones, de las cuales, 1.9 millones viven en América Latina (1).

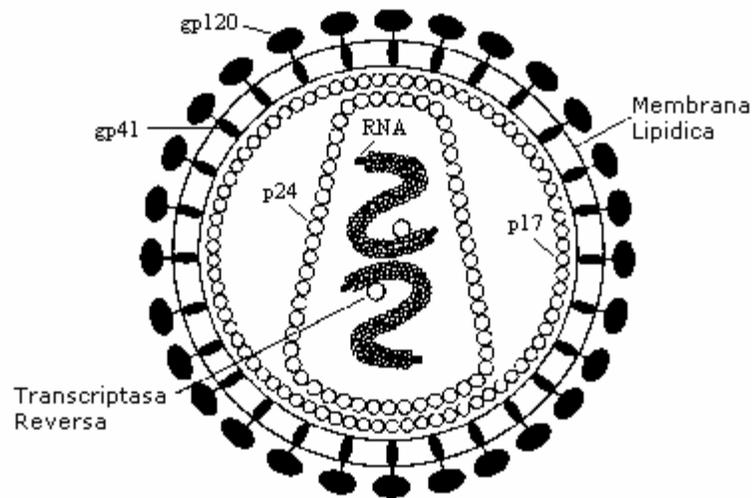
En Guatemala, el Programa Nacional de SIDA ha reportado oficialmente, al 30 de junio de 2003, 5,769 casos de pacientes infectados con VIH/SIDA (2).

3.2 Agente Causal

Entre los años 1983 a 1984 se reportó la presencia de una partícula viral en los pacientes con SIDA, que taxonómicamente fue clasificada como un lentivirus, perteneciente a la familia de los Retrovirus, llamados así por que son capaces de transcribir su genoma originalmente de RNA (Ácido RiboNucleico) en un genoma de DNA (Ácido DesoxiriboNucleico), razón por la cual pueden sufrir múltiples cambios en razón del mecanismo de la recombinación, de igual manera esto facilita la integración de los genes vírales en el material cromosómico de la célula afectada y en consecuencia la replicación masiva de los viriones (3-5).

3.2.1 Estructura del HIV

Los componentes del HIV son básicamente la envoltura, el genoma y las proteínas estructurales, ya que los viriones se constituyen por un centro (core) de nucleoproteínas recubierto de una bicapa lipídica que contiene las proteínas transmembranales y de superficie. El core viral contiene dos copias del genoma viral RNA y las moléculas asociadas al RNA de transferencia (RNAt) (5,6).



(8)

3.2.1.1 Envoltura

Todos los Retrovirus poseen una envoltura construida como una bicapa de lípidos y que proviene de la membrana de una célula previamente afectada, a ello se debe que se puedan encontrar trazas de proteínas celulares normales como antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA). (6)

3.2.1.2 Genoma RNA

El genoma del HIV consiste en un dímero de 2 moléculas idénticas en una sola cadena de RNA, lo que contrasta con el resto de los Retrovirus que son por demás simples al contar únicamente con sus genes básicos (gag, pol y env) los HIV contienen además genes reguladores que aumentan ó deprimen la expresión viral y que se conocen bajo las secuencias tat, rev, nef, vif, vpr y vpr, las funciones de estos genes son de carácter regulatorio y son los encargados de permitir que el virus pueda alterar su ciclo y quedar en un estado latente ó de poder auxiliar al genoma viral para integrarse al genoma huésped. (6)

3.2.1.3 Proteínas estructurales

Las proteínas retrovirales basan su nomenclatura en la actualidad en la mención inicial del gen del cual provienen mas una contracción de la función que cumplen basada en dos letras. (6,7)

3.2.1.3.1 Las proteínas gag

Las proteínas expresadas a partir del gen gag constituyen la mayor parte de la estructura de la capsida viral, es decir del compartimiento donde se encuentra contenido el

genoma viral, las proteínas comprendidas son MA (MAtriz) gag p17, CA (CApside) gag p24 y NC (NucleoCapside) gag p9. (6,7)

3.2.1.3.2 Las proteínas pol

Estas proteínas provienen de un precursor gag-pol el cual es fragmentado para obtener una serie de enzimas que participan activamente en la síntesis e integración del DNA viral en el genoma del huésped, esta fragmentación es llevada a cabo por la PR (PRoteasa) p10 que fragmenta al precursor en sus proteínas maduras estructurales (gen gag) y en las enzimas RT (ReversoTranscriptasa) p50, IN (INtegrasa) p31 y la PR p10 en sí (gen pol). Sin la actividad de esta proteasa solamente se obtendrían viriones inmaduros incapaces de completar su ciclo de replicación viral al no poder ensamblar y liberar la estructura del virus. (6,7)

La RT es una enzima que produce una copia en DNA del genoma viral RNA en el citoplasma de la célula infectada, se trata de un complicado proceso en el cual se combinan los dos paquetes del genoma viral para formar una molécula de DNA lineal, a este nivel se estima que existe una incorporación de mas de 10 bases incorrectas que constituyen otros tantos puntos de mutación en cada copia del genoma del HIV en razón de lo cual se suscitan diversos cambios en el tropismo del virus, su resistencia a drogas, capacidad de evasión del sistema inmune, etc. (6,7)

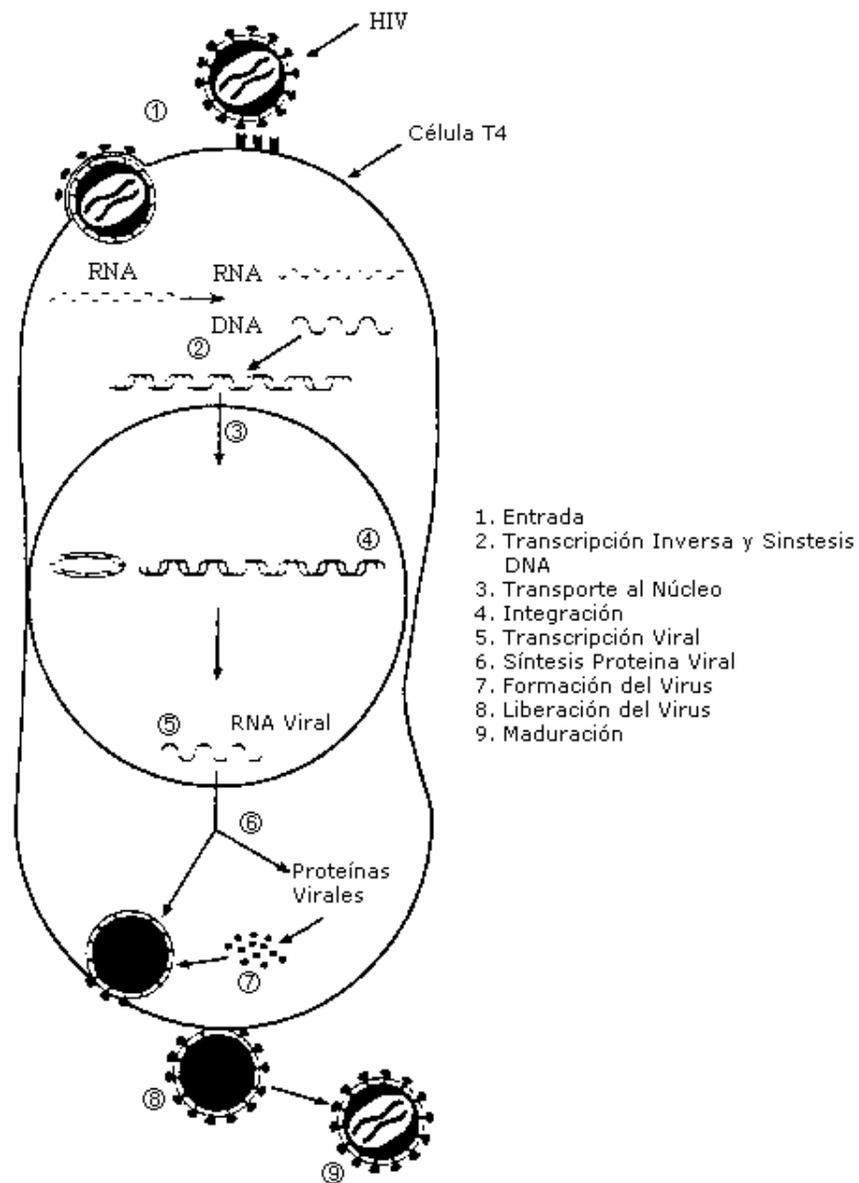
3.2.1.3.3 Las proteínas env

El gen env codifica para un precursor poliprotéico p160 que es modificado por glicosilación en un gp160 mismo que es madurado por procesos celulares en dos proteínas, la SU (Superficie) gp120 y la TM (TransMembranal) gp41, al expresarse las proteínas del gen env se disminuye la síntesis de receptores de superficie CD4 por lo que la célula se vuelve resistente a la súper infección por HIV. Así pues las proteínas del gen env median la adhesión y la penetración del HIV a la célula huésped. (6,7)

3.2.1.3.4 Proteínas reguladoras

Los Lentivirus a diferencia de los oncovirus poseen genes reguladores que pueden aumentar ó disminuir la replicación viral. (6,7)

3.2.2 Ciclo de Vida del HIV



(8)

3.2.2.1 Entrada

La infección comienza cuando una partícula de HIV, que contiene 2 copias del RNA del HIV, se encuentra con una célula con una superficie molecular del grupo designado 4 (CD4). Las células con estas moléculas son conocidas también como CD4+. Una o más de las moléculas gp120 del virus se unen con las moléculas CD4 de la superficie de la célula.

Las membranas de la célula y el virus se fusionan, un proceso que probablemente involucra tanto al gp41 como a un segundo “cofactor de fusión” molecular de la superficie de la célula. Después de la fusión el RNA viral, las proteínas y enzimas se liberan dentro de la célula (8).

3.2.2.2 Transcripción Inversa

En el citoplasma de la célula, la transcriptasa reversa del HIV convierte el RNA viral en DNA. Las drogas llamadas inhibidores de la transcriptasa reversa actúan al interferir con esta etapa del ciclo de vida del virus (8).

3.2.2.3 Integración

El nuevo DNA del HIV se transporta dentro del núcleo de la célula, donde se empalma con el DNA del huésped con la ayuda de la HIV integrasa. Una vez incorporado dentro de los genes de la célula, el DNA del HIV es llamado “provirus”. Billones de células en personas infectadas de HIV pueden tener DNA HIV (8).

3.2.2.4 Transcripción

Para que un provirus produzca nuevos virus, las copias de RNA deben poder leer la maquinaria de fabricación de proteínas de la célula huésped. Estas copias son llamadas RNA mensajero (RNAm), y la producción de RNAm se llama transcripción, un proceso que involucra las propias enzimas de la célula huésped (8).

3.2.2.5 Traducción

Después que el RNAm HIV es procesado en el núcleo de la célula, este es transportado al citoplasma. Las proteínas del HIV son críticas para este proceso: por ejemplo, una proteína codificada por el gen *rev* permite al RNAm codificar proteínas estructurales de HIV para ser transferidas del núcleo al citoplasma. Sin esta proteína *rev*, las proteínas estructurales no se fabrican. En el citoplasma, el virus induce a la maquina productora de proteínas de la célula (incluyendo estructuras llamadas ribosomas) a producir largas cadenas de proteínas virales y enzimas, utilizando el RNAm HIV como modelo. Este proceso se llama traducción (8).

3.2.2.6 Ensamblaje y germinación

Las recién fabricadas proteínas del core del HIV, las enzimas y el RNA se reúnen dentro de la membrana celular, mientras las proteínas de la envoltura del virus se agregan junto a la membrana. Una partícula viral inmadura se forma y sale de la célula, adquiriendo

una envoltura que incluye tanto las proteínas de la membrana de la célula y del HIV. Durante esta parte del ciclo de vida del virus, el core del virus es inmaduro y aun no es un virus infeccioso. Las largas cadenas de proteínas y enzimas que hacen inmaduro el core viral son divididas en pequeñas partes por una enzima viral llamada proteasa. Este paso provoca partículas virales infecciosas. Las drogas llamadas inhibidores de la proteasa interfieren con esta etapa del ciclo de vida viral (8).

3.2.3 Subtipos de HIV

Existe una sustancial variación genética entre los HIV debido a su alto grado de replicación así como a la escasa fidelidad de su transcriptasa reversa. Esto provoca que prácticamente todo paciente infectado desarrolle una o varias subespecies particulares. El mayor reporte de variación se relaciona con el gen *env* y en menor cantidad con el gen *gag* y *pol*, la hipervariabilidad del gen *env* se relaciona con la respuesta inmune contra el virus. La relevancia de estos subtipos se debe principalmente a que existen variaciones en la patogenicidad de las distintas cepas (9).

3.3 Transmisión

La transmisión del virus se da por medio de tres formas principales: contacto sexual, contacto con sangre infectada, y de madre a hijo. Durante el sexo el virus puede entrar a través de las mucosas de la vagina, vulva, pene, recto o, rara vez, por la boca. El contacto con sangre contaminada incluye las transfusiones de sangre y con mas frecuencia al compartir agujas o jeringas contaminadas con cantidades mínimas de sangre. Durante el embarazo o el parto, la madre puede contaminar al niño; y se ha determinado que también por medio de la leche materna (4,5,10).

Tabla 1 Riesgo de infectividad del HIV

Fluido infeccioso sobre herida	Infección 100%
Coito heterosexual	Hombre 2% por copula Mujer 4% por copula
Coito homosexual	Activo 4%; Pasivo 8%
Piquete con aguja infectada	0.4 %, con terapia 0.04%

El HIV es un virus cuyo genoma es, en forma nativa, constituido por RNA lo cual lo hace particularmente lábil ante el medio ambiente exterior, no obstante la labilidad de su genoma la envoltura del virus le permite resistir hasta 6 u 8 horas en el hostil ambiente del exterior, su inactivación es segura con la utilización de temperaturas de esterilización (>115° C) o sustancias químicas como pueden ser las sustancias halogenadas como el cloro, existen también otras sustancias polipeptídicas como el Nonoxinol 9 que también poseen dicha facultad. (4,9,10)

3.4 Patogénesis

Existe un curso típico para la infección por HIV que clásicamente inicia con síntomas de enfermedad clínica aguda de variable severidad a la cual sigue un prolongado periodo de latencia clínica (mas no viral), manifestándose posteriormente enfermedad clínica marcada por una susceptibilidad incrementada para infecciones oportunistas así como ciertas neoplasias tales como linfomas y sarcóma de Kaposi. La infección por HIV progresa a una etapa latente aun en la fase de mayor respuesta inmune humoral y mediada por células, la cual invariablemente coarta la replicación viral traduciéndose en un decremento del virus en sangre pero no se logra erradicar el virus del cuerpo (10).

La duración de la etapa latente varia en forma amplia así como la progresión a SIDA que incluso tiene un periodo medio de 8 a 10 años a partir del momento de la infección en el 80% de los individuos infectados por HIV y que sin embargo tiene una progresión de 2 a 3 años en un 10 a 15% de los pacientes, cabe mencionar que a la fecha

existen pacientes con HIV detectado en 1984 y que a la fecha no han desarrollado la enfermedad si bien permanecen con el virus desde su infección (10).

La progresión a SIDA implica la aparición de manifestaciones relacionadas con la disminución de la actividad de las células T, específicamente de los linfocitos CD4, lo cual se traduce como una susceptibilidad incrementada a padecer infecciones oportunistas como podrían ser candidiasis esofágica, neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), citomegalovirus, etc., además pueden aparecer neoplasias como sarcóma de Kaposi, linfomas de Burkitt, displasia cervical, etc. (Ver Anexo 1) (4,9,10).

Ya se ha mencionado que el paciente infectado con HIV progresa a SIDA en un lapso aproximado de 7 a 11 años, los estudios realizados para determinar el rango de esta progresión indican que existen factores como la dinámica de producción y destrucción viral, la fuerza de la respuesta de los linfocitos T supresores contra las células infectadas, los anticuerpos neutralizadores así como el fenotipo del virus (ya que se ha notado que los virus formadores de sincitio con rápido crecimiento tiene un mayor grado de progresión que aquellos que no lo son), también se ha notado que en los extremos de la vida se suscita una progresión mas rápida (10).

3.5 Terapia Anti-retroviral

La terapia anti-retroviral ha ganado una difundida aceptación como el mejor tratamiento contra HIV en Norteamérica y el Oeste de Europa (11-13). La meta de esta terapia es suprimir la replicación del HIV in vivo tanto como sea posible, y como consecuencia una disminución de la morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados (14).

3.5.1 Monoterapia Anti-retroviral

En 1987, la Zidovudina, el primer inhibidor de la transcriptasa reversa, demostró una mejoría en la morbilidad y mortalidad de pacientes con un HIV avanzado, y para 1990 habían suficientes evidencias que indicaban su uso para pacientes sintomáticos con HIV y no sintomáticos con un conteo de células CD4 menor a 500 células por mm³ (15-18).

Entre 1990 y 1995 surgió una era de monoterapias secuenciales, basadas en evidencias de que cambiándole a los pacientes la Zidovudina a Didanosina o Estaduvina en varias etapas de la enfermedad se lograba con una mejoría clínica (19-21).

3.5.2 Combinaciones o Cócteles Antiretrovirales

A finales de 1995 se presentaron resultados de estudios de la combinación de Zidovudina mas Didanosina o Zalcitabina, y luego Lamivudina, que demostraron una marcada disminución en la morbilidad y mortalidad comparado con la monoterapia de Zidovudina. A principios de 1996, la terapia de combinación de nucleósidos se incorpora rápidamente a la practica clínica (22-25).

El primer inhibidor de la proteasa, Saquinavir, se aprobó en los EE.UU. a finales de 1995, y a principios de 1996, la primera evidencia convincente de que los inhibidores de proteasa podían disminuir la morbilidad y mortalidad en personas con HIV se presentó. Para mayo de 1996, el Ritonavir y el Indinavir se aprobaron y comercializaron en EE.UU. Evidencia adicional de un beneficio clínico, inmunológico y virológico de la terapia combinada con inhibidores de la proteasa se presento en la Conferencia Mundial de SIDA de julio de 1996 y para la segunda mitad de 1996 el uso de inhibidores de la proteasa tomo un rol prominente en la practica clínica (26,27).

En 1996, la Nevirapina se convirtió en el primer NNRTI que se aprobó en EE.UU., y para 1997, el Nelfinavir y la Delaverdina también se comercializaban. Para mediados de 1997, el cuidado estándar que usaba Tratamiento Anti-retroviral incluía un inhibidor de proteasa (PI) o un NNRTI como tratamiento optimo para una infección por HIV (28).

3.5.3 Medicamentos Anti-retrovirales

Las drogas antiretrovirales disponibles en la actualidad se dividen de acuerdo a su sitio de acción en tres categorías: Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (NRTI)*; No Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (NNRTI)*; e Inhibidores de Proteasa (PI)* (29).

* Por sus siglas en Ingles

3.5.3.1 Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (NRTI):

Los primeros medicamentos anti-retrovirales efectivos fueron los nucleósidos análogos. Estos actúan incorporándose dentro del DNA del virus, deteniendo por consiguiente el proceso de construcción del virus. El resultado es un DNA incompleto y que no puede crear nuevos virus. (29)

Nombre Genérico	Zidovudina (AZT, ZDV)	Estaduvina D4T	Didanosina DdI	Zalcitabina DdC	Lamivudina 3TC	Abacavir (ABC)
Nombre Comercial	Retrovir	Zerit	Videx	HIVID	Epivir	Ziagen
Forma	cápsulas 100 mg tabletas 300 mg solución IV 10 mg/ml solución PO 10 mg/ml	Cápsulas 15, 20, 30, 40 mg	Tabletas 25, 50, 100,150 mg Sobres 167,250 mg	tabletas 0.375, 0.75 mg	tabletas 150 mg solución PO 10 mg/ml	tabletas 300 mg solución PO 20 mg/ml
Dosis	200 mg tid o 300 mg bid o con 3TC Como Combivir 1 bid	>60 kg: 40 mg bid <60 kg: 30 mg bid	Tabletas >60 kg: 200 mg bid <60 kg: 125 mg bid	0.75 mg tid	150 mg bid <50 kg: 2mg/kg bid o con AZT Combivir 1 bid	300 mg bid
Efectos Adversos	Supresión de la medula ósea: Anemia y/o neutropenia. Enfermedades subjetivas: intolerancia GI, jaqueca, insomnio, astenia. Acidosis láctica con esteanosis hepática es rara pero potencialmente tóxica con el uso de NITR	Neuropatía periférica Acidosis láctica con esteanosis hepática es rara pero potencialmente tóxico con el uso de NITR	Pancreatitis Neuropatía periférica Nausea Diarrea Acidosis láctica con esteanosis hepática es rara pero potencialmente tóxica con el uso de NITR	Neuropatía periférica Estomatitis Acidosis láctica con esteanosis hepática es rara pero potencialmente tóxico con el uso de NITR	Toxicidad mínima Acidosis láctica con esteanosis hepática es rara pero potencialmente tóxico con el uso de NITR	Reacciones de hipersensibilidad (pueden ser Fatales): fiebre, rash, nausea, vomito, malestar o fatiga, y perdida del apetito.* Acidosis láctica con esteanosis hepática es rara pero potencialmente tóxico con el uso de NITR

* Pacientes que desarrolla síntomas de hipersensibilidad deben discontinuar el Abacavir tan pronto como la reacción se sospeche. Abacavir no se debe reiniciar, porque se incrementan los síntomas

3.5.3.2 No Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Reversa (NNRTI):

Es la clase más nueva de agentes anti-retrovirales, estos detienen la producción de HIV ligándose directamente con la transcriptasa reversa y previniendo la conversión de RNA a DNA. Estas drogas son llamadas inhibidores “no nucleósidos” porque aunque trabajen en la misma etapa de los análogos nucleósidos, actúan de forma diferente. (29)

Nombre Genérico	Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
Nombre Comercial	Viramune	Rescriptor	Sustiva
Forma	tabletas 200 mg	tabletas 100 mg	cápsulas 50, 100, 200 mg
Dosis Recomendada	200 mg PO qd x 14 días luego 200 mg PO bid	400 mg PO tid, o 4 tabletas 100 mg en 3 onz de agua Separar las dosis de DdI o antiácidos por una hora	600 mg PO qHS
Efectos Adversos	Rash ¹ Incremento de los niveles de transaminasas Hepatitis	Rash ¹ Incremento de los niveles de transaminasas Jaquecas	Rash ¹ Síntomas a nivel del sistema nervioso central ² Incremento de los niveles de transaminasas Falsos positivos en test cannabinoides Teratogenico en Monos ³

1 En ensayos clínicos los NNITR se suspenden debido al rash en 7% con Nevirapina, 4.3% con delavirdina y 1.7% con Efavirenz. Raros casos del Síndrome de Steven-Johnson se reportaron con el uso de NITR.

2 Pueden incluir aturdimiento, somnolencia, insomnio, sueños anormales, confusión, pensamiento anormal, impedimentos de concentración, amnesia, agitación, despersonalización, alucinaciones y euforia.

3 No existen datos de teratogenicidad en primates no humanos de otros NNITR

3.5.3.3 Inhibidores de Proteasa (PI):

Los inhibidores de la proteasa actúan en el último paso del ciclo de reproducción del virus. Previenen que el HIV se ensamble exitosamente y sea liberado de la célula CD4+ infectada. (29)

Nombre Genérico Nombre Comercial	Indinavir Crixivan	Ritonavir Norvir	Saquinavir		Nelfinavir Viracept
			Invirase	Fortovase	
Forma	cápsulas 200, 400 mg	cápsulas 100 mg solución PO 600 mg/7.5 ml	cápsulas 200 mg	cápsulas 200 mg	tabletas 250 mg polvo oral 50 mg/g
Dosis Recomendada	800 mg c/8 horas Separar dosis con ddl por una hora	600 mg c/12* Separar dosis con ddl por dos horas	400 mg bid con ritonavir; Invirase no se recomienda de otra forma	1200 mg tid	750 mg tid
Efectos Adversos	Nefrolitiasis Intolerancia GI, nausea Lab: Aumento indirecto bilirrubinemia (inconsecuente) Jaqueca, astenia, visión borrosa, aturdimiento, rash, sabor metálico, trombocitopenia. Hiperglicemia** Redistribución de grasas y anormalidades lipídicas*** Posible incremento de sangrado en pacientes con hemofilia	Intolerancia GI, nausea, vómitos, diarrea Parestesis - circumural y extremidades Hepatitis Astenia Gusto desagradable Lab: Aumento triglicéridos > 200%, aumento transaminasas, CPK y ácido urico elevados Hiperglicemia** Redistribución de grasas y anormalidades lipídicas*** Posible incremento de sangrado en pacientes con hemofilia	Intolerancia GI, nausea y diarrea Jaquecas Aumento de enzimas transaminasas Hiperglicemia** Redistribución de grasas y anormalidades lipídicas*** Posible incremento de sangrado en pacientes con hemofilia	Intolerancia GI, nausea, diarrea, dolor abdominal y dispepsia Jaquecas Aumento de enzimas transaminasas Hiperglicemia** Redistribución de grasas y anormalidades lipídicas*** Posible incremento de sangrado en pacientes con hemofilia	Diarrea Hiperglicemia** Redistribución de grasas y anormalidades lipídicas*** Posible incremento de sangrado en pacientes con hemofilia

*Escalas dosis Ritonavir: Día 1 - 2: 300 mg bid; día 3 - 5: 400 mg bid; día 6 - 13: 500 mg bid; día 14: 600 mg bid. Combinado Saquinavir (400 mg PO bid) mas Ritonavir (400 mg PO bid)

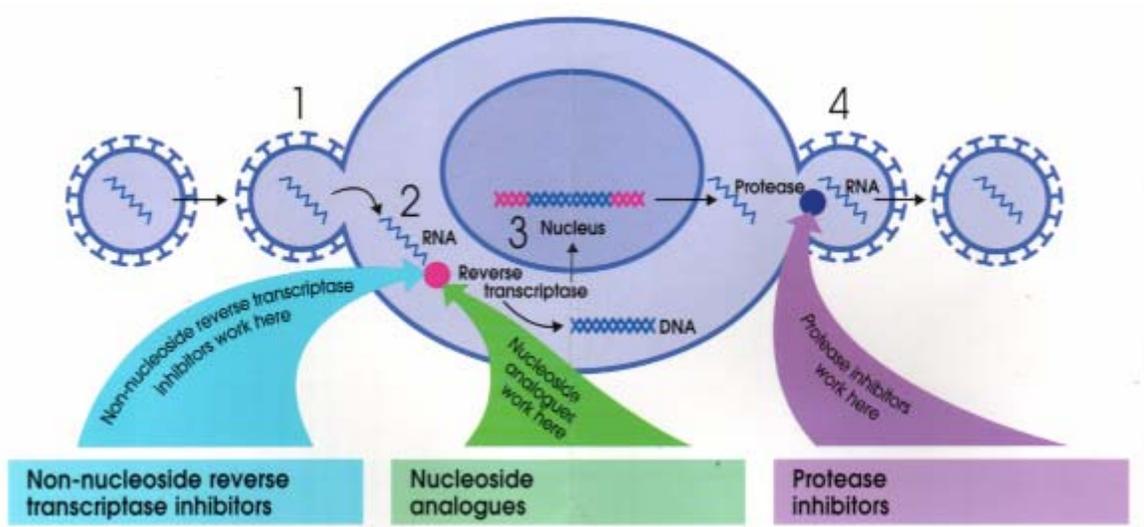
**Se reportan casos de empeoramiento de glicemia en pacientes diabéticos y casos de cetoacidosis diabética en pacientes no diabéticos con el uso de IP

***La redistribución de grasas y anormalidades lipídicas se incrementan con el uso de IP. Descontinuar el uso para contrarrestar el efecto.

Pacientes con hiperglicidemia o hipercolesterolemia deben evaluarse por riesgos cardiovasculares o pancreatitis. Se requiere modificar la dieta, disminución de agentes lípidos o discontinuar los IP.

Este último grupo es el más nuevo de los tres, aunque sus resultados han sido buenos aun se tiene una experiencia limitada (29).

3.5.4 Sitios de Acción de los Medicamentos Anti-retrovirales



1. El HIV entra a la célula CD4+.
2. El HIV utiliza la enzima conocida como transcriptasa inversa para convertir el RNA en DNA.
3. El DNA del HIV entra en el núcleo de la célula CD4+ y se inserta dentro del DNA de la célula. El DNA del HIV da instrucciones a la célula de hacer muchas copias del virus original.
4. Las partículas del nuevo virus se ensamblan y este abandona la célula, listo para infectar a otras células CD4+.

3.5.5 Utilización de los diferentes esquemas terapéuticos

La elección entre uno u otro de los esquemas de terapia Antiretroviral depende de la constante evaluación por parte de un médico acucioso, si bien se han detectado algunos indicadores de laboratorio, el papel de la clínica continua siendo preponderante (29).

Además del tratamiento Antiretroviral se debe prestar atención a las distintas enfermedades oportunistas que suelen presentarse en asociación con la infección por HIV, los procedimientos a utilizar depende de varios factores desde el estado general del paciente, la resistencia bacteriana, la tolerancia a los medicamentos, etc. (29).

3.6 Adherencia

La combinación de drogas se ha convertido en el estándar de tratamiento para la mayoría de pacientes con HIV, y la adherencia a estos tratamientos es una cuestión importante tanto para los médicos, investigadores y personas viviendo con HIV. La adherencia a los tratamientos es necesaria para mantener los niveles virales bajos y minimizar el desarrollo de resistencia a los medicamentos (30).

La resistencia a los medicamentos es preocupante en los tratamientos para HIV porque una vez que esta ocurre, las porciones a otros tratamientos quedan limitadas (31,32).

La causa mas frecuente de desarrollo de resistencia a los medicamentos es que los pacientes olvidan dosis o toman los anti-retrovirales incorrectamente (dosis bajas o no siguen las restricciones con los alimentos). Debido a la habilidad del HIV de mutar rápidamente en ausencia de medicamentos o con tratamientos subterapeuticos, tomar los medicamentos anti-retrovirales exactamente como se prescriben sin olvidar o reducir las dosis es muy importante (32).

Un 100% de adherencia para los tratamientos anti-retrovirales actuales es difícil de lograr. Para pacientes con HIV, que toman 12 o más píldoras al día (que lo tendrán que hacer por el resto de su vida), hace muy difícil que tengan un 100% de adherencia (33).

3.6.1 Adherencia en el HIV

Estudios recientes encontraron una asociación entre la poca adherencia y resultados virológicos adversos. En San Francisco, la no adherencia en pacientes con Tratamiento Anti-retroviral fue un indicador alto de falla para lograr una supresión viral a niveles bajos de detección (34).

En un estudio de pacientes que habían olvidado dosis de drogas anti-retrovirales en 28 o más días durante las 52 semanas del estudio, tenían logros significativamente bajos en cuanto a la supresión viral tanto para niveles de 500 copias por ml y de 50 copias por ml (35).

Con respecto al comportamiento de la toma de los tratamientos anti-retrovirales, dos encuestas recientes mostraron que un 33% de los pacientes olvidaron dosis dentro de los tres días anteriores a la encuesta (36).

Factores asociados a una pobre adherencia incluyen alcoholismo activo, uso de drogas y el no tener la enfermedad en estado avanzado. Las razones para fallar en las dosis se predijeron e incluían olvido, estar ocupado, estar fuera de la ciudad, estar durmiendo, estar deprimido, tener efectos adversos, y estar muy enfermo. La inestabilidad de vivienda puede conducir a una poca adherencia, pero no sin excepciones; un programa reciente logro un 70% de rango de adherencia entre personas sin casa utilizando horarios de clínica flexibles, acceso a personal de la clínica e incentivos (37,38).

3.6.2 Formas de Evaluar la Adherencia en Tratamientos Anti-retrovirales

La medición de la adherencia es imperfecta y carente de un estándar. El auto-reporte o diario (Ver Anexo 2) del paciente es poco predictivo de la veracidad de la adherencia; sin embargo, un estimado de pobre adherencia por el paciente tiene un valor altamente predictivo y debería considerársele seriamente (39).

Cada una de las ayudas para medir la adherencia, tales como el conteo de píldoras, registros de la farmacia, frascos de píldoras inteligentes con chips que graban cada vez que son abiertos (“Memscaps”), y otros mecanismos que se puedan utilizar, siempre requieren de la comparación con los auto-reportes (diarios) (39).

3.6.3 Estrategias de Adherencia a Tratamientos Anti-retrovirales

Para lograr Adherencia a los tratamientos anti-retrovirales, es necesario desarrollar estrategias relacionadas a las variables de los tratamientos. Estas variables son: el paciente, el equipo de salud y el tratamiento (40).

3.6.3.1 Estrategias relacionadas al paciente

El primer principio es la negociación del plan de tratamiento que el paciente entienda y que este dispuesto el o ella a cumplir (40).

Antes de que se escriba la primera receta, el paciente esta en la intervención de tomarse el medicamento tal y como se le indico (41).

Esta intervención toma tiempo, son necesarias dos o tres visitas, y paciencia. Una intervención específica se debe incluir como meta de la terapia, incluyendo revisiones de los logros esperados basándose en una línea basal de carga viral y conteo de células CD4+, las razones de la necesidad de la adherencia, y un plan de mecanismos para lograr la

adherencia. Los pacientes deben entender que le primer tratamiento anti-retroviral es la mejor intervención de éxito a largo plazo (42).

El medico y el equipo de salud deben desarrollar un plan concreto para el tratamiento específico, incluyendo el espaciamento de las dosis de medicamentos con respecto a las comidas y otras actividades diarias. Cajas diarias o semanales de píldoras, relojes con alarma, localizadores y otros aparatos son útiles. Las reacciones adversas a los medicamentos pueden afectar la adherencia al tratamiento. El facultativo debe informar al paciente con anterioridad sobre los posibles efectos adversos de los medicamentos y cuando estos pueden ocurrir; la información del tratamiento debe incluirse en la primera receta, junto con la intervención de lo que es una respuesta apropiada al tratamiento y la posibilidad de contactar con él medico (43).

Educar a la familia y amigos es muy importante con respecto a la adherencia, tanto como el reclutamiento de la familia y amigos para que participen en el plan para la adherencia a los medicamentos puede ser invaluable. La intervención de la comunidad puede ser de ayuda, incluyendo grupos de apoyo a la adherencia, o incluyendo temas de adherencia en interacciones de grupo regulares (43).

Tabla I. Estrategias para mejorar la Adherencia: Relacionadas al paciente.

- Negociar un plan de tratamiento, que el paciente entienda y al cual este el o ella dispuesto a comprometerse
- Tomarse tiempo, varios encuentros para educar y explicar al paciente la metas de la terapia y la necesidad de la adherencia
- Determinar si se esta listo para tomar los medicamentos antes de que se escriba la primera receta
- Reclutar a la familia y amigos para apoyar el plan de tratamiento
- Desarrollar un plan concreto para un régimen específico, relacionado a las comidas, itinerario diario, efectos adversos
- Proveer de itinerarios escritos y dibujos de los medicamentos, cajas diarias o semanales de píldoras, relojes con alarma, localizadores, otros mecanismos para facilitar la adherencia

- Desarrollar grupos de apoyo de adherencia, o agregar este tema a la agenda de otros grupos de apoyo.
- Desarrollar vínculos con organizaciones locales relacionadas a la adherencia con sesiones educativas y practicas de estrategias
- Considerar practicas con píldoras vacías

(43)

3.6.3.2 Estrategias relacionadas al Medico y Equipo de Salud

Como anteriormente se dijo, el principal principio es la negociación de un tratamiento que el paciente entienda y con el cual el o ella se comprometan. Las sugerencias de las estrategias para los médicos y el equipo de salud están anotadas en las tablas II y III. Una relación de confianza es esencial. El facultativo debe lograr un mecanismo factible para comunicarse entre las visitas a la clínica, como punto de partida para monitorear la adherencia, y una respuesta efectiva cuando hayan efectos adversos de los medicamentos o decaimientos (43).

La adherencia requiere un despliegue completo de todo el equipo de salud disponible. Refuerzos regulares de dos o más miembros del equipo puede ayudar a lograr la adherencia. Entrenamiento específico en tratamientos anti-retrovirales y adherencia se deben ofrecer y actualizaciones regulares (43).

El monitoreo puede identificar periodos de poca adherencia. Las respuestas razonables incluyen en incremento en la frecuencia de los seguimientos clínicos, acortamiento de los intervalos de seguimiento, y reclutamiento de miembros adicionales para el equipo de salud, dependiendo de la naturaleza del problema (43). El uso intermitente de drogas o crisis emocionales puede indicar la referencia a instituciones de salud mental o de fármaco-dependientes, o recurrir al involucramiento de familiares y amigos para una intervención (43).

Nuevos diagnósticos o síntomas pueden influir en la adherencia. Por ejemplo, la depresión puede requerir la referencia, manejo y consideraciones a corto y largo plazo que afecten la adherencia. La interrupción de todos los medicamentos al mismo tiempo puede ser mas deseable a una adherencia incierta durante unos dos meses de exacerbación de una depresión crónica (43).

 Tabla II. Estrategias para mejorar la Adherencia: Relacionadas al Medico.

- Establecer confianza
- Servir como educador, fuente de información, soporte y monitoreo.
- Proveer de acceso entre visitas para preguntas, solución de problemas mediante localizador, incluir cobertura de vacaciones
- Monitorear la adherencia; intensificar el manejo durante periodos de baja adherencia (p.e. visitas más frecuentes, reclutar familiares o amigos, destacamento de otros miembros del equipo, referir a instituciones especializadas)
- Utilizar el equipo de salud para todos los pacientes; para pacientes difíciles; para necesidades especiales.
- Considerar el impacto de nuevos diagnósticos en la adherencia tales como depresión, enfermedades hepáticas, falta de peso, fármaco-dependencia recurrente, e incluir la intervención de la adherencia en el manejo

 (43)

 Tabla III. Estrategias para mejorar la adherencia: Relacionadas al Equipo de Salud

- Utilizar enfermeras, farmacéuticos, educadores, voluntarios, consejeros, médicos asistentes, enfermeras practicantes, investigadores para reforzar el mensaje de la adherencia.
- Proveer de entrenamiento de apoyo al equipo relacionado con los Tratamientos Anti-retrovirales y la Adherencia
- Añadir la mediación de la Adherencia al trabajo de descripción del equipo de apoyo de HIV, añadir el rol de cuidado continuo para mejorar el acceso a los pacientes

 (43)

3.6.3.3 Estrategias relacionas con el tratamiento.

Para extenderse lo mas posible, los tratamientos anti-retrovirales deben ser lo mas simples posibles para reducir el numero de píldoras y la frecuencia de la terapia, y así

minimizar las interacciones y los efectos adversos entre medicamentos. Esto es particularmente cierto para los pacientes con fuertes prejuicios en contra a dosificaciones de muchas píldoras y con mucha frecuencia; y para algunos pacientes esto carece de importancia. Evidencia reciente en estrategias de dosis alternas de regímenes de tratamientos anti-retrovirales pueden permitir dosificaciones más aceptables y deberían ser observadas muy de cerca por los médicos para futuras validaciones de tratamientos clínicos. Estudios clínicos comparativos de dosis simples programadas para Didanosina, Nelfinavir y Saquinavir en cápsulas de gelatina blanda están actualmente en desarrollo. Basados en resultados preliminares de estos ensayos, muestran que la Didanosina administrada en una dosis única de 400 mg, y el Nelfinavir administrado como 1250 mg dos veces diarias resulto estas en un área similar de la curva de concentración-tiempo y en una respuesta virológica e inmunológica similar cuando se comparo con las dosis aprobadas. Las cápsulas de gelatina blanda de Saquinavir administradas como 1600 mg dos veces al día producen una exposición menor diaria y concentraciones similares en suero comparado con el régimen estándar de 1200 mg tres veces al día (43).

Los tratamientos deben escogerse con los requerimientos de comida con los que el paciente pueda concordar. Algunos tratamientos requieren el estomago vacío varias veces al día lo que puede ser difícil para pacientes con faltas de peso, así como los tratamientos que requieren altas ingestas de grasa pueden ser difíciles para pacientes con intolerancia a la lactosa o aversión a la grasa (43).

Tabla IV. Estrategias para mejorar la Adherencia: Relacionadas a los medicamentos

- Informar al paciente, anticipadamente, de los efectos adversos de los medicamentos
- Simplificar los requerimientos de alimentos
- Evitar la interacción entre los medicamentos
- Si es posible, reducir la frecuencia de las dosis y el número de píldoras

3.6.4 Adherencia en la Terapia Combinada

La atención dada a la adherencia por clínicos, investigadores y la industria farmacéutica sugiere un reconocimiento extendido de que la adherencia es un problema (44). Tal vez los datos más impresionantes son los presentados por Deeks et al. En este estudio se determinaron las de cargas virales en pacientes observados en la consulta externa de un Hospital, que tenían una terapia combinada de por lo menos 24 semanas. Encontraron que solamente 63 (47%) de los 136 pacientes estudiados tenían criterios para considerar un tratamiento exitoso (niveles indetectables de plasma viral RNA <500 copias/ml). Setenta y tres pacientes (53%) del estudio de cohorte evidenciaban un incremento en la replicación viral. Usando regresión logística multivariada, los predictores independientes de replicación viral fueron: línea base baja en conteo de células CD4, línea base alta de carga viral, continuación del nucleosido prescrito previamente y añadiendo un inhibidor de proteasa, y evidencia de no-adherencia o reducción de dosis anotadas en el registro médico. De particular relevancia aquí es que la no adherencia fue mas predictiva de falla terapéutica tanto de las líneas base de conteo de células CD4 y carga viral (44).

Indicadores recientes de los niveles de no-adherencia en las terapias combinadas surgieron cuando comités del Recruitment, Adherence an Retention and Patient Care de la ACTG desarrollaron y evaluaron un auto-reporte (diario) de adherencia como instrumento utilizado para las investigaciones. Como una prueba piloto de este instrumento, 75 pacientes en terapia combinada se reclutaron de 10 diferentes AIDS Clinical Trials Units de todo EE.UU. El auto reporte (diario) de adherencia pedía al paciente que reportara cuantas dosis de medicamento había olvidado en los días anteriores, empezando por el día anterior o “ayer”. Luego pedía que indicara cuantas había olvidado “ante-ayer” y así sucesivamente. Ligeramente mas del 10% olvidaron al menos una dosis “ayer”, y un porcentaje similar había olvidado al menos una dosis “ante-ayer”. Cuando consideraron los 2 día anteriores, casi un 20% había olvidado al menos una dosis. A los participantes se les pregunto en general sobre cuantas dosis olvidaron en las dos semanas anteriores. El 36% indicó que se les había olvidado al menos una dosis en ese periodo de tiempo (45).

3.6.5 Herramientas Cínicas para la Adherencia.

Para lograr una adecuada adherencia a los tratamientos anti-retrovirales se necesitan ciertas herramientas que se dividen en las distintas fases del tratamiento.

3.6.5.1 Fase de Preparación: Se considera el inicio de una terapia de combinación de anti-retrovirales (46).

3.6.5.1.1 Involucrar:

- Se comienza por establecer una sociedad terapéutica con el paciente; confianza y comunicación abierta.
- Utilizar habilidades de oyente para identificar las preocupaciones, necesidades y prioridades del paciente.

3.6.5.1.2 Evaluar:

- Determinar si el paciente entiende el propósito del tratamiento y la necesidad de la adherencia.
- Ayudar al paciente a identificar obstáculos que impidan una adherencia al tratamiento.
- Ayudar al paciente a identificar apoyo y refuerzo potenciales que ayuden a la adherencia.
- Discutir cualquier instrucción que el paciente necesite para establecer si esta preparado para la terapia.

3.6.5.1.3 Recomendar:

- Ofrecer otros apoyos u opciones que el paciente no haya considerado aun.
- Sugerir un ensayo de tratamiento para practicar la adherencia al régimen.

3.6.5.1.4 Apoyar:

- Alentar y apoyar esfuerzos que mantengan un comportamiento sano.
- Responder preguntas, proveer información y ofrecer todos los recursos que sean necesarios.
- Resumir la discusión y establecer una cita de seguimiento.

3.6.5.2 Fase de Iniciación: se comienza la terapia combinada (46).

3.6.5.2.1 Involucrar:

- Se reafirma la sociedad terapéutica; se continúa reforzando la confianza y la comunicación abierta.
- Utilizar habilidades de oyente para identificar las preocupaciones, necesidades y prioridades del paciente.

3.6.5.2.2 Evaluar:

- Determinar el grado de adherencia al tratamiento que se ha logrado alcanzar.
- Preguntar al paciente que identifique cualquier circunstancia que impide la adherencia al tratamiento.
- Preguntar al paciente que identifique circunstancias que ayuden a incrementar la adherencia.
- Discutir cualquier cambio que el paciente considere necesario para mejorar la adherencia.

3.6.5.2.3 Recomendar:

- Solución de problemas con el paciente para desarrollar alternativas que mejoren la adherencia.
- Ayudar al paciente a desarrollar alternativas para hacer frente a los efectos adversos.

3.6.5.2.4 Apoyar:

- Reforzar y apoyar esfuerzos o intentos del paciente a la adherencia al tratamiento.
- Responder preguntas, proveer información y ofrecer todos los recursos que sean necesarios.
- Resumir la discusión y establecer una cita de seguimiento.

3.6.5.3 Fase de Mantenimiento y Evaluación: Seguimiento y ajuste del programa (46).

3.6.5.3.1 Involucrar:

- Se reafirma la sociedad terapéutica; se continúa reforzando la confianza y la comunicación abierta.
- Utilizar habilidades de oyente para identificar las preocupaciones, necesidades y prioridades del paciente.

3.6.5.3.2 Evaluar:

- Determinar el grado de adherencia al tratamiento que se ha logrado mantener.
- Preguntar al paciente que identifique que o que no la ha funcionado bien desde la última visita.
- Discutir cambios recientes o expectativas en circunstancias de la vida que puedan interrumpir la adherencia.

3.6.5.3.3 Recomendar:

- Solución de problemas con el paciente para desarrollar estrategias para mantener la adherencia.
- Ofrecer sugerencias u opciones que el paciente no haya considerado.

3.6.5.3.4 Apoyar:

- Reforzar y apoyar esfuerzos o intentos del paciente a la adherencia al tratamiento.
- Responder preguntas, proveer información y ofrecer todos los recursos que sean necesarios.
- Resumir la discusión y establecer una cita de seguimiento.

4. JUSTIFICACIÓN

En Guatemala, el Programa Nacional de SIDA ha reportado oficialmente, al 30 de junio de 2003, 5,769 casos de pacientes infectados con VIH/SIDA (2).

La terapia anti-retroviral ha ganado una difundida aceptación como el mejor tratamiento contra VIH en Norteamérica y el Oeste de Europa (11-13). La meta de esta terapia es suprimir la replicación del VIH in vivo tanto como sea posible, y como consecuencia una disminución de la morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados (14).

La combinación de drogas se ha convertido en el estándar de tratamiento para la mayoría de pacientes con VIH, y la adherencia a estos tratamientos es una cuestión importante tanto para los médicos, investigadores y personas viviendo con VIH. La adherencia a los tratamientos es necesaria para mantener los niveles virales bajos y minimizar el desarrollo de resistencia a los medicamentos (30).

La resistencia a los medicamentos es preocupante en los tratamientos para VIH porque una vez que esta ocurre, las porciones a otros tratamientos quedan limitadas (31,32).

El costo de estos tratamientos es demasiado alto para nuestro sistema de salud, por lo que la adherencia adquiere una mayor importancia, ya que al contar con recursos limitados se busca la optimización de los mismos.

En la actualidad no se cuenta con datos sobre la adherencia a los tratamientos en los pacientes que reciben anti-retrovirales en Guatemala. Todo lo anterior justifica la realización de la presente investigación.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General:

- 5.1.1 Determinar los factores asociados a la adherencia en tratamientos anti-retrovirales en los pacientes que acuden a la Clínica Familiar “Luis Ángel García” del Hospital General San Juan de Dios.

5.2 Objetivos Específicos:

- 5.2.1 Establecer las necesidades de los pacientes en cuanto a los tratamientos anti-retrovirales.
- 5.2.2 Determinar la frecuencia de adherencia de los pacientes a los tratamientos anti-retrovirales.
- 5.2.3 Determinar la metodología necesaria para lograr adherencia al tratamiento anti-retroviral.
- 5.2.4 Evaluar los mecanismos de control para la verificación de la adherencia a los tratamientos (encuestas, diarios, conteo de unidades).

6. HIPÓTESIS

Los efectos adversos en los tratamientos anti-retrovirales son la causa de que más del 40 % de los pacientes no tengan adherencia a los tratamientos.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 Universo del Trabajo:

- 7.1.1 Universo: Pacientes que asisten a la Clínica Familiar “Luis Ángel García” del Hospital General San Juan de Dios.
- 7.1.2 Población: Pacientes bajo tratamiento anti-retroviral que asisten a la Clínica Familiar “Luis Ángel García” del Hospital General San Juan de Dios.
- 7.1.3 Muestra: 60 pacientes bajo tratamiento anti-retroviral consistente de Indinavir, Zidovudina o Estaduvina y Lamivudina desde 1997 hasta agosto 2000 en la Clínica Familiar “Luis Ángel García” del Hospital General San Juan de Dios.

7.2 Materiales:

7.2.1 Materiales Humanos:

- 7.2.1.1 Autor: Omar Daniel Muralles Díaz.
- 7.2.1.2 Asesores del Trabajo: MSc. Blanca Samayoa
Dr. Eduardo Arathoon
- 7.2.1.3 Colaboradores: Personal Clínica Familiar “Luis Ángel García” del Hospital General San Juan de Dios.

7.2.2 Material de Oficina

- 7.2.2.1 Papel
- 7.2.2.2 Computadora
- 7.2.2.3 Impresora

7.2.3 Material Bibliográfico.

7.2.4 Instituciones de Apoyo

- 7.2.4.1 Clínica Familiar “Luis Ángel García”, Hospital General San Juan de Dios.
- 7.2.4.2 Merck-Sharp Dome (Estudio Compasivo)

7.3 Metodologías:

- 7.3.1 Revisión de Papeletas del Estudio: Se revisaron las papeletas de los 60 pacientes del estudio para establecer cuales son los registros de adherencia al tratamiento y los efectos adversos reportados para determinar la frecuencia de los mismos.
- 7.3.2 Determinación de datos basales de Carga Viral y Conteo de células CD4: Establecer los datos basales de Carga Viral y Conteo de CD4 al inicio del tratamiento de los 60 pacientes del estudio.
- 7.3.3 Evaluación Final: Determinación de los progresos en cuanto a adherencia y efectos adversos que presentan los pacientes, comparándolos con los datos de carga viral y conteo de CD4 realizados periódicamente durante este tiempo.

7.4 Análisis y Manejo de Datos:

7.4.1 Tipo de Estudio: No probabilístico

7.4.2 Tamaño de la Muestra: Por conveniencia

7.4.3 Análisis Estadístico de los datos: Determinación de frecuencias, prueba de χ^2 , t de Student.

8. RESULTADOS

El objetivo del estudio fue comparar la adherencia de los dos grupos, sometidos a dos dosificaciones de indinavir, con diferente frecuencia de administración del medicamento. El grupo 1, lo integraron 30 personas que tomaron el medicamento indinavir (Inhibidor de proteasa) en dosis de 800 mg cada 8 horas, mientras que el grupo 2 lo integraron otras 30 personas que tomaron el medicamento en dosis de 1,200 mg cada 12 horas.

Información demográfica y de laboratorios iniciales

Los grupos se integraron aleatoriamente sin considerar factores demográficos como género, edad, talla, estado civil y dependientes. A continuación se describen algunos de estos aspectos (Ver Tabla 1).

TABLA 1
Información demográfica de la población estudiada (N=60)

	TOTAL (N=60) N (%)	GRUPO 1 ¹ (n=30) n (%)	GRUPO 2 ² (n=30) n (%)
GENERO			
Masculino	41 (68)	23 (77)	18 (60)
Femenino	19 (32)	7 (23)	12 (40)
PROMEDIO DE EDAD (años)	34 (18-60) ³	32 (18-49) ³	36 (20-60) ³
PROMEDIO DE TALLA (cm)	163 (142-182) ³	164 (142-182) ³	162 (145-179) ³
ESTADO CIVIL			
Soltero	31 (52)	17 (57)	14 (47)
Casado	16 (27)	9 (30)	7 (23)
Unido	2 (3)	0	2 (7)
Viudo	9 (15)	3 (10)	6 (20)
Separado	2 (3)	1 (3)	1 (3)
DEPENDIENTES			
Con hijos	29 (48)	12 (40)	17 (57)
1	10 (16)	5 (17)	5 (18)
2	14 (23)	5 (17)	9 (30)
No. de hijos 3	3 (5)	2 (6)	1 (3)
4	1 (2)	0	1 (3)
8	1 (2)	0	1 (3)
Sin hijos	31 (52)	18 (18)	13 (43)

1 Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.

2 Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.

3. Rango

En el grupo 1 la mayoría (68%) de los pacientes eran hombres, mientras en el grupo 2 el 40% eran mujeres. Con respecto al estado civil, el 52% de los pacientes eran solteros y sin dependientes. Un 48% del total indicaron tener dependientes. El promedio de edad

fue de 34 años (min.: 18; máx.: 60; DE: 9.79). En el grupo 1 estaban los de menor edad con una media de 32 años. Sin embargo este no fue significativamente diferente al grupo 2 ($p > 0.05$). La talla media en estos pacientes fue de 163 cm (min.:142; máx.:182; DE: 9.95) sin diferencia apreciable entre los dos grupos.

En este estudio a todos los pacientes se les efectuó exámenes de laboratorio iniciales así como de monitoreo subsiguiente. Estos exámenes incluían entre otros: recuento de células CD4 (RCD4), carga viral (CV), hematología y química sanguínea. El valor promedio del recuento de células CD4 (RCD4) fue de 248 cel/ μ L en ambos grupos. Las personas del grupo 2 tenían una media menor (227 cel/ μ L), comparada con la del grupo 1 (269 cel/ μ L). La carga viral promedio (CV) para ambos grupos fue de 2.0×10^5 copias/ml sin diferencia entre los dos grupos (Ver Tabla 2).

Con la excepción del volumen corpuscular medio, el recuento de leucocitos en algunos pacientes y los niveles de potasio, los estudios iniciales de laboratorio de estos pacientes estaban dentro de los límites normales.

TABLA 2

Valores iniciales de laboratorio de los pacientes en estudio (N=60)

	Valores Normales	TOTAL	GRUPO 1 ¹	GRUPO 2 ²
		N=60	n=30	n=30
		Promedio	Promedio	Promedio
Recuento células CD4 ³ inicial (cel/ μ L)	700 – 1100	248 (42–784)	269 (42–784)	227 (48–686)
Carga viral ⁴ inicial ($\times 10^5$ copias/ml)	0	2.0 (0.0005–10)	2.0 (0.0052–10)	1.9 (0.0005–10)
Perfil Hematológico				
Hemoglobina (g/dL)	12.1 – 17.2	14 (11–17)	15 (12–16)	14 (11–17)
Hematocrito (%)	36.1 – 50.3	46 (37–53)	47 (39–53)	45 (37–53)
Conteo de glóbulos rojos ($\times 10^6$ / μ L)	3.9 – 5.7	5 (3–6)	5 (4–6)	5 (3–6)
Conteo de glóbulos blancos ($\times 10^3$ / μ L)	3.8 – 9.8	5 (2–9)	5 (2–9)	5 (2–9)
Volumen corpuscular medio (μ m ³)	80.0 – 97.6	97 (79–129)	97 (87–109)	97 (79–129)
Química Sanguínea				
Bilirrubinas (mg/dL)				
Total	0.2 – 1.3	0.5 (0.2–1.1)	0.5 (0.3–1.1)	0.5 (0.2–1.0)
Directa	0.0 – 0.2	0.1 (0.1–0.3)	0.1 (0.1–0.3)	0.1 (0.1–0.3)
Fosfatasa alcalina (IU/L)	38 – 126	78 (47–99)	80 (54–99)	77 (47–97)
Transaminasas (IU/L)				
SGPT ⁵	7 – 53	31 (11–82)	33 (11–78)	29 (13–82)
SGOT ⁶	11 – 47	32 (18–77)	33 (18–77)	31 (18–63)
Creatinina (mg/dL)	0.5 – 1.7	1.0 (0.7–1.4)	1.0 (0.8–1.3)	1.0 (0.7–1.4)
Glucosa (mg/dL)	65 – 110	86 (74–97)	86 (74–97)	87 (76–96)
Triglicéridos (mg/dL)	< 200	88 (62–98)	92 (79–98)	84 (79–98)
Amilasa (IU/L)	35 – 118	60 (22–95)	56 (22–95)	64 (38–95)
Sodio (mmol/L)	135 – 145	139 (135–145)	140 (139–145)	139 (135–145)
Potasio (g/dL)	6.2 – 8.2	4.0 (2.6–4.8)	4.1 (3.7–4.8)	4.0 (2.6–4.8)

1 Grupo 1: Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.

2 Grupo 2: Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.

3 Recuento de células CD4 (RCD4): Número de células de CD4 circulando en la sangre.

4 Carga Viral (CV): Cantidad de virus circulando en la sangre.

5 SGPT: Alanina aminotransferasa

6 SGOT: Aspartato aminotransferasa

Combinaciones de medicamentos antiretrovirales

Luego de determinar los perfiles iniciales demográficos y de laboratorio de los pacientes el protocolo de estudio determinó que se utilizarían los medicamentos siguientes: Indinavir como inhibidor de proteasa; lamivudina (3TC), zidovudina (AZT) y estavudina (d4T) como nucleósidos análogos inhibidores de la transcriptasa inversa (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Combinaciones de Medicamentos Antiretrovirales

Combinación (semanas)	Medicamentos Indinavir +	Cápsulas o tabletas por día
A (4)	AZT 100 mg + 3TC 150 mg	14
B (4)	AZT 300 mg + 3TC 150 mg	10
C (8)	AZT 100 mg + 3TC 150 mg	14
D (8)	AZT 300 mg + 3TC 150 mg	10
E (4)	d4T 30 mg + 3TC 150 mg	10
F (4)	d4T 40 mg + 3TC 150 mg	10
G (8)	d4T 30 mg + 3TC 150 mg	10
H (8)	d4T 40 mg + 3TC 150 mg	10

Al inicio todas las personas utilizaron los mismos medicamentos, con las diferencias de cada grupo descritas anteriormente. Mientras pasaban las visitas fue necesario cambiar los medicamentos, debido a efectos adversos de los mismos, que se describirán posteriormente.

La cantidad de medicamento se suministraba con base en el tiempo de la próxima visita, así a los de 4 semanas (28 días) se les entregó la dosis de medicamento suficiente para 30 días. A los de 8 semanas (56 días) se les entregó las dosis de medicamento suficiente para 60 días.

Para determinar cual esquema era el mejor, se reagruparon a los pacientes por la cantidad de unidades (cápsulas o tabletas) que tomaron cada día. Con respecto a los medicamentos entregados para 4 semanas se observó que los pacientes con mejor porcentaje de adherencia (22.36%) eran los que tomaban 10 unidades al día.

Determinación de la adherencia

Se determinó que las personas eran: 1) adherentes si el porcentaje de adherencia estaba en el 95% del intervalo de confianza de la media para esa visita y 2) no adherentes si no estaban dentro de este intervalo de confianza. Este intervalo variaba entre cada visita, dependiendo de la media de la adherencia de dicha visita. En la tabla 4 se describen los aspectos relevantes de cada visita con respecto a la adherencia.

TABLA 4
Adherencia al tratamiento antiretroviral por visita

	GRUPO 1 ¹				GRUPO 2 ²		
	N	n(%)	Adherente ³ (%)	No Adherente ⁴ (%)	n(%)	Adherente ³ (%)	No Adherente ⁴ (%)
Visita 1	60	30(50)	4(13)	26(87)	30(50)	7(23)	23(77)
Visita 2	60	30(50)	7(23)	23(77)	30(50)	5(17)	25(83)
Visita 3	59	30(51)	5(17)	25(83)	29(49)	7(24)	22(76)
Visita 4	58	29(50)	9(31)	20(69)	29(50)	3(10)	26(90)
Visita 5	58	29(50)	3(10)	26(90)	29(50)	4(14)	25(86)
Visita 6	57	29(51)	11(38)	18(62)	28(49)	8(29)	20(71)
Visita 7	57	29(51)	12(41)	17(59)	28(49)	9(32)	19(68)
Visita 8	55	27(49)	5(19)	22(81)	28(51)	7(25)	21(75)
Visita 9	50	26(52)	3(12)	23(88)	24(49)	7(29)	17(71)

1 Grupo 1: Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas

2 Grupo 2: Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.

3 Adherente: Dentro del intervalo de confianza de 95% de la media.

4 No adherente: Fuera del intervalo de confianza de 95% de la media.

El número de personas que permanecieron dentro del estudio iba disminuyendo conforme pasaban las visitas. El grupo 1 presentaba un rango del 10 al 41% de las personas adherentes con un promedio general de 25.65%; y para el grupo 2 el rango era del 10 al 32% de las personas adherentes con un promedio general de 23.12%.

Evaluaciones de laboratorio y adherencia

A todos los participantes se le realizaron exámenes de monitoreo, para determinar los efectos de los antiretrovirales así como niveles de toxicidad. Todos estos análisis se compararon con el promedio del porcentaje de adherencia de cada visita, y por grupo de estudio. A continuación se describe la comparación que se hizo de la adherencia con cada uno de estos exámenes de laboratorio.

Recuentos de células CD4

El recuento de células CD4 se determinó para comprobar la recuperación del sistema inmune después de iniciada una terapia antiretroviral (Ver gráfica 1). El grupo 2 siempre se mantuvo con un conteo de CD4 menor al del grupo 1 y al final el grupo 2 superó la línea basal del grupo 1 que terminó con una media por encima de 375 cel/ μ L. Los recuentos de CD4 del grupo 1 se mantuvieron por arriba del grupo 2. Se observó un comportamiento similar entre la adherencia de cada visita y el recuento de CD4 de dicha visita, si el porcentaje de adherencia subía, el recuento de CD4 también lo hacía. Solamente en la visita 5 y al final del estudio se observa que las líneas se traslapan. Para el grupo 2 el comportamiento no tenía mucha relación. Mientras el recuento de CD4 se comportaba de forma uniforme, la línea de adherencia fluctuaba muchas veces con ascensos y descensos entre cada visita, sobre todo para el grupo 2.

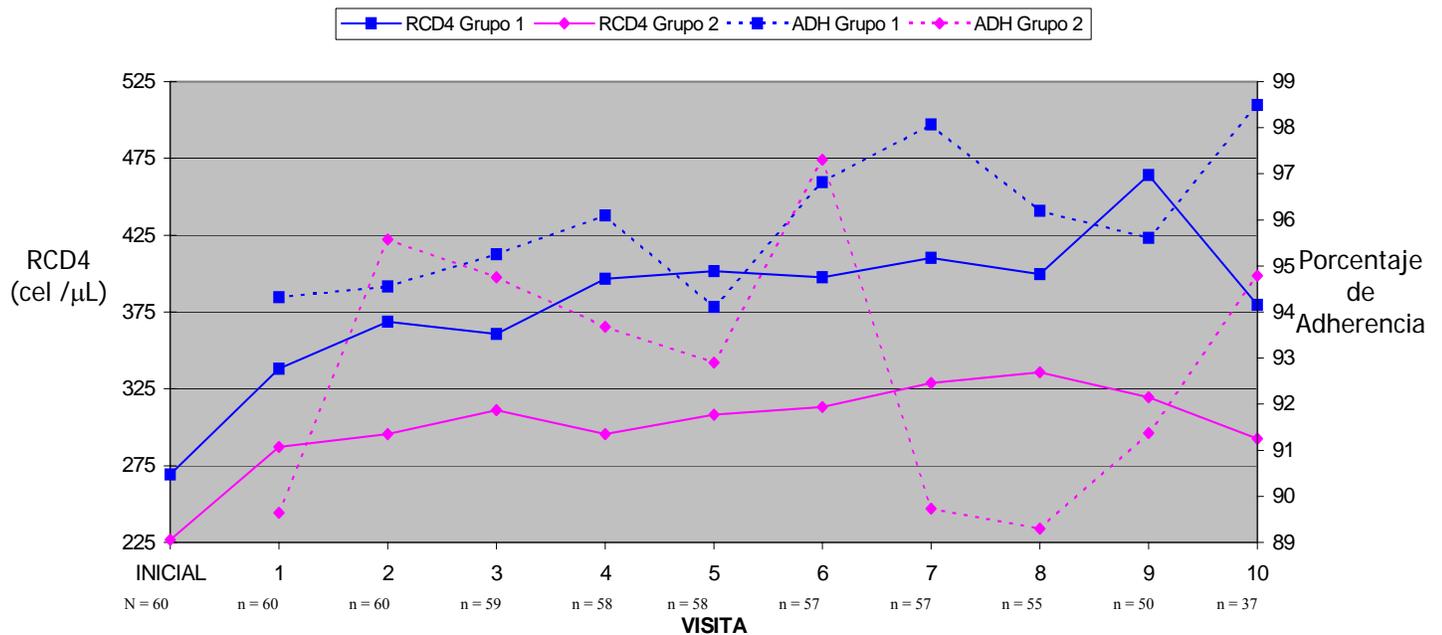
Determinación de la carga viral

La carga viral permitió determinar la cantidad de virus circulantes dentro del torrente sanguíneo y la efectividad de los antiretrovirales se determinó a través de la disminución de la replicación del virus en el torrente sanguíneo (Ver gráfica 2). Los niveles indetectables para el instrumento de medición de <50 copias del virus/ml de carga viral indicaban que los medicamentos funcionaban, y la adherencia era buena. En ambos grupos existió una disminución drástica de la carga viral en cada visita, mientras la adherencia se mantenía por encima de 90%. El grupo 2 en la visita 7 bajo su promedio de adherencia por debajo del 90%, por lo que el promedio de carga viral subió considerablemente, y descendió nuevamente cuando la adherencia subió por arriba de 90%. Se observó que la carga viral variaba en la misma forma que la adherencia. Si la

adherencia subía, la carga viral bajaba y viceversa. El grupo 2 no logró disminuir de la misma forma la carga viral comparada con el grupo 1, hasta el final éstas fueron similares. En este caso se observó una relación entre el comportamiento de la carga viral y el porcentaje de adherencia de los grupos en las distintas visitas.

GRAFICA 1

Comparación del recuento de células CD4 (RCD4) y la adherencia (ADH) de los pacientes del estudio por visita



Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.

Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.

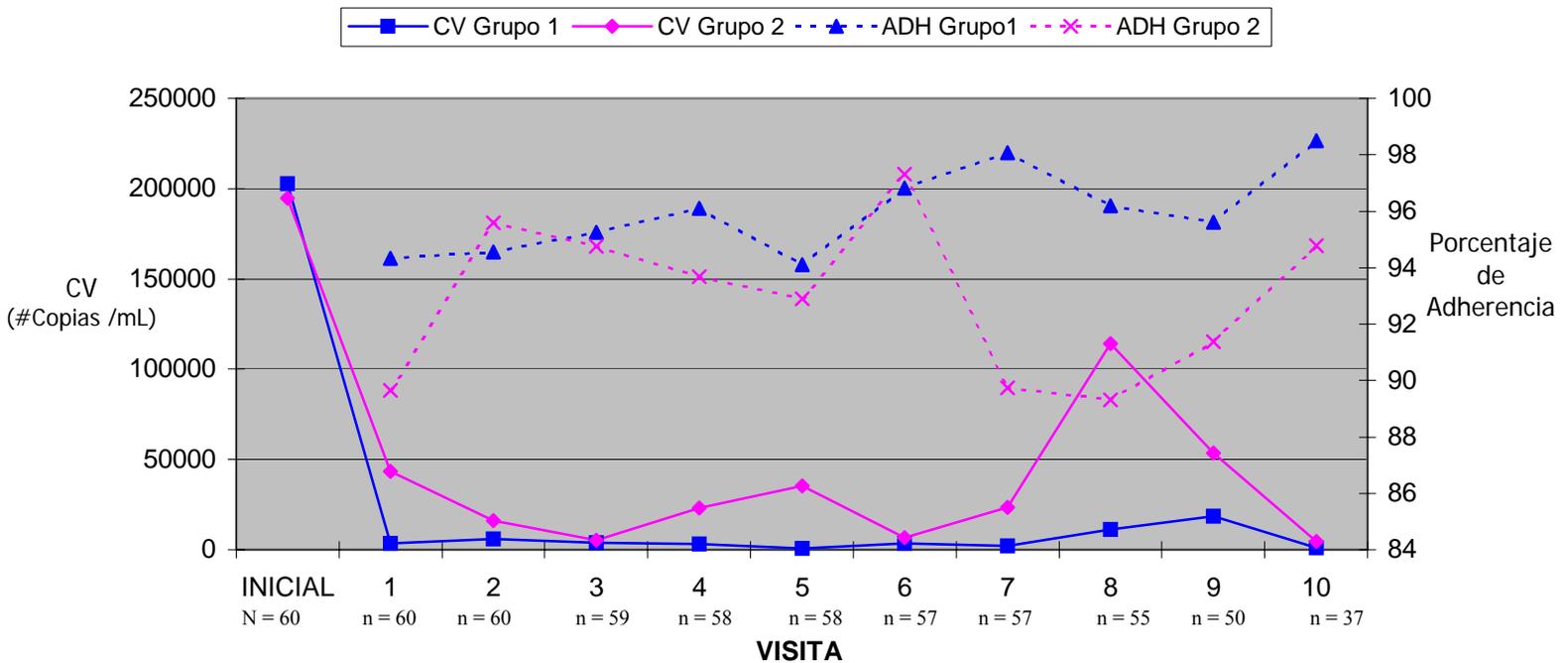
Adherencia grupo 1: Promedio de adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 1

Adherencia grupo 2: Promedio de adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 2

N y n: Número total de pacientes por visita

GRAFICA 2

Comparación de la carga viral (CV) y la adherencia (ADH) de los pacientes del estudio por visita



Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.

Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.

Adherencia grupo 1: Promedio de adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 1

Adherencia grupo 2: Promedio de adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 2

N y n: Número total de pacientes por visita

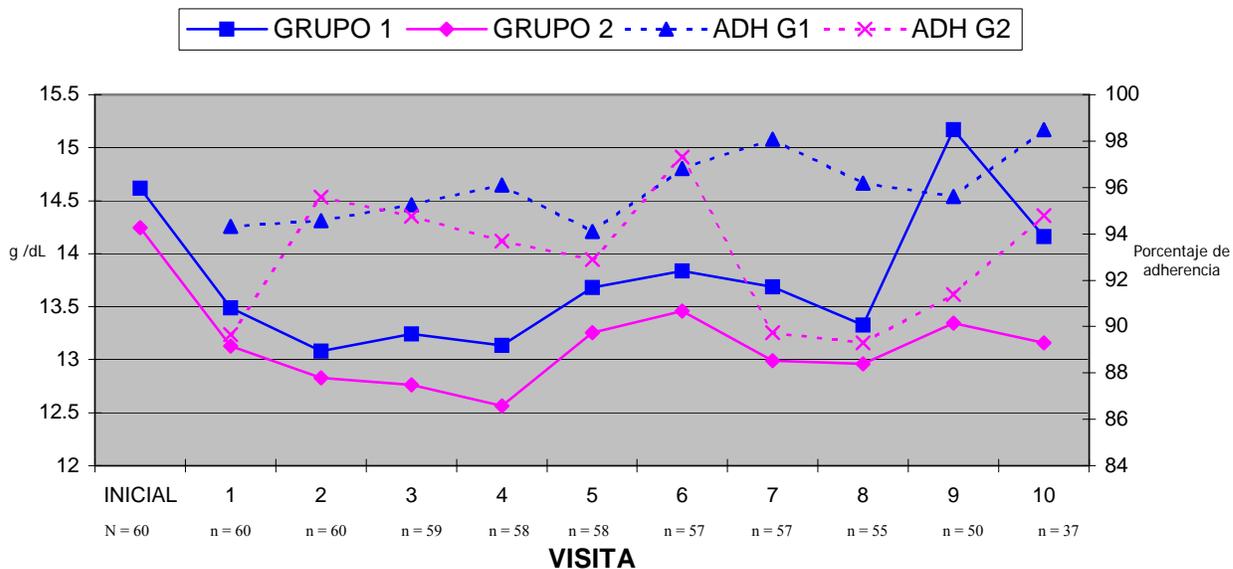
Evaluación hematológica

La evaluación hematológica permitió observar trastornos hematológicos relacionados con los medicamentos utilizados (por ejemplo zidovudina) y permitió tomar decisiones con respecto al cambio de alguno de los medicamentos. La media de la hemoglobina (gráfica 3.1) disminuyó al inicio del tratamiento por debajo de la línea basal en los dos grupos. La hemoglobina del grupo 2 se mantuvo abajo del grupo 1 durante todo el estudio. Para el porcentaje de hematocrito (gráfica 3.2) se registró una disminución a partir de los valores basales, y su comportamiento no es tan regular como la anterior. El volumen corpuscular medio (gráfica 3.3) aumentó conforme pasaban las visitas, fuera del intervalo normal ($80.0 - 97.6 \mu\text{m}^3$) desde la visita 1 para el grupo 2 y a partir de la visita 3 para el grupo 1. A partir de allí y hasta el final fue mayor que la del grupo 2. En el caso del conteo de glóbulos rojos (gráfica 3.4), disminuyeron de los valores basales desde el inicio y en la visita 4 por debajo del intervalo normal ($3.9 - 5.7 \times 10^6/\mu\text{L}$), manteniéndose en el límite inferior de este intervalo. El conteo de glóbulos blancos (gráfica 3.5) aumentó de forma paulatina hasta la visita 6 para el caso del grupo 1 donde disminuyó. El comportamiento de la gráfica del grupo 2 es similar al grupo 1 a excepción de la visita 1 y 8 donde aumentó. Los valores para todas las visitas se mantuvieron dentro del intervalo considerado normal ($3.8 - 9.8 \times 10^3/\mu\text{L}$). No se observó una relación directa entre el comportamiento del porcentaje de adherencia y los valores hematológicos.

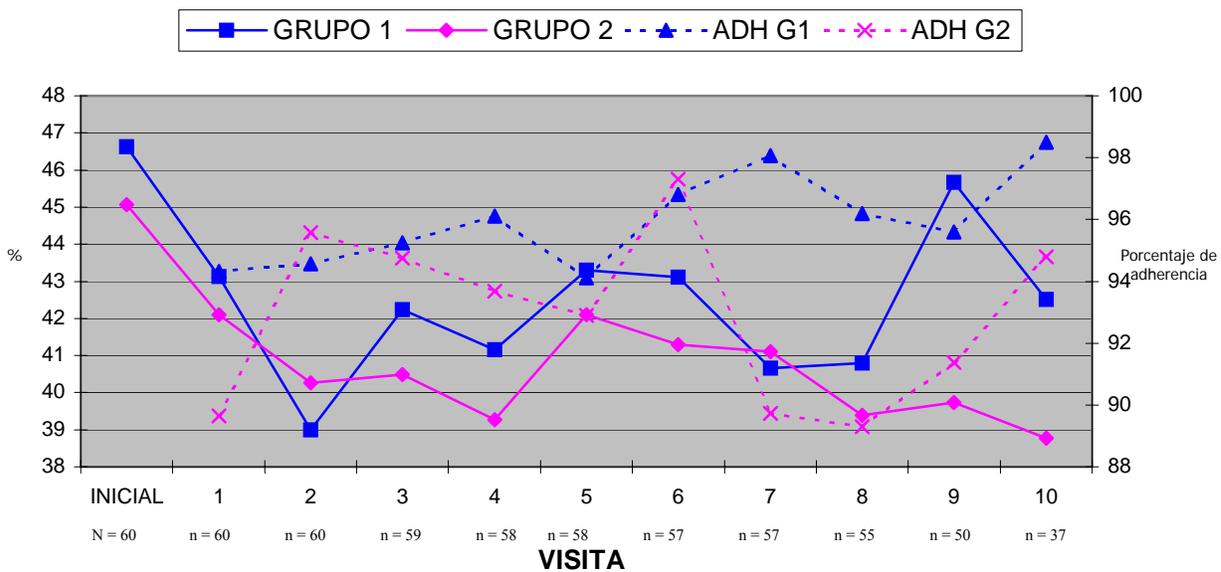
GRAFICA 3

Pruebas de Hematología comparadas con la Adherencia

Grafica 3.1 Hemoglobina



Grafica 3.2 Hematocrito



*Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.

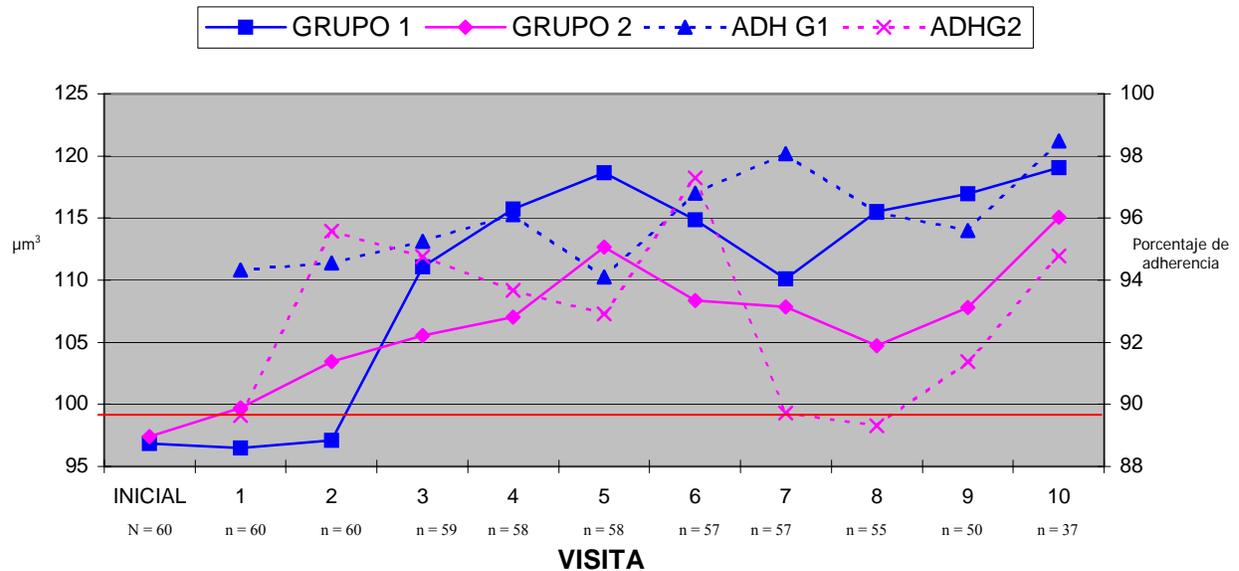
**Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.

ADH G1: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 1

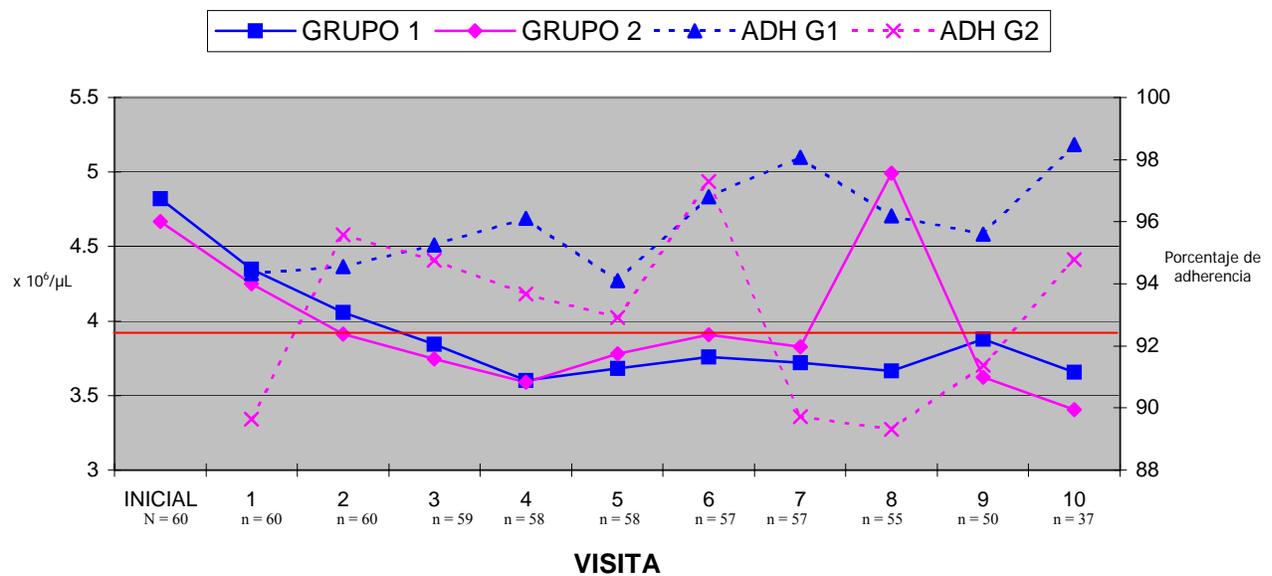
ADH G2: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 2

GRAFICA 3 (cont.)
Pruebas de Hematología comparadas con la Adherencia

GRAFICA 3.3 Volumen corpuscular medio



GRAFICA 3.4 Conteo de Glóbulos Rojos



*Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.

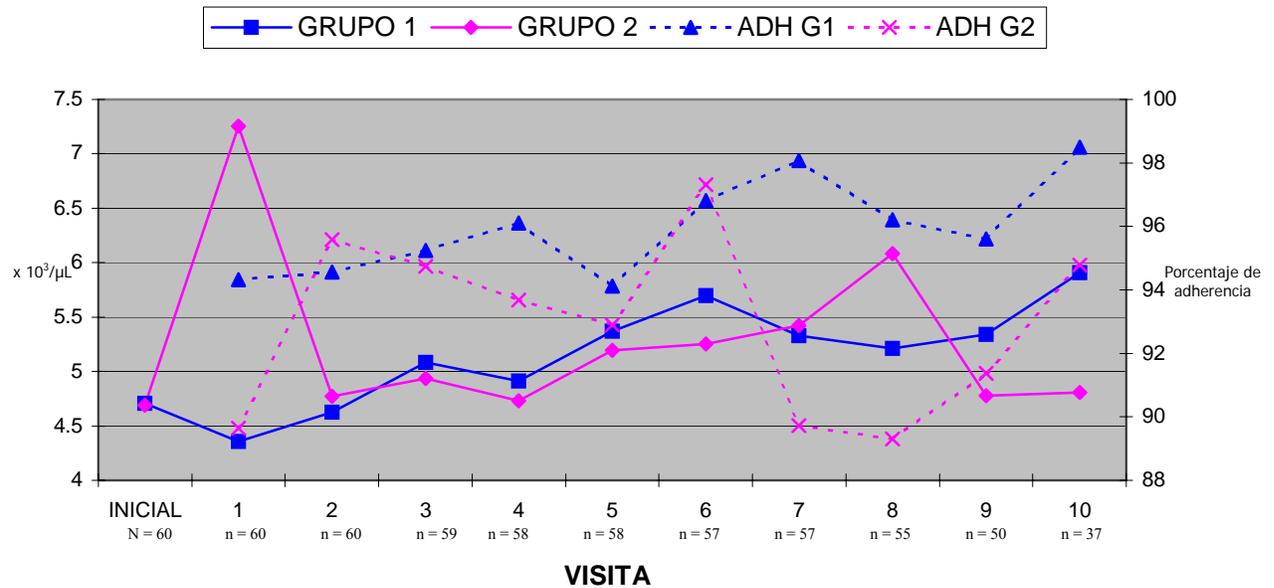
**Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.

ADH G1: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 1

ADH G2: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 2

GRAFICA 3 (cont.)
Pruebas de Hematología comparadas con la Adherencia

GRAFICA 3.5 Conteo de Glóbulos Blancos



*Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.

**Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.

ADH G1: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 1

ADH G2: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 2

Evaluación de la química sanguínea

Los valores de la química sanguínea permitieron determinar directa o indirectamente el metabolismo de los medicamentos. La bilirrubina total (gráfica 4.1) del grupo 1 aumentó a expensas de la bilirrubina indirecta (gráfica 4.2) desde la visita 1. La fosfatasa alcalina (gráfica 4.4) se mantuvo dentro del intervalo normal durante la mayor parte del tiempo, sin embargo el grupo 2 reportó un aumento en la visita 8 muy por arriba del límite superior del intervalo normal. En el caso de las transaminasas (gráficas 4.5 y 4.6), ambas (alanina aminotransferasa <SGPT> y aspartato aminotransferasa <SGOT>) se mantuvieron dentro de los límites normales. El grupo 2 en la visita 8 reportó un aumento de la SGOT. La creatinina (gráfica 4.7) se mantuvo dentro de los límites normales (0.5 – 1.7 mg/dL) aunque a partir de la visita 8 aumentó en forma continua.

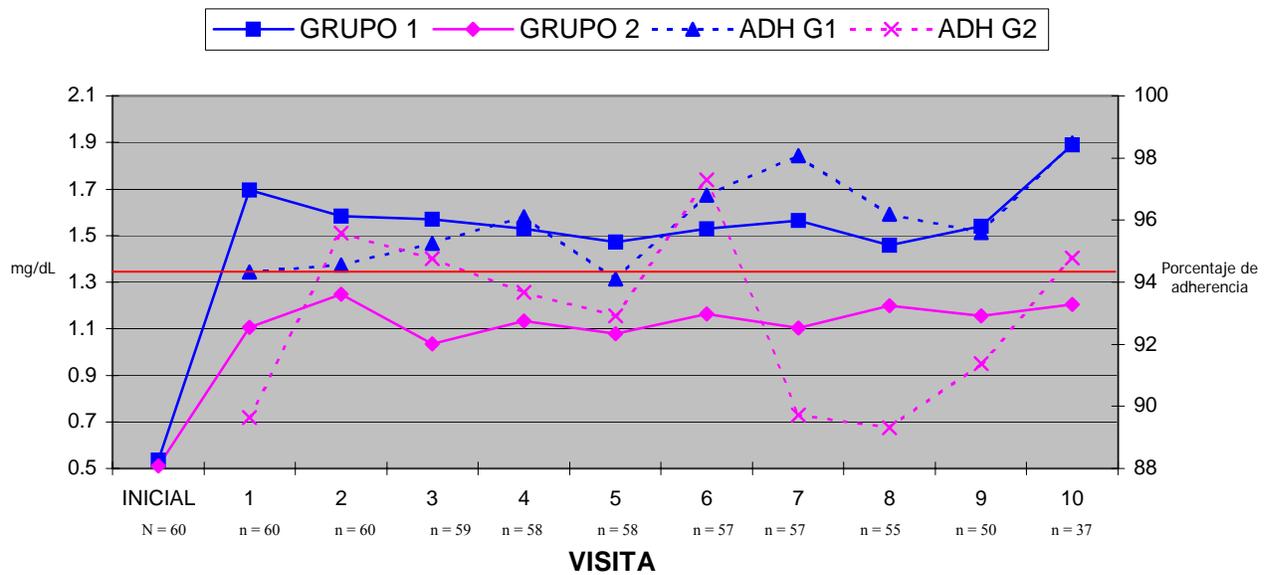
Para la glucosa (gráfica 4.8) se observó un comportamiento casi idéntico con el del comportamiento del porcentaje de adherencia, siempre dentro de los límites normales. Los triglicéridos (gráfica 4.9) aumentaron para el grupo 2 consistentemente hasta la visita 3 donde estaban fuera del valor normal (< 200 mg/dL), luego disminuyeron y en la visita 6 aumentaron nuevamente, manteniéndose casi invariables hasta la visita 9 donde subieron considerablemente. Para el grupo 1 las visitas donde pasaron el límite fueron la 6 y 7, para luego disminuir en la visita 8 y nuevamente aumentar en la visita 9 de manera considerable.

La amilasa (gráfica 4.10) se mantuvo sin mucha variación durante el estudio, hasta que en la visita 8 aumento para el grupo 2 y nuevamente al final del estudio. Para el sodio (gráfica 4.11) el comportamiento fue sin variaciones para los dos grupos y dentro de los valores normales (135 – 145 mmol/L), a excepción de la visita 8 donde el grupo 1 se situó por debajo del límite normal. En el caso del potasio (gráfica 4.12), este se mantuvo por debajo de los límites normales (6.2 – 8.2 g/dL) durante todo el estudio para los dos grupos, y en la visita 8 el grupo 1 disminuye aun más su valor de potasio.

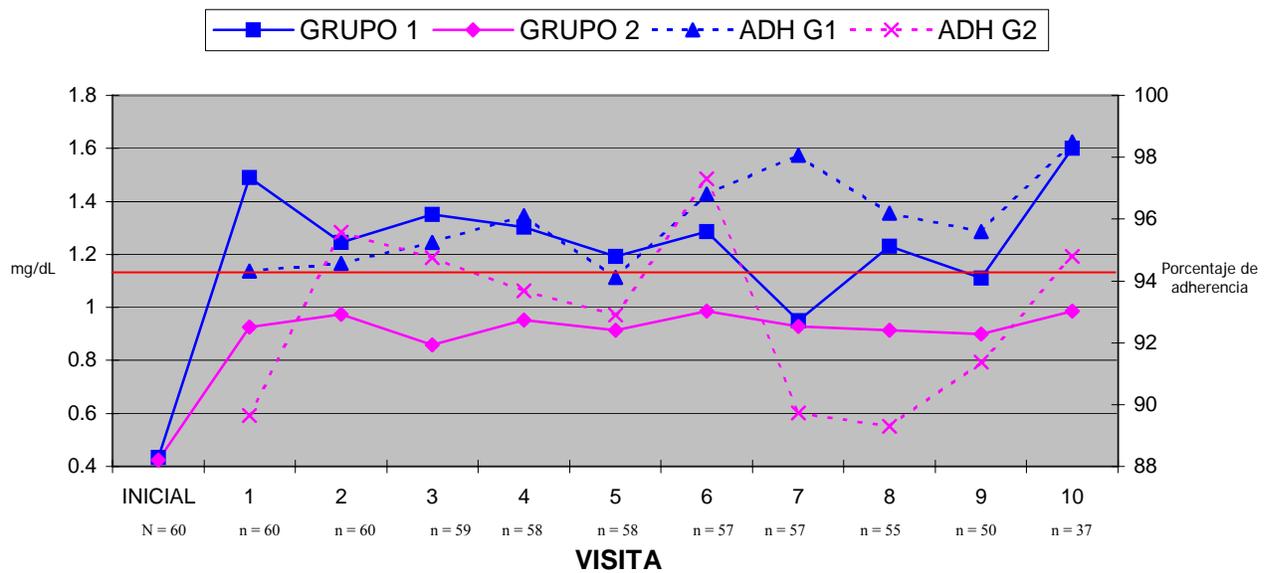
Para estos casos la adherencia no tiene un valor significativo en cuanto a la variación de los valores de la química sanguínea.

GRAFICA 4
Pruebas de Química Sanguínea comparadas con la Adherencia

Grafica 4.1 Bilirrubina Total



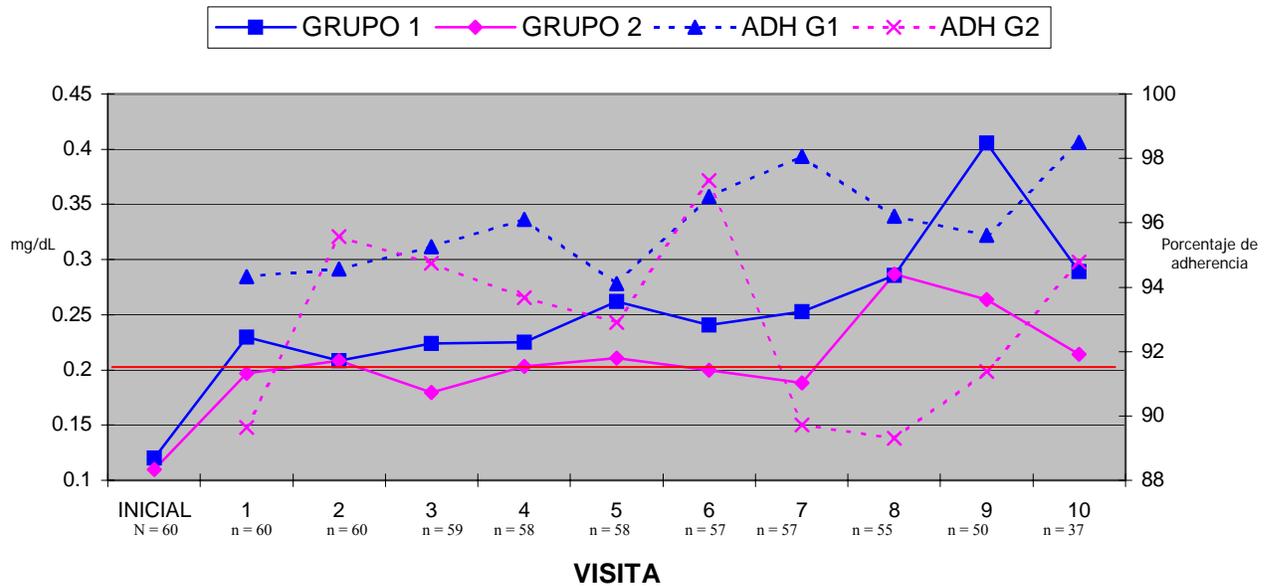
Grafica 4.2 Bilirrubina Indirecta



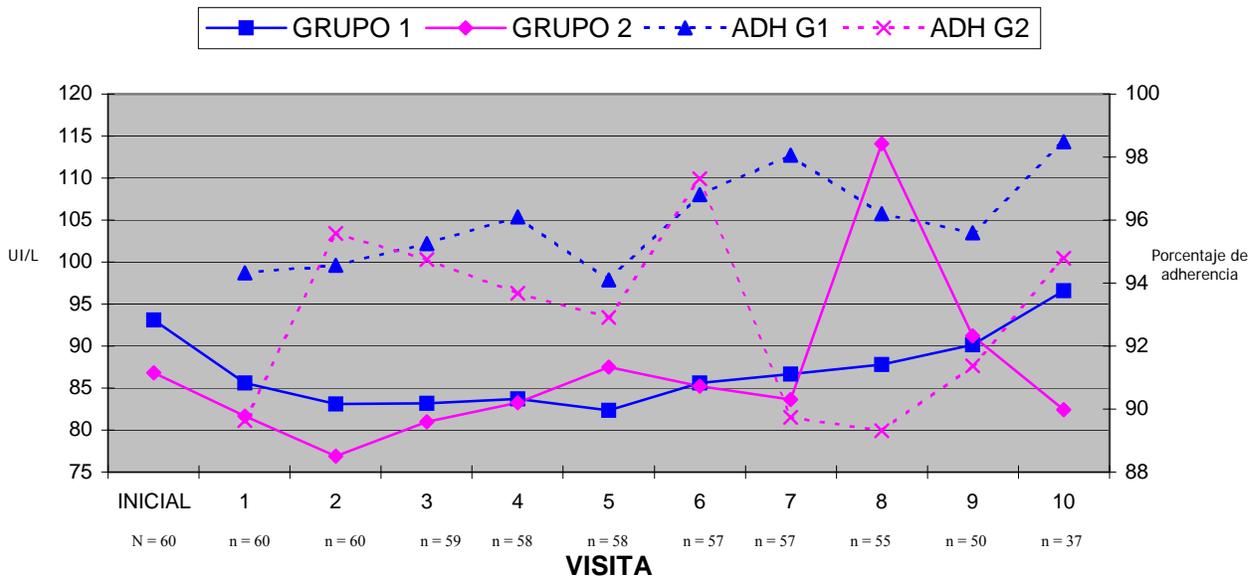
*Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.
 **Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.
 ADH G1: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 1
 ADH G2: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 2

GRAFICA 4(cont.)
Pruebas de Química Sanguínea comparadas con la Adherencia

GRAFICA 4.3 Bilirrubina directa



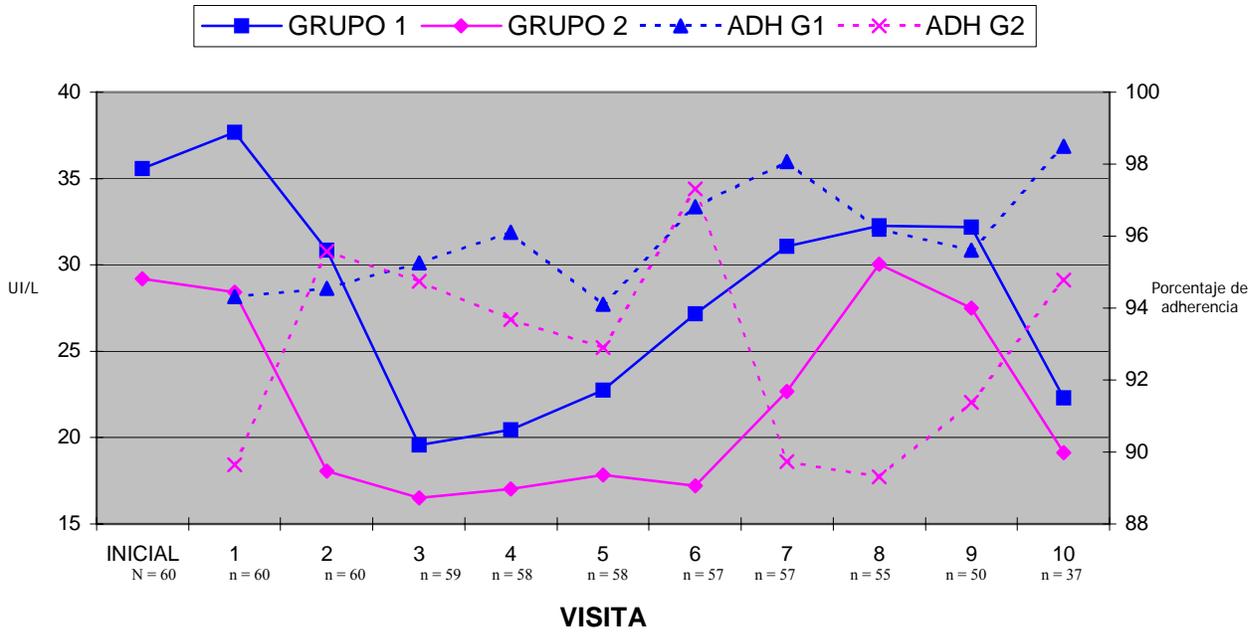
GRAFICA 4.4 Fosfatasa Alcalina



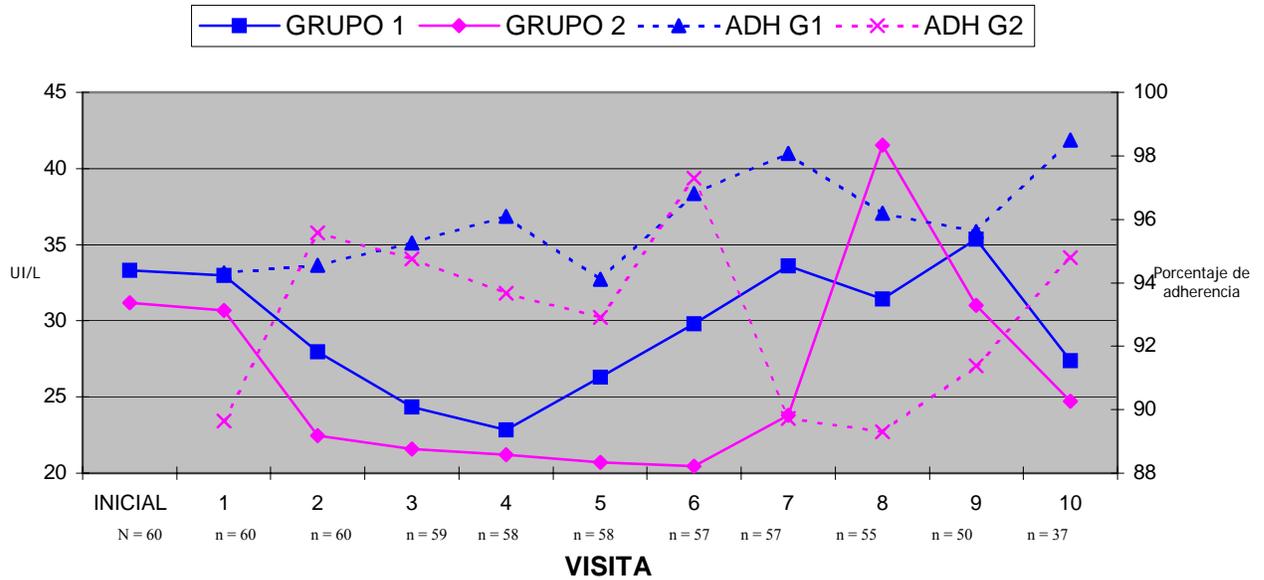
*Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.
 **Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.
 ADH G1: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 1
 ADH G2: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 2

GRAFICA 4(cont.)
Pruebas de Química Sanguínea comparadas con la Adherencia

GRAFICA 4.5 SGPT (Alanina aminotransferasa)



GRAFICA 4.6 SGOT (Aspartato aminotransferasa)

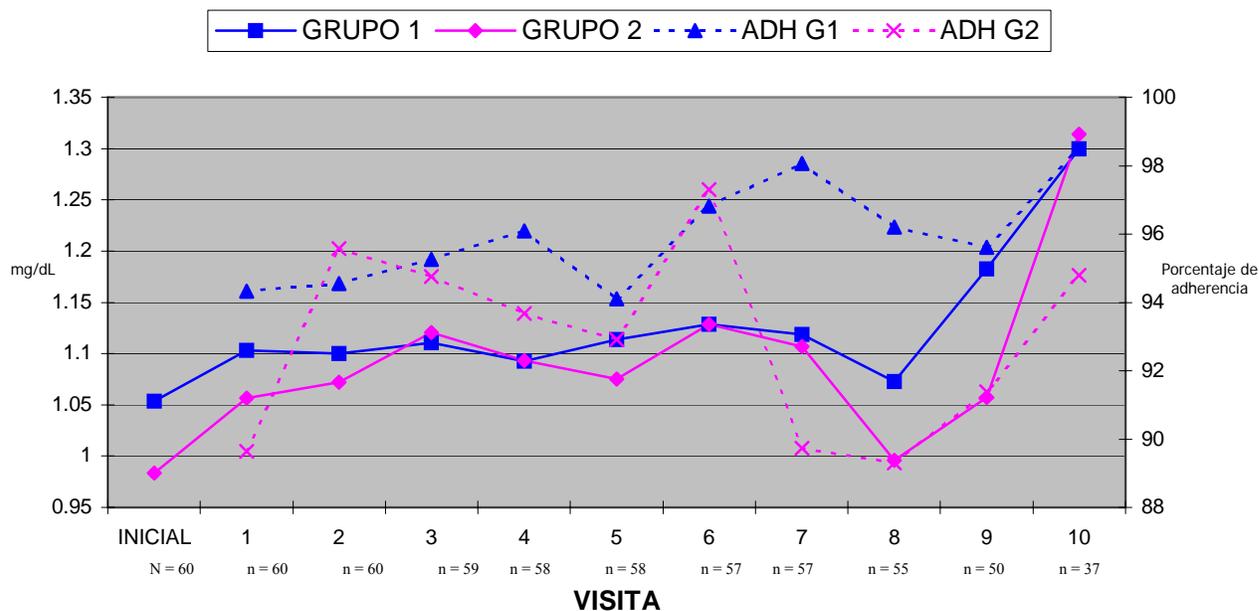


*Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.
 **Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.
 ADH G1: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 1
 ADH G2: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 2

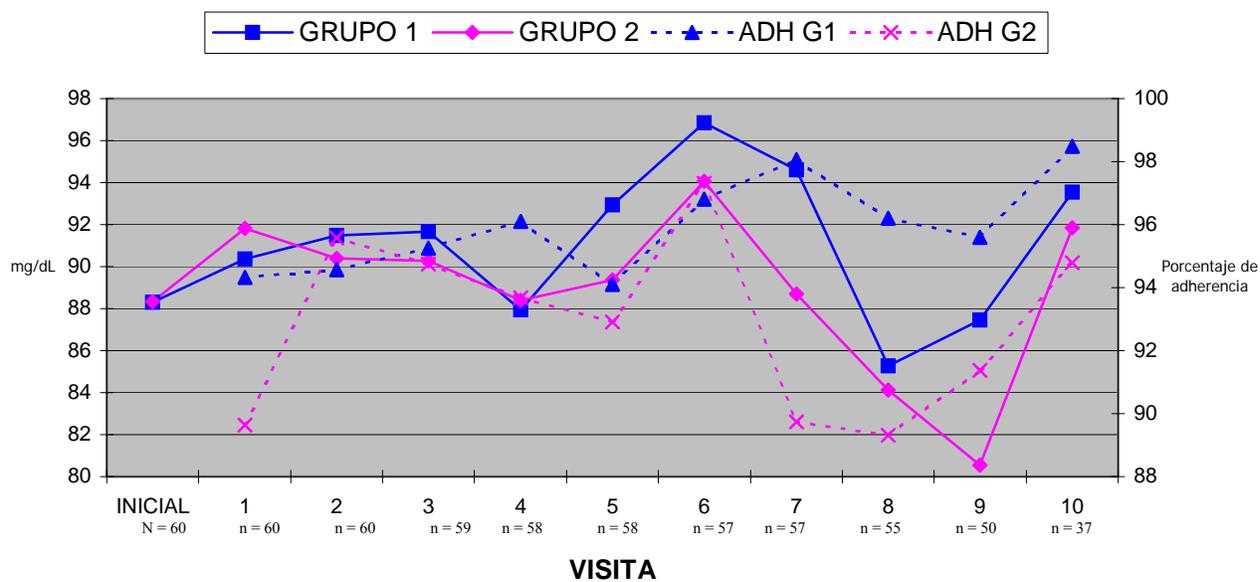
GRAFICA 4(cont.)

Pruebas de Química Sanguínea comparadas con la Adherencia

GRAFICA 4.7 Creatinina



GRAFICA 4.8 Glucosa

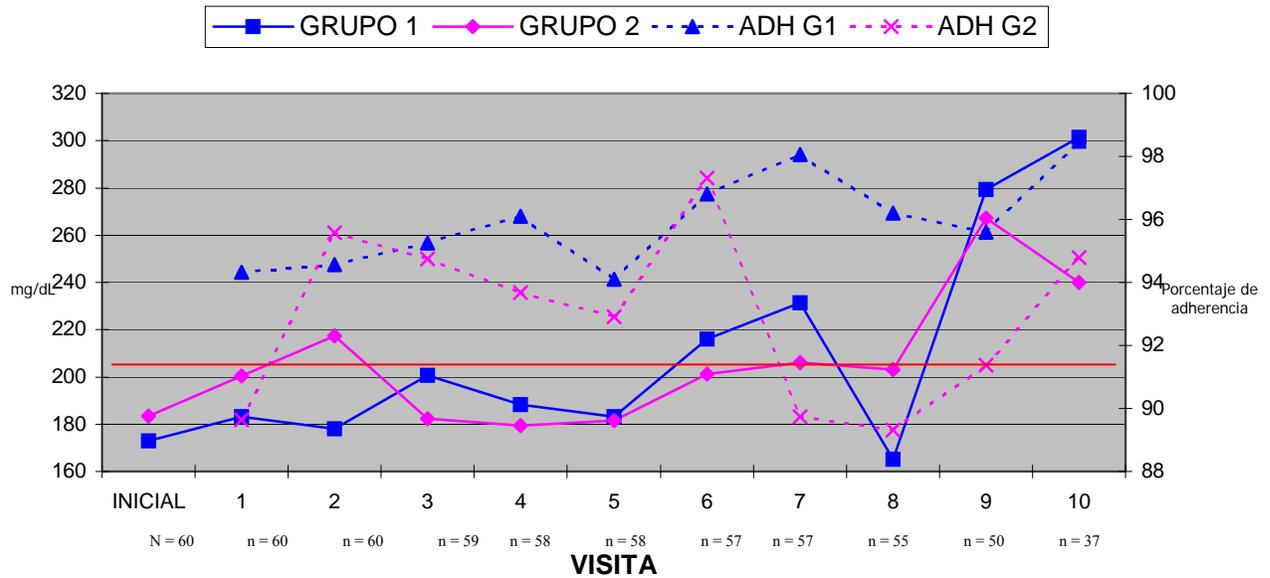


*Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.
 **Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.
 ADH G1: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 1
 ADH G2: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 2

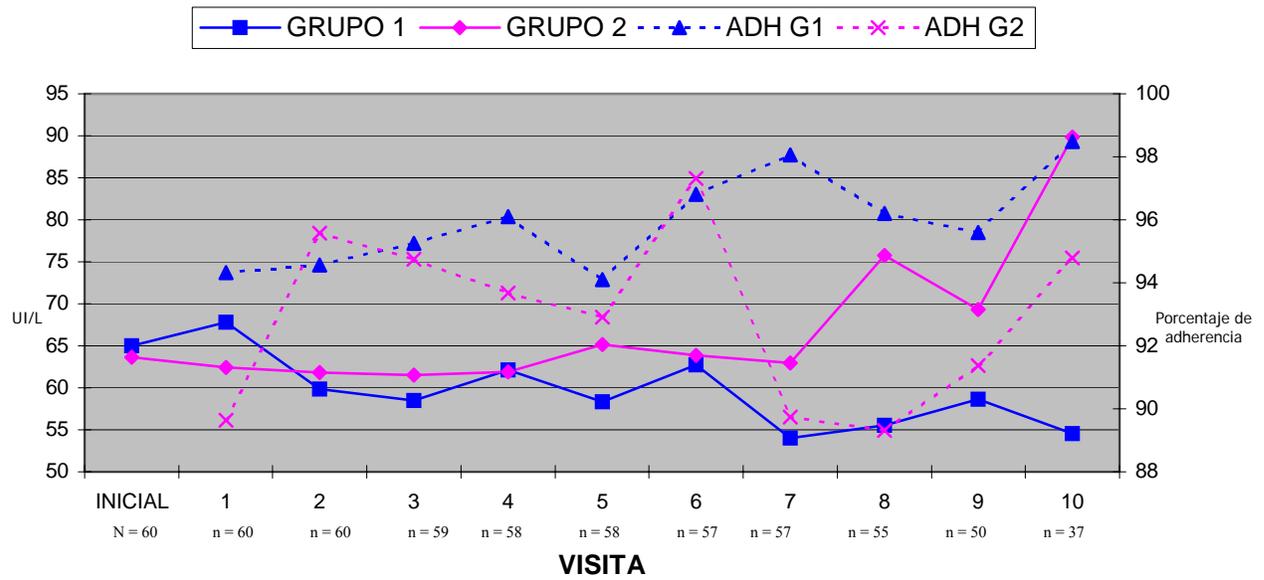
GRAFICA 4(cont.)

Pruebas de Química Sanguínea comparadas con la Adherencia

GRAFICA 4.9 Triglicéridos



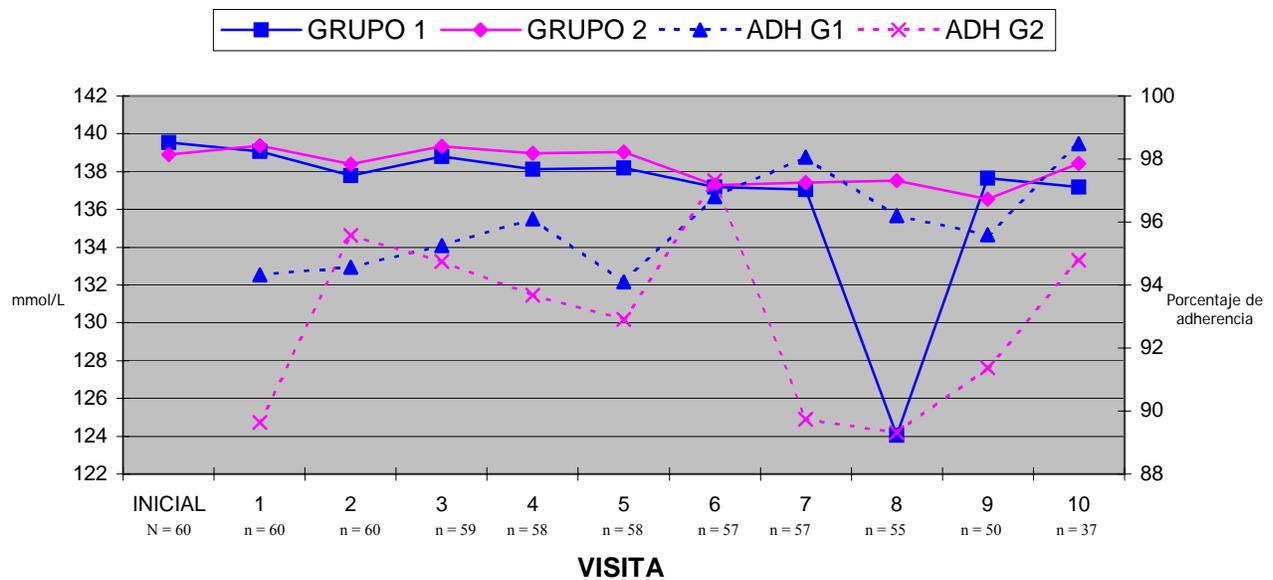
GRAFICA 4.10 Amilasa



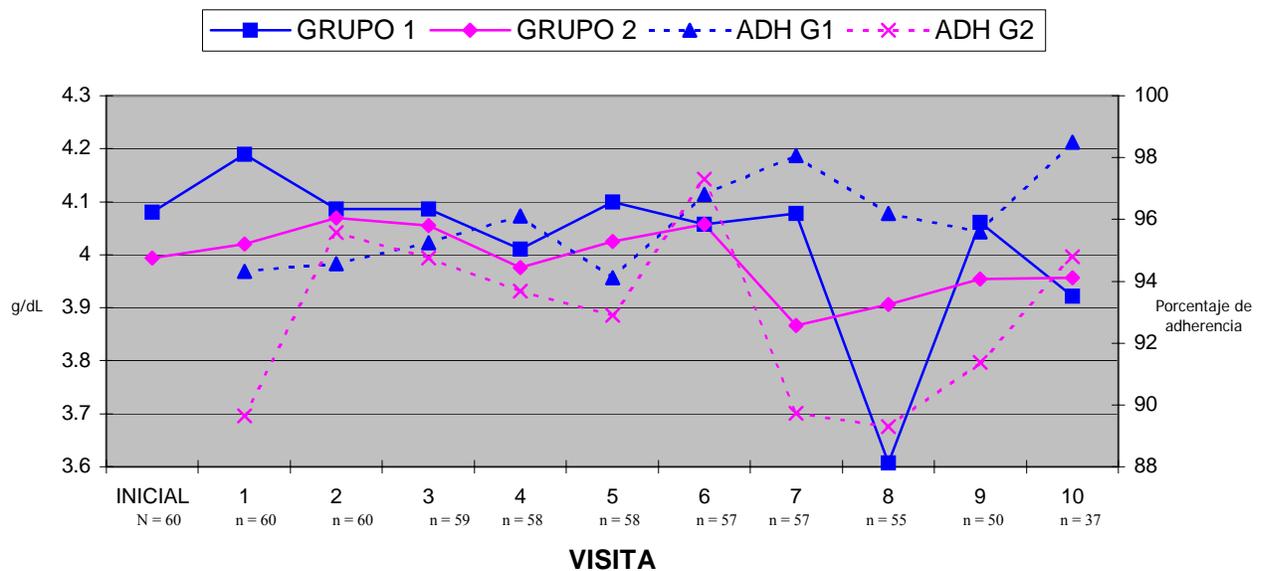
*Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.
 **Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.
 ADH G1: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 1
 ADH G2: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 2

GRAFICA 4(cont.)
Pruebas de Química Sanguínea comparadas con la Adherencia

GRAFICA 4.11 Sodio



GRAFICA 4.12 Potasio



*Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.

**Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.

ADH G1: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 1

ADH G2: Promedio de Adherencia de todos los pacientes por visita del grupo 2

Efectos adversos y adherencia a los medicamentos

En la tabla 5 se describen los efectos adversos que determinaron la adherencia de las personas del estudio. Se consideraron como los más significativos aquellos efectos adversos reportados por 5 o más pacientes.

Se reportaron 615 efectos adversos diferentes en 9 visitas que realizaron la mayoría de los pacientes. El número de pacientes fue desde 60 en la visita 1 hasta 50 en la visita 9. Los efectos adversos se clasificaron de la siguiente forma: (1) A nivel general: Dolor abdominal, astenia, fatiga, dolor de flanco, diaforesis, fiebre, malestar general; (2) Sistema digestivo: Náusea, diarrea, vómito, reflujo gástrico, anorexia, sequedad de boca, dispepsia, dolor gastrointestinal; (3) Sistema músculo-esquelético: Dolor de espalda, mialgia, atalgia; (4) Sistema nervioso: Dolor de cabeza, insomnio, aturdimiento, parestesis, neuropatía, depresión; (5) A nivel de los sentidos: Mal sabor de boca.

En general los pacientes considerados como no adherentes fueron los que mayor cantidad de efectos secundarios reportaron (78%). Entre los más frecuentes se pueden mencionar los del sistema digestivo que predominaron en todas las visitas, seguidos de los efectos adversos a nivel general. Los efectos adversos del sistema digestivo estaban a razón de 2:1 o hasta de 3:1 comparados con los demás efectos adversos.

En la visita 1 no existió mayor diferencia entre los dos grupos, sin embargo con forme avanzó el tiempo de tratamiento, fue el grupo 2 el que más reportó efectos adversos del sistema digestivo, comparado con el grupo 1, tanto de personas adherentes, como en no adherentes.

Es de hacer notar que los efectos disminuyeron con el tiempo tanto en número como en clasificación, permaneciendo únicamente al final los efectos adversos relacionados al sistema digestivo.

TABLA 5
Descripción de Efectos Adversos más frecuentes mencionados por visita (N=60)

	CLASIFICACION ³	TOTAL ⁶	n(%)	GRUPO 1 ¹			GRUPO 2 ²		
				Adherente ⁴ (%)	No Adherente ⁵ (%)	n(%)	Adherente ⁴ (%)	No Adherente ⁵ (%)	
Visita 1 n = 60	General	30	16(53)	2(12)	14(88)	14(47)	3(21)	11(79)	
	Sistema Digestivo	93	47(51)	3(6)	44(94)	46(49)	7(15)	39(85)	
	Sistema Nervioso	16	8(50)	2(25)	6(75)	8(50)	2(25)	6(75)	
	Sentidos	12	6(50)	1(17)	5(83)	6(50)	1(17)	5(83)	
Visita 2 n = 60	General	21	11(52)	3(27)	8(73)	10(48)	3(30)	7(70)	
	Sistema Digestivo	74	30(41)	5(17)	25(83)	44(59)	10(23)	34(77)	
Visita 3 n = 59	General	16	10(63)	3(30)	7(70)	6(37)	3(50)	3(50)	
	Sistema Digestivo	57	27(47)	9(33)	18(67)	30(53)	5(17)	25(83)	
	Sistema Nervioso	7	7(100)	1(14)	6(86)	0	0	0	
Visita 4 n = 58	General	18	12(67)	2(17)	10(83)	6(33)	1(17)	5(83)	
	Sistema Digestivo	55	29(53)	10(35)	19(65)	26(47)	3(12)	23(88)	
Visita 5 n = 58	General	13	7(54)	0	7(100)	6(46)	1(17)	5(83)	
	Sistema Digestivo	50	21(42)	3(14)	18(86)	29(58)	4(14)	25(86)	
	Sistema Músculo-esquelético	7	0	0	0	7(100)	3(43)	4(57)	
Visita 6 n = 57	General	13	7(54)	4(57)	3(43)	6(46)	1(17)	5(83)	
	Sistema Digestivo	45	17(38)	9(53)	8(47)	28(62)	10(36)	18(64)	
Visita 7 n = 57	General	14	6(43)	2(33)	4(67)	8(57)	4(50)	4(50)	
	Sistema Digestivo	37	15(41)	3(20)	12(80)	22(59)	7(32)	15(68)	
Visita 8 n = 55	Sistema Digestivo	27	15(56)	1(7)	14(93)	12(44)	1(8)	11(92)	
Visita 9 n = 50	Sistema Digestivo	10	5(50)	0	5(100)	5(50)	2(40)	3(60)	

1 Grupo 1: El medicamento Indinavir en dosis de 800 mg cada 8 horas.

2 Grupo 2: El medicamento Indinavir en dosis de 1200 mg cada 12 horas.

3 Clasificación: General: Dolor abdominal, astenia, fatiga, dolor flanco, diaforesis, fiebre, malestar general. Sistema Digestivo: Náusea, diarrea, vómito, reflujo gástrico, anorexia, sequedad de boca, dispepsia, dolor gastrointestinal. Sistema Músculo-esquelético: Dolor de espalda, mialgia, atalgia. Sistema Nervioso: Dolor de cabeza, insomnio, aturdimiento, somnolencia, parestesis, neuropatía, depresión. Sentidos: Mal sabor de boca.

4 Adherente: Dentro del intervalo de confianza de 95% de la media.

5 No adherente: Fuera del intervalo de confianza de 95% de la media.

6 TOTAL: Número de efectos adversos reportados.

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De los grupos considerados en el estudio se pudo observar que había un mayor porcentaje del género masculino; mientras que para la edad en el grupo 1 se presentaban los más jóvenes. Se observó también que 52% de los participantes eran solteros y solamente el 48% tenían dependientes (Tabla 1). La adherencia no está directamente determinada por factores demográficos¹, pero se esperaría que las personas con dependientes fueran mejor adherentes ya que tienen una razón de más peso para estar lo más sanas posibles.

Con respecto a los valores basales de laboratorio todos los participantes estuvieron en los rangos de criterios de inclusión tanto para recuento de CD4 (≥ 100 células/ml) y carga viral ($\geq 10,000$ copias/ml) exigidos por el estudio. También se observó que para los perfiles hematológicos y de química sanguínea todos los pacientes llenaron los parámetros de criterios de inclusión del estudio. Con ello se confirmó que para ambos grupos no se estaba introduciendo ningún sesgo de selección, y por lo tanto la adherencia a los distintos esquemas de tratamiento para indinavir no iban a ser influenciados en ningún momento por estos parámetros (Tabla 2).

Al inicio del estudio, la combinación de medicamentos fue la misma, con la diferencia en la dosificación de indinavir ya descrita anteriormente. Durante el estudio se cambiaron la presentación de los medicamentos en algunos casos, y en otros se cambiaron algunos de los medicamentos por efectos adversos de los mismos (anemias neoplásicas en su mayoría). Para el diseño original del estudio no era importante que los pacientes pasaran de una presentación de medicamentos a otra (AZT de 100 mg y 300 mg), pero esto dificultó determinar con certeza cuál sería el mejor esquema (Tabla 3).

Se observó que la mejor combinación era la que tenía 10 unidades (cápsulas o tabletas) al día ya que presentaba un mejor promedio de pacientes adherentes, sobre todo en el grupo 2. Esto posiblemente por la facilidad de tomar los medicamentos cada 12 horas. Otros estudios en terapia antiretroviral han demostrado una relación entre el número de unidades por día y la adherencia². Con respecto a la cantidad de semanas de tratamiento que se les entregaban a los pacientes, no se pudo comparar porque los

¹ Haynes et al. **Compliance in Health Care**, 1979

² Gardner et al. **Adherence to antiretroviral medications in the HERS study**. 1999 y Mar-Tang et al. **Early adherence patterns and virologic outcomes after initiation or change of antiretroviral therapy**. 1999

pacientes con mejores adherencias eran los que se les daba el tratamiento para más tiempo y no se seleccionaron aleatoriamente (Anexo 3).

Durante primera visita el grupo 2 reportó un mayor porcentaje (23%) de pacientes adherentes en comparación al grupo 1 (13%). El grupo de pacientes del grupo 1 tenían mas dosis (c/8 horas) que el grupo 2 (c/12 horas), además los pacientes de cada 8 horas tenían restricciones con los alimentos (tomar el medicamento indinavir 1 hora antes o 2 horas después de las comidas), lo que hacía difícil la adherencia al tratamiento.

Conforme pasan las visitas, el número de personas en el estudio fue disminuyendo. A algunos de los pacientes en los controles de carga viral que se les hacían en cada visita no llegaban a los niveles aceptables para determinar que el medicamento administrado estaba haciendo efecto (carga viral indetectable), y otros por que los efectos adversos eran insoportables y decidieron abandonar el estudio (3 pacientes)

En el transcurso del estudio no se dio una marcada diferencia entre los dos grupos en cuanto a la adherencia. En ambos se observó un porcentaje de personas adherentes alternativamente. Esto posiblemente se explica por los cambios en los esquemas, que dificultaban la comprensión en la toma de los medicamentos. Sin embargo el grupo 1 presentó las diferencias mas altas entre los porcentajes de adherencia al compararlas con los porcentajes del grupo 2, la mas alta en la visita 4 (31% versus 10% respectivamente).

Durante las visitas 6 y 7 el grupo 1 presentó mayores porcentajes de pacientes adherentes llegando a 41% en la visita 7. Debido a que los pacientes ya entendían mejor como debían tomarse los medicamentos; y que los efectos adversos ya los habían superado o los podían manejar, mejoró significativamente la cantidad de adherentes en este grupo.

Al final del estudio fue el grupo 2 el que obtuvo consecutivamente los mejores porcentajes de adherencia. Es de hacer notar que para estas mediciones se utilizó únicamente el criterio de conteo de unidades (tabletas o cápsulas), y no se tomaron en cuenta los factores de laboratorio que se discuten a continuación.

El promedio de porcentaje de adherencia de los pacientes en el grupo 1 se mantuvo durante el estudio entre 94 y 99% (DE ± 10.77) sin variaciones muy drásticas, mientras que los del grupo 2 oscilaban entre 89 y 98% (DE ± 12.75) con variaciones mucho más drásticas entre cada visita debido a los efectos adversos que presentaron durante el estudio.

Con respecto a la cantidad de recuperación del sistema inmunológico, a través de la medición del recuento de células CD4 el grupo 1 presentó una mejor recuperación de su sistema inmune debido a que los porcentajes de adherencia se mantuvieron en rangos bastante aceptables, comparado con el grupo 2 que no logró una recuperación tan alta. Lo anterior probablemente indica que al iniciar con una mejor adherencia, se favorece la recuperación del sistema inmune.³

Los recuentos de células CD4 no disminuyeron significativamente cuando había bajo porcentaje de adherencia, por lo que no se consideraron como buenos indicadores para medir la adherencia, ya que estos valores no solo dependían de la toma adecuada de los medicamentos, sino también de otros factores relacionados a la inmunidad, como por ejemplo estado de ánimo, nutrición y otras dolencias no relacionadas al VIH (Gráfica 1).

La carga viral se considera como un valor relacionado directamente a la efectividad del tratamiento antiretroviral. Por lo anterior su medición podría reflejar en forma más exacta la adherencia a determinado tratamiento. En este estudio los pacientes que tenían una adherencia arriba del 90% presentaban una carga viral debajo del límite detectable (menos de 50 copias/ml)⁴ por el laboratorio y se observó que el grupo 1 mantuvo en promedio las cargas virales más bajas, probablemente por su adherencia al tratamiento.

A pesar de que en algunas visitas el porcentaje de adherencia del grupo 2 era por arriba del 90%, la carga viral no descendió por debajo del límite detectable, posiblemente por que los pacientes, a pesar de tomarse los medicamentos, por la presencia de los efectos adversos, no los absorbían adecuadamente. Esto pudo provocar que los niveles séricos de los medicamentos antiretrovirales se mantuvieran por debajo del límite aceptable para lograr una acción terapéutica. En general el porcentaje de pacientes adherentes del grupo 2 fue menor al del grupo 1.

Otra situación observada fue el comportamiento de la medición de la carga viral con respecto a la adherencia, que era inversamente proporcional. Es decir, que si la adherencia subía, la carga viral bajaba y viceversa. Esto se pudo observar claramente en el comportamiento que tuvo esta medición en el grupo 2, sobre todo en la visita 7

³ Evan et al. **The Impact of Adherence on CD4 Cell Count Responses among HIV-Infected Patients.** 2004

⁴ Paterson et al. **How much adherence is enough? A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEMSCaps.** 1999

donde el porcentaje de adherencia bajo y la carga viral para la siguiente visita se encontraba por arriba de las 100,000 copias/ml (Gráfica 2).

Con respecto a las evaluaciones de laboratorio durante el estudio la evaluación hematológica mostró una tendencia a desarrollar anemia.⁵ La mayoría de pacientes utilizaron el medicamento AZT, que entre sus efectos adversos refiere el desarrollo de anemia (Gráfica 3.1 – 3.5).

Para los valores de química sanguínea, los únicos valores que estuvieron elevados fueron las bilirrubinas y los triglicéridos, esto debido a que el medicamento indinavir tiene un efecto directo en estas mediciones⁶. El aumento se patentizó mayormente en el grupo 1, posiblemente a que por los efectos adversos los del grupo 2 no absorbían adecuadamente las dosis de medicamento. Los demás análisis de laboratorio no mostraron cambios notables ya que estaban dentro de los valores normales, y ninguno de estos estaban asociados a la adherencia (Gráfica 4.1 – 4.12).

Una de las áreas que se consideró de suma importancia en esta investigación fue la influencia que tuvieron los efectos adversos de los medicamentos en la adherencia de los pacientes. Los efectos adversos que con mayor frecuencia se reportaron fueron los asociados al sistema digestivo, que incluían en su mayoría náusea, vómito y diarrea asociada a la toma del medicamento indinavir.

Mientras trascurrían las visitas, el grupo con menos personas adherentes era el que mas reportes de efectos adversos relacionados al sistema digestivo reportaba. Esto se evidenció mucho más en el grupo 2, que tomaba una carga mayor en cada dosis de indinavir (1200 mg), por lo que este grupo presentó un porcentaje general menor de personas adherentes. Estos efectos pudieron provocar que la absorción de medicamento fuera menor debido a la náusea y vómitos, lo que provocó que los niveles de carga viral no disminuyeran en algunos casos a valores indetectables y que el conteo de CD4 no aumentara de la misma forma del grupo 1. Otra cosa que disminuyó la adherencia fue que los efectos se presentaban inmediatamente después de ingerir el medicamento indinavir, por lo que el paciente eventualmente no tomaría las 3 cápsulas de indinavir

⁵ Volberding P. A et al. **A Comparison of Immediate with Deferred Zidovudina Therapy for Asymptomatic HIV-Infected Adults with CD4 Cell Counts of 500 or more per Cubic Millimeter.** The AIDS Clinical Trials Group N Engl J Med 1995; 333:401-407, Aug 17, 1995

⁶ **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.** March 23, 2004. Developed by the panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS)

indicadas cada 12 horas, sino solamente 2. Esto repercutió en los niveles séricos del medicamento, con las consecuencias anteriormente descritas.

Los efectos adversos fueron disminuyendo con forme pasaban las visitas. A excepción de los relacionados al sistema digestivo, los pacientes se fueron adaptando a ellos, encontrando formas para evitarlos, o los médicos encargados del estudio administraban medicamentos que prevenían estos efectos, lo que hizo que mejorara en algunos casos la adherencia. Esto evidenció la importancia que tienen los efectos adversos en la adherencia; ya que los pacientes al relacionar un efecto adverso determinado con alguno de los medicamentos, prefieren no tomarlo a padecer de ellos.

Es de hacer notar que durante el estudio, algunos de los pacientes abandonaron el estudio únicamente por no soportar los efectos adversos iniciales. Este caso se presentó en ambos grupos, pero principalmente en el grupo 2.

Otra causa de que muchos pacientes no terminaran el estudio y que está asociada indirectamente con los efectos adversos fue la de aquellos que por tener una carga viral muy alta eran retirados del mismo. Esto se debió que al no tomar la dosis completa de medicamento, los niveles séricos del mismo eran sub-óptimos, lo que provocaba que los virus continuaran replicándose, con las posibles mutaciones de resistencia al medicamento (Tabla 5).

10. CONCLUSIONES

1. Los factores demográficos de las personas de este estudio no fueron determinantes para la adherencia a los tratamientos.
2. Los factores que facilitaron la adherencia fueron los tratamientos con menos unidades por dosis, menos dosificaciones al día, las presentaciones mas simples y que los pacientes entendieran mejor como tomar los medicamentos
3. En los pacientes adherentes desde el principio de los tratamientos, la recuperación del sistema inmunológico es mayor.
4. Para medir la adherencia, los valores de recuento de células CD4 no se consideran buenos indicadores.
5. Un valor relacionado directamente a la efectividad del tratamiento antiretroviral y a la adherencia es la carga viral.
6. Con valores de adherencia por arriba del 90% se logró mantener, en la mayoría de los casos, los niveles de carga viral por debajo del límite detectable.
7. Los efectos adversos a los medicamentos con mayores reportes fueron los asociados al sistema digestivo.
8. Los efectos adversos a los medicamentos tuvieron una repercusión directa en el porcentaje de adherencia de los pacientes.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1. Se debe dar un curso de inducción a los pacientes sobre la adherencia a los tratamientos que incluya los beneficios y el por qué de tomarlos adecuadamente.
- 11.2. Se debe determinar una sola combinación de medicamentos para evitar confusiones de los pacientes que dificulten la adherencia.
- 11.3. Además de determinar los valores de CD4 y carga viral, se deben incluir los valores de niveles séricos de los medicamentos para garantizar la absorción de los mismos. Se debe tener en cuenta que este último dato no garantiza la adherencia a largo plazo.

12. REFERENCIAS

- 12.1 Global Summary of the HIV/AIDS Epidemic. ONUSIDA. December 2003.
- 12.2 Informe de Casos Notificados SIDA junio. Programa Nacional de Prevención y Control de ITS/VIH/SIDA; MSPAS. Guatemala 2003.
- 12.3 Valdespino-Gómez, J, et al. “Epidemiología del SIDA/VIH en México de 1983 a marzo de 1995”. *Salud Pública, Méx.* 37 1998: 556-585.
- 12.4 Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, World Health Organization. “Report on the Global HIV/AIDS Epidemic”. June 1998 USA
- 12.5 Gelderblom, H. “Fine Structure of HIV and SIV, in HIV Molecular Immunology.” Database 1997, Korber, B. Editors, et al, *National Institute of Allergy and Infections Diseases* 1997 USA.
- 12.6 Cullen, B. “HIV as a Prototype Complex Retrovirus.” *J. Viral* 1991, 65:1053-1056.
- 12.7 Leis, J., et al, “Standardized and Simplified Nomenclature for Proteins Common to all Retroviruses”. *J. Viral* 1988, 62:1808-1809.
- 12.8 BASICS: HIV Infection and AIDS—AEGIS.
<http://ww2.aegis.com/topics/basics/hivandaids.html>
- 12.9 Paulakis, G., et al. “Genome Organization and Regulation of HIV-1 Expression in Genetic Structure and Regulation of HIV.” Vol 1, *Edited for Haseltine, W., Wong-Steel, F.* 1991 Raven Press USA.
- 12.10 Levy, J. “HIV and Pathogenesis of AIDS.” 2nd Ed. American Society of Microbiology, 1998. USA.
- 12.11 Center for Disease Control and Prevention. “Report of the NIH Panel to define principles of therapy of HIV infection and guidelines for the use or antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents.” *MMWR* 1998, 47(RR-5): 1-41.
- 12.12 Carpenter CC J., Fischl MA, Hammer SM, et al. “Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel.” *JAMA* 1998, 280:78-86.
- 12.13 Gazzard B, Moyle G, on behalf of the VIVA Guidelines Writing Committee. “1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals.” *Lancet* 1998, 352:314-316.

- 12.14 Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection." *N Engl J Med* 1998, 338:853-860.
- 12.15 Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. "The efficacy of Azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial." *N Engl J Med* 1987, 317:185-191.
- 12.16 Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. "The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection." *Ann Intern Med* 1990, 112:727-732.
- 12.17 Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. "Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter." *N Engl J Med* 1990, 322:941-949.
- 12.18 Anonymous. "State-of-the-art conference on azidothymidine therapy for early HIV infection." *Am J Med* 1990, 89:335-344.
- 12.19 Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, et al. "A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection." *N Engl J Med* 1992, 327:581-587.
- 12.20 Abrams DI, Goldman AI, Launer C, et al. "A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection." *N Engl J Med* 1994, 330:657-662.
- 12.21 Spruance SL, Pavia AT, Mellors JW, et al. "Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients. A randomized, double-blind, controlled trial. Bristol-Myers Squibb stavudine/019 study group." *Ann Intern Med* 1997, 126:355-363.
- 12.22 Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. "A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter." *N Engl J Med* 1996, 335:1081-1090.
- 12.23 **Delta Coordinating Committee. "Delta: a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals." *Lancet* 1996, 348:283-291.**

- 12.24 Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, et al. "Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter." *N Engl J Med* 1996, 335:1099-1106.
- 12.25 CAESAR Coordinating Committee. "Randomized trial of the addition of lamivudine or lamivudine plus didanosine to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial." *Lancet* 1997, 349:1413-1421.
- 12.26 Cameron B, Heath-Chiozzi M, Kravcik S, et al. "Prolongation of life and prevention of AIDS in advanced HIV immunodeficiency with zidovudine." *3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Washington, DC, February 1998 (abstract LB6a).
- 12.27 Gulick R, Mellors J, Havlir D, et al. "Potent and sustained antiretroviral activity of Indinavir in combination with zidovudine and lamivudine." *3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Washington, DC, February 1998 (abstract LB7).
- 12.28 Carpenter CC J, Fischl MA, Hammer SM, et al. "Antiretroviral Therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel." *JAMA* 1997, 277:1962-1969.
- 12.29 "Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected Adults and Adolescents." January 28, 2000. <http://www.hivatis.org>.
- 12.30 Ickovics JR, Meisler A. "Adherence and retention in AIDS clinical trials: A framework for research and application." *J Clin Epidemiol* 1997, 50:385-391.
- 12.31 Jacobsen H, Janggi M, Ott M, et al. "In vivo resistance to an HIV-1 protease inhibitor: mutations, kinetics and frequencies." *J Infect Dis* 1996, 173:1379-1387.
- 12.32 Eldred LJ, Wu A, Chaisson R, Moore RD. "Adherence to antiretroviral therapy in HIV disease." *4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Washington, DC, January 1997.
- 12.33 Singh M, Squier C, Sivek C, et al. "Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance." *AIDS Care* 1996; 8:261-269.

- 12.34 Deeks S., et al. "Factors associated with failure to achieve viral suppression." Presented at the 37th ICAAC, Toronto, Canada, September 13 1997. Abstract 412.
- 12.35 Montaner JSG, 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. *Journal of the American Medical Association* 1998;279:930-937.
- 12.36 Ickovics J, Meisler AW. "Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care." *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;50:385-391.
- 12.37 Bangsberg D, Tulskey JP, Hecht FM, et al. "Protease Inhibitors in the Homeless." *Journal of the American Medical Association* 1997;278:63-65.
- 12.38 Moss A. "Adherence in homeless populations." Presented at the Forum on Collaborative Research Conference on Adherence: A Research Agenda, Washington, D.C., November 20, 1997.
- 12.39 Bond W and Hussar DA. "Detection methods and strategies for Improving medication compliance." *American Journal of Public Health* 1991;1978-1988.
- 12.40 Friedland GH. "Adherence, compliance, and HAART." *AIDS Clinical Care* 1997;9:51-54.
- 12.41 Klaus BD, Grodesky MJ. "Assessing and enhancing compliance with antiretroviral therapy." *Nurse Practitioner* 1997;22:211-219.
- 12.42 "Report of the NIH Panel to define principles of therapy of HIV infection and Guidelines for the Use of Antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents." *Annals of Internal Medicine* 1998; 128:1057-1100.
- 12.43 Katzenstein D. "Strategies to improve medication compliance. In Adherence Issues in HIV Therapeutics (Supplement – Special Issue)." *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care* 1997;8:18-24.
- 12.44 Deeks SG, Loftus R, Beatty G, et al. "Incidence and predictors of virologic failure of Indinavir or ritonavir in an urban AIDS clinic (abstract)." *International Conference on Anti-microbial Agentes and Chemotherapy*. Toronto, October 1997.

- 12.45 Chesney M, Ickovics J, for the Recruitment Adherence and Retention Committee of the ACTG. "Adherence to combination therapy in AIDS clinical trials (1997)." *Annual Meeting of the AID Clinical Trials Group*. Washington, DC, July 1997.
- 12.46 Chesney, MA. (1997a) "New antiretroviral therapies: Adherence challenges and strategies." Presented ant the ICAAC 1997 Satellite Symposium: Evolving HIV treatments: Advances and the Challenge of Adherence.
www.healthcg.com/hiv/treatment/icaac97/adherence/chesney.html