

Estudio epidemiológico retrospectivo sobre la duración del tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España

Grupo de Estudio VIHVir+*



FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Conocer la duración de las sucesivas pautas de tratamiento antirretroviral es importante para diseñar a largo plazo las estrategias terapéuticas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque existe escasa información al respecto.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio epidemiológico retrospectivo sobre una muestra de 401 pacientes que iniciaron su primer tratamiento antirretroviral entre enero de 1997 y abril de 2000, en 10 hospitales españoles. Se calcula la duración de las sucesivas líneas de tratamiento y se describen los motivos para el cambio de cada una de ellas.

RESULTADOS: En el período de 3 años y 3 meses que abarca el estudio, el 48,6% de los pacientes recibió más de una pauta de tratamiento. El 75% de las combinaciones de inicio prescritas en este período incluyeron inhibidores de proteasa. La mediana de duración de las sucesivas líneas terapéuticas utilizadas fue en descenso: 560, 360, 330 y 202 días, para las pautas primera, segunda, tercera y cuarta, respectivamente. El principal motivo de cambio en todas las pautas fue la intolerancia y la toxicidad de los fármacos (46,2, 49,1 y 47,1% en el primer, segundo y tercer cambio, respectivamente). Una quinta parte de los cambios se produjo por incapacidad del paciente para seguir el tratamiento. El fracaso viral fue el motivo expuesto para el 21,8, el 24,5 y el 26,5% de los primeros, segundos y terceros cambios, respectivamente.

CONCLUSIONES: La duración de las sucesivas líneas de tratamiento antirretroviral va disminuyendo progresivamente. La intolerancia y la toxicidad son las principales causas de modificación del tratamiento.

Palabras clave: Sida. VIH. Tratamiento. Duración. Tolerancia. Fracaso inmunológico. Fracaso virológico. Reacciones adversas.

Retrospective epidemiological study on the durability of the treatment of HIV infection or AIDS in Spain

BACKGROUND AND OBJECTIVE: To know the durability of consecutive regimens of antiretroviral treatment is important to design a long-term therapy, but there is not much information about this subject.

PATIENTS AND METHOD: Retrospective epidemiological study of a sample of 401 patients who began antiretroviral treatment between January 1997 and April 2000 at ten Spanish hospitals. The duration of each consecutive antiretroviral regimen was calculated and the reasons for modification and discontinuation were described.

RESULTS: In the 3 years and 3 months covered by the study, 48.6% of the patients received more than one regimen of therapy. Seventy five of the initial prescribed combinations included protease inhibitors. Median duration of consecutive lines of therapy was decreasing: 560, 360, 330 and 202 days for the first, second, third and fourth regimens, respectively. The main reason to modification was intolerance or toxicity (46.2, 49.1 and 47.1% for the first, second and third modification). A fifth of changes was originated by difficulties to follow the therapy. Virological failure was the reason for modification in 21.8, 24.5 and 26.5% of first, second and third changes.

CONCLUSIONS: Duration of consecutive antiretroviral regimens progressively decreases. Intolerance or drug toxicity were the main reasons conditioning the change of treatment.

Key words: AIDS. HIV. Treatment. Durability. Tolerance. Immunological failure. Virological failure. Adverse events.

*Miembros del Grupo de Estudio VIHVir+:

Hospital La Paz. Madrid: José Ramón Arribas López, Susana Sanz Baena, Susana Hernández Albuja, Alicia Lorenzo Hernández, M. Luisa Montes Ramírez.
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga: Rosario Palacios Muñoz, Manuel Márquez Solero, Jesús Santos González.
Hospital Xeral Cies. Vigo: Antonio Ocampo Hermida, Celia Miralles Álvarez.
Hospital Universitario La Fe. Valencia: José López Aldeguer, Miguel Salavert Lletí, Pablo Tordera Higón.
Hospital Basurto. Bilbao: Juan Miguel Santamaría Jáuregui, Ramón M. Teira Cobo.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid: Santiago Moreno Guillén, Ana Moreno Zamora.
Hospital Clínic. Barcelona: José M. Gatell Artigas, José Mallotas Masferrer, Pilar Callau Cabrera.
Hospital 12 de Octubre. Madrid: Miguel Torralba González de Suso, Asunción Costa Cerdá, Concepción Cepeda González, Federico Pulido Ortega.
Hospital de Móstoles. Madrid: Emilia Condes Moreno, Carlos Barros Aguado.
Fundación Gaspar Casal. Madrid: Juan del Llano Señarís, Alicia Coduras, Juan Oliva.
Unidad de Virología. Abbott Laboratoires, S.A.: Ángel Burgos Ramírez.
Hospital Carlos III. Madrid: Juan González-Lahoz, Beatriz Díaz.

Correspondencia: Dr. Federico Pulido Ortega.
Hospital 12 de Octubre. Pabellón de Medicina Comunitaria. Unidad VIH.
Ctra. de Andalucía, km 5.400. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: fpulido@nacom.es

Recibido el 16-5-2002; aceptado para su publicación el 10-10-2002.

La disponibilidad de combinaciones potentes de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha modificado significativamente la evolución y el pronóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), produciendo una drástica disminución en el número de nuevos diagnósticos de sida y en las tasas de mortalidad por esta enfermedad¹⁻⁵.

Los estudios de cohortes en la vida real han puesto de manifiesto, sin embargo, que más de la mitad de los pacientes abandonan o deben modificar su tratamiento durante el primer año de seguimiento^{6,7}. La explicación de la alta tasa de fracaso parece relacionarse más con problemas en la adhesión y la tolerancia a los fármacos que con su potencia antirretroviral^{8,10}.

A pesar del número creciente de antirretrovirales comercializados, la elevada frecuencia de resistencia cruzada entre los miembros de una misma familia farmacológica y la existencia de perfiles de toxicidad comunes a múltiples fármacos limita enormemente la disponibilidad de nuevas combinaciones terapéuticas, disminuyendo rápidamente las posibilidades de control viral en tratamientos sucesivos¹¹.

Dado que la infección por el VIH es una enfermedad crónica y no erradicable en la actualidad, prolongar la duración del tratamiento se ha convertido en uno de los principales retos de las combinaciones de antirretrovirales.

Aunque existen algunos estudios que aportan información sobre los motivos de discontinuación del tratamiento^{12,13}, sólo suele hacerse referencia a la primera pauta de tratamiento utilizada. Además, la influencia que las características sociales y culturales tienen sobre los aspectos directamente relacionados con la duración (como la adhesión, la tolerancia o el acceso a la atención sanitaria y la medicación) pueden hacer que sus resultados no sean aplicables a la población de pacientes infectados por el VIH en España.

El objetivo del presente estudio es la descripción de la duración de las combinaciones de tratamiento antirretroviral que se prescribieron entre 1997 y 2000 en una cohorte de pacientes españoles con infección por el VIH, así como los motivos para suspender o modificar el tratamiento.

Pacientes y método

Con este fin se llevó a cabo un estudio epidemiológico retrospectivo, realizado a partir de la información contenida en las historias clínicas. Dicha información se recogió entre los meses de mayo y octubre de 2001, a partir de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de infección por el VIH, sin tratamiento antirretroviral previo, que hubieran iniciado un tratamiento antirretroviral combinado entre enero de 1997 y abril de 2000 en alguno de los 10 hospitales españoles que accedieron a participar en el estudio: hospitales de Basurto (Bilbao), Clínico de Barcelona, Virgen de la Victoria (Málaga), La Fe (Valencia), Xeral Cies (Vigo), Ramón y Cajal, 12 de Octubre, La Paz, Móstoles y Carlos III (Madrid).

Con objeto de permitir que las estimaciones proporcionaran resultados válidos para un intervalo de confianza del 95%, suponiendo un error de $\pm 5\%$, se calculó un tamaño muestral que debía incluir a más de 384 pacientes ($n = pqz^2/d^2 = 0,5 \cdot 0,5 \cdot 1,96^2/0,05^2$). A los responsables de cada uno de los 10 centros se les indicó que seleccionaran a 40 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión mediante la revisión sistemática de una historia de cada 5 incluidas en un listado previamente obtenido de sus archivos. Como en 4 centros el número de pacientes que cumplían los criterios de este sistema era inferior al previsto, los casos que faltaban se seleccionaron de pacientes seguidos en los otros centros. En total se recogieron 401 historias clínicas (entre 25 y 55 por centro). Se excluyeron del estudio las historias clínicas de todos aquellos pacientes incluidos en ensayos clínicos con antirretrovirales, las historias clínicas con cumplimiento deficiente que no permitieran obtener información adecuada para el estudio y aquellas correspondientes a pacientes con un grado extremo de deterioro personal o social (según criterio del médico revisor).

Entre las variables recogidas figuran: edad del paciente, sexo, fecha de diagnóstico de infección por el VIH, centro donde recibe tratamiento, nacionalidad, nivel de estudios, profesión, situación laboral, estado civil, situación familiar, práctica de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH y situación general (índice de Karnofsky). Se recogieron también variables relacionadas con el tratamiento antirretroviral: fecha de inicio del tratamiento, fecha de finalización del tratamiento (si correspondiera), duración del tratamiento, situación clínica del paciente en el momento del inicio del tratamiento, recuento de linfocitos CD4 (células $\times 10^6/l$), carga viral (copias/ml determinada por reacción en cadena de la polimerasa [PCR] o ADN-b, según se realizase de forma rutinaria en cada centro) antes de iniciar cada pauta de tratamiento y en el momento de su suspensión o modificación, fármacos empleados en el tratamiento, razones que concurren en la interrupción del tratamiento (falta de respuesta viral o inmunológica –según el criterio del médico responsable del paciente–, efectos adversos/toxicidad relacionados con el tratamiento, simplificación, incapacidad del paciente para seguir el tratamiento, o abandono).

Todos aquellos casos en que hubo finalización de un tratamiento e inicio de uno nuevo se registraron como cambios de tratamiento. Para todos estos casos se han recogido y distinguido las variables referidas a un primero, segundo, tercero, cuarto o quinto tratamientos. En el estudio se ha considerado que un tratamiento había finalizado cuando en la historia clínica constaba una fecha de inicio y otra de finalización (se consideró finalización de tratamiento la retirada o sustitución del inhibidor de proteasa [IP] o del inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido [ITINN]), y que estaba sin finalizar o en curso cuando constaba únicamente una fecha de inicio. El criterio seguido para calcular las duraciones de los tratamientos ha sido el de obtener la diferencia, en días, entre la fecha de finalización y la de inicio para los tratamientos finalizados, y la diferencia entre la fecha de inicio y la de la última visita disponible para los tratamientos sin finalizar.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables objeto del estudio calculando tablas de frecuencias y medidas de tendencia central, dispersión y forma para las distribuciones simples. El análisis de los

TABLA 1

Datos demográficos de los pacientes (n = 401)

Sexo V/M (%)	76/24	Edad media (DE), años	39,3 (8,5)
Estado civil (%)		Nivel de estudios (%)	
Soltero	44,9	Analfabeto	0,5
Casado	23,3	Analfabeto funcional	1,2
Pareja de hecho	8,2	Estudios primarios	55,4
Separado	4	Estudios secundarios	19,5
Divorciado	1,5	Estudios superiores	7,2
Viudo	1,2	No consta	16,2
No consta	16,9		
Situación laboral (%)		Comportamientos de riesgo (%)	
Empleado en activo	52,1	UDVP	40,1
Empleado en baja	3,4	Homosexuales	26,2
Desempleado	18,5	Heterosexuales	24,9
Recibe subsidio	11	Transfusiones	1,5
No consta	15	Otros	5
		No consta	2,2

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

posibles factores relacionados con la duración del tratamiento se realizó con la técnica de análisis de la variancia (ANOVA). Los contrastes proporcionados por esta técnica se consideran significativos con un intervalo de confianza del 95% cuando la significación del estadístico F de contraste es inferior a 0,05.

Resultados

Se incluyó en el estudio a un total de 401 pacientes a los que se les prescribió tratamiento por primera vez en alguno de los 10 hospitales participantes. Trescientos cinco (76%) eran varones, y la mediana de edad fue de 38 años. En la tabla 1 se describen las características demográficas de la cohorte.

Situación basal y tratamiento de inicio

Se dispuso del recuento de linfocitos CD4 y la determinación de carga viral al comenzar el primer tratamiento en 395 (98,5%) y 377 (94%) pacientes, respectivamente. La mediana de linfocitos CD4 era de 208×10^6 células/l (amplitud intercuartil [AIC]: $72-374 \times 10^6/l$), y la de carga viral de 100.000 copias/ml (AIC: 32.055-301.750 copias/ml).

La combinación de fármacos utilizada fue muy heterogénea. Se usaron 48 combinaciones diferentes para el primer tratamiento de los 401 pacientes de la cohorte. Globalmente, un 74% comenzó tratamiento con una pauta que incluía IP, un 19% con ITINN un 1% con ambos y un 6% sólo con nucleósidos. Sin embargo, existe una clara asociación entre la combinación prescrita y el momento de inicio del primer tratamiento ($p < 0,001$). El 50% de los pacientes que iniciaron el primer tratamiento en 1997 ($n = 106$) fue tratado con AZT + 3TC + indinavir, mientras que para los pacientes que iniciaron el primer tratamiento en 1998 ($n = 139$) o en 1999-2000 ($n = 156$) esta combinación bajó al 16 y al 3,4% respectivamente. En 1998 resalta la combinación D4T + 3TC + nelfinavir (32%), que no había sido empleada en ningún paciente en 1997. En 1999-2000 pasa al primer lugar la com-

binación AZT + 3TC + nevirapina (16%), seguida de D4T + DDI + nelfinavir y D4T + DDI + nevirapina (ambas con el 10%). El 62,6% de los pacientes ($n = 251$) no mantenía el tratamiento inicial al finalizar el seguimiento. En 234 de ellos (93%) se modificó el tratamiento y en 17 se suspendió de forma indefinida (9 de ellos por abandono de la medicación).

Los motivos para la modificación del tratamiento en estos pacientes fueron: el fracaso viral en 51 casos (21,8%), la falta de respuesta inmunológica en 16 (6,8%), los efectos adversos relacionados con la terapia en 108 (46,2%), la incapacidad del paciente para seguir con el tratamiento prescrito en 47 (20,1%) o la simplificación del tratamiento en 51 (21,8%) (obsérvese que en algunos casos se dio simultáneamente más de un motivo de cambio, por lo que la suma de porcentajes es superior a 100%).

Pese a todo, en el momento de la interrupción del primer tratamiento los pacientes presentaban una clara mejoría inmunológica y viral respecto a la situación basal. La mediana del recuento de linfocitos CD4 pasó de 208 a $357 \times 10^6/l$, y la de carga viral de 100.000 a 200 copias/ml.

La duración del primer tratamiento y los sucesivos se detalla en la tabla 2.

Tratamientos sucesivos

Durante el tiempo del estudio el 41,4% de los pacientes recibió un solo tratamiento, mientras que el 58,6% recibió más de uno (2 el 32,2%, 3 el 18%, 4 el 6,2% y 5 el 2,2%).

TABLA 2

Duración, en días, de las sucesivas líneas de tratamiento antirretroviral

Tratamiento	n	Mediana (días)	Media (DE) (días)
Primero	401	560	605 (385)
Segundo	234	360	408 (296)
Tercero	106	330	374 (269)
Cuarto	34	202	309 (320)

Las combinaciones utilizadas en los 234 pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento fueron muy diversas, como cabía esperar a la vista de la heterogeneidad de los tratamientos de los que partían. En total se utilizaron 51 esquemas de tratamiento diferentes, y los más utilizados fueron las combinaciones de D4T + 3TC + nelfinavir (10,3%), AZT + 3TC + nelfinavir (9%) y AZT + 3TC + efavirenz (8,6%).

De los 234 pacientes que iniciaron una segunda línea de tratamiento, menos de la mitad (115, 49%) la mantuvo hasta el final del seguimiento, 13 (6%) lo abandonaron y en 106 (45%) se pautó una tercera línea de tratamiento.

Las causas de modificación del segundo tratamiento se distribuyeron de forma prácticamente idéntica a las del primero (fig. 1). Nuevamente, el motivo principal se atribuyó a los efectos adversos (49,1%). El fracaso viral se indicó como causa en el 24,5% de los casos, la falta de respuesta viral en el 8,5%, la incapacidad del paciente para realizar el tratamiento en el 22,6%, y la simplificación del tratamiento en el 18,9%.

En el momento de la segunda interrupción la situación inmunológica era ligeramente mejor que al comenzar esta segunda pauta antirretroviral, incrementándose la mediana de linfocitos CD4 de $341 \times 10^6/l$ (en los pacientes que recibieron un segundo tratamiento) a $380 \times 10^6/l$. La mediana de la carga viral al suspender el segundo tratamiento siguió por debajo de las 200 copias/ml, lo que confirma el hecho de que la mayor parte de los cambios no se deben al fracaso terapéutico.

Ciento seis pacientes (26,4% del total de la cohorte) recibieron un tercer tratamiento, utilizándose 27 combinaciones diferentes de antirretrovirales. Este tratamiento se modificó en 34 pacientes y otros 2 lo abandonaron. Las causas de la modificación siguieron manteniendo las mismas proporciones que en las modificaciones anteriores (fig. 1). Aunque a partir del tercer cambio de tratamiento parece desaparecer la tendencia a mantener la mejoría inmunológica y viral el escaso número de pacientes que recibe un cuarto o quinto tratamiento no permite obtener conclusiones definitivas.

De los efectos adversos que motivaron el cambio de tratamiento, los problemas gastrointestinales fueron los más frecuentes (27,3%), seguidos de las alteraciones metabólicas (18,7%). A continuación se situarán los problemas renales (14,1%), las neuropatías (9,1%), los trastornos hematológicos (5,7%), las alteraciones hepáticas (4,5%) y los problemas dermatológicos (4%).

Duración de los tratamientos

En la tabla 2 se reflejan las medianas y medias de duración de cada una de las lí-

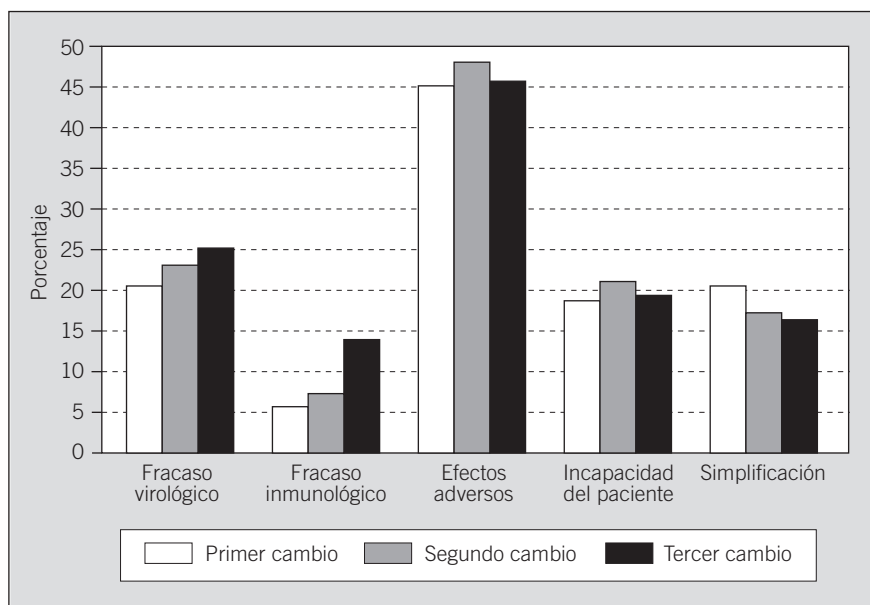


Fig. 1. Motivos para el cambio de tratamiento. En algunos pacientes se dio más de un motivo simultáneo para cambiar el tratamiento, por lo que las sumas de porcentajes son superiores a 100.

neas de tratamiento. Se puede observar una clara tendencia hacia una menor duración de cada régimen sucesivo. Existe una asociación estadísticamente significativa entre la duración del primer tratamiento finalizado y el número de tratamientos recibidos, el año de diagnóstico y el tipo de fármacos utilizados; de tal manera que la duración del primer tratamiento fue menor en aquellos pacientes que recibieron más tratamientos ($p < 0,001$). Asimismo, la duración media de los primeros tratamientos iniciados en 1997 fue significativamente mayor que la duración media de los iniciados en 1999 ($p < 0,001$).

Fármacos utilizados

En la tabla 3 se exponen los resultados de utilización global de los 13 fármacos disponibles durante el período de obser-

vación del estudio. La mayoría de las pautas terapéuticas combinaban 3 fármacos. Como se puede observar, el número total de tratamientos prescritos fue de 2.302. Por término medio, cada paciente recibió hasta 5 fármacos distintos en, como máximo, 4 cambios de tratamiento. Los fármacos más utilizados fueron 3TC (casi en el 21% de los regímenes utilizados) y D4T (18,5%), ambos comercializados en 1996.

Discusión

La elevada potencia antiviral del TARGA ha quedado claramente reflejada en la eficacia que demuestran los análisis de pacientes tratados de los ensayos clínicos, con la mayor parte de los tratamientos antirretrovirales utilizados en los últimos años. Sin embargo, en los estudios

TABLA 3

Número y porcentaje de tratamientos prescritos que incluyen cada fármaco durante el período de observación del estudio

Fármacos (año de comercialización)	Año de observación			
	1997	1998	1999-2000	Total
Zidovudina (AZT) (1989)	106 (13,5)	90 (10,8)	70 (10,2)	266 (11,5)
Didanosina (ddl) (junio de 1993)	67 (8,5)	68 (8,2)	77 (11,2)	212 (9,2)
Zalcitabina (ddC) (marzo de 1994)	18 (2,3)	5 (0,6)	0 (0,0)	23 (0,9)
Estavudina (D4T) (septiembre de 1996)	141 (18,0)	160 (20,4)	125 (18,1)	426 (18,5)
Saquinavir (Sqv) (octubre de 1996)	39 (5,0)	27 (3,2)	5 (0,7)	81 (3,5)
Ritonavir (Rtv) (octubre de 1996)	38 (4,8)	30 (3,6)	13 (1,8)	71 (3,0)
Lamivudina (3TC) (noviembre de 1996)	172 (22,0)	182 (22,0)	124 (18,0)	478 (20,8)
Indinavir (noviembre de 1996)	77 (9,8)	74 (8,9)	35 (5,0)	186 (8,0)
Nelfinavir (abril de 1998)	45 (5,7)	91 (10,9)	81 (11,7)	217 (9,4)
Nevirapina (abril de 1998)	21 (2,6)	30 (3,6)	54 (7,8)	105 (4,5)
Combivir (AZT + 3TC) (octubre de 1998)	9 (1,1)	21 (2,5)	35 (5,0)	65 (2,8)
Efavirenz (septiembre de 1999)	31 (3,9)	40 (4,8)	58 (8,4)	129 (5,6)
Abacavir (octubre de 1999)	20 (2,5)	12 (1,4)	11 (1,6)	43 (1,8)
Total	784 (100,0)	830 (100,0)	688 (100,0)	2.302 (100)

Algunos fármacos estuvieron disponibles antes de su comercialización mediante programas de acceso expandido.

de cohortes realizados en condiciones equiparables a la vida real, la efectividad dista mucho de ser óptima.

En nuestra cohorte, el fracaso viral sólo fue el motivo de una quinta parte de los cambios del primer tratamiento. Similares resultados se han comunicado en otras cohortes^{12,13}. La importancia del fracaso inmunológico en el cambio es aún menor (7%). El escaso peso del fracaso inmunológico podría estar condicionado por el hallazgo de que los pacientes que cambian una primera o una segunda pauta de tratamiento presentan en el momento del cambio, por término medio, una mejor situación inmunológica que la que tenían al inicio. Esta mejora inmunológica se ha descrito en ocasiones incluso en pacientes que presentan un fracaso viral (respuesta discordante)^{14,15}.

El presente estudio pone de manifiesto la importancia que la tolerancia de los antirretrovirales tiene en la duración del régimen terapéutico. La intolerancia al tratamiento justifica alrededor de la mitad de todos los cambios de tratamiento en pacientes con infección por el VIH, y esta situación se repite en las sucesivas líneas de tratamiento. Este hecho se ha visto reflejado también en otros estudios que evalúan las causas del cambio de tratamiento antirretroviral^{12,13}. En una cohorte británica¹², la toxicidad o intolerancia fue la causa del 58% de los cambios, porcentaje que llega al 64% en otro estudio realizado en Italia¹³. El incremento de los efectos adversos no sólo es una causa directa de cambio de tratamiento, sino que puede ser motivo de una deficiente adhesión al mismo. Esto puede dar lugar a que se alcancen valores plasmáticos subterapéuticos del fármaco y, de forma indirecta, amplificar el riesgo de fracaso viral y el desarrollo de resistencias¹⁶⁻¹⁹.

Así pues, la utilización de fármacos y pautas de tratamiento bien toleradas por el paciente debería ser uno de los objetivos a cumplir al seleccionar el tratamiento de un paciente. La gran diversidad de combinaciones utilizadas por los pacientes incluidos en nuestro estudio no permite relacionar, sin embargo, ninguna pauta o fármaco concreto con la duración de la respuesta. El perfil de reacciones adversas reflejadas en las historias clínicas revisadas y los fármacos con que se relacionan no difiere de lo referido por otros estudios²⁰⁻²². Una vez alcanzado el objetivo terapéutico, en lo que a control de la carga viral e incremento de linfocitos CD4 se refiere, la prevención y el control de efectos adversos durante el tratamiento antirretroviral debería constituir el objetivo principal del manejo clínico del paciente infectado por el VIH¹¹.

Además de la toxicidad farmacológica, otros factores que han demostrado estar relacionados con una deficiente adhesión

al tratamiento son la dificultad que pueden tener algunos pacientes en ajustar la toma de medicación a unos horarios determinados, el excesivo número de comprimidos/cápsulas y las restricciones alimentarias^{17,23}. Algunos estudios han constatado que una explicación detallada del tratamiento, con objeto de aumentar la motivación del paciente, y la toma de fármacos bajo observación directa, proporcionan una mejor respuesta viral²⁴⁻²⁷, por lo que este tipo de intervenciones podría incrementar la duración del tratamiento. Finalmente, es destacable el hecho de que el 58,6% de los pacientes del estudio haya precisado cambiar más de una vez de tratamiento en un período de 3 años y el que la mediana de duración del primer tratamiento en este grupo de pacientes sea tan sólo de año y medio, disminuyendo en líneas sucesivas de tratamiento. Dado que los avances terapéuticos han logrado aumentar considerablemente la expectativa de vida de los pacientes infectados por el VIH, el desarrollo de nuevos fármacos antirretrovirales debería ir encaminado a lograr no sólo un buen control de la enfermedad, sino una mayor duración de la respuesta clínica. Para conseguirlo es necesario disponer de fármacos que sean bien tolerados, con pocos efectos adversos y con una posología lo suficientemente simple como para permitir que la mayoría de los pacientes no tenga dificultades en su cumplimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
2. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chisie A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352:1725-30.
3. Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *BMJ* 1997;315:1194-9.
4. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *J Am Med Assoc* 1998;280:1497-503.
5. Hogg R, Heath K, Yip B, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Improved survival among HIV infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *J Am Med Assoc* 1998;279:450-4.
6. Fätkenheuer G, Thissen A, Rockstroh J, Grabow T, Wicke C, Becker K, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997;11:F113-6.
7. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-7.
8. Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
9. Haubrich RN, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, et al. The value of pa-

- tient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999;13:1099-107.
10. Riera M, De la Fuente L, Castanyer B, Puigventos F, Villalonga C, Ribas MA, et al. Adherence a los fármacos antirretrovirales medida por la concentración de fármacos y el recuento de comprimidos. Variables relacionadas con una mala adherencia. *Med Clin (Barc)* 2002;119:286-92.
11. Rubio R, Berenguer J, Miro JM, Antela A, Iribarren JA, González J, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enf Infec Microbiol Clin* 2002;20:244-303.
12. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* 2001;15:185-94.
13. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS* 2000;14:499-507.
14. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2000;181:946-53.
15. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Swiss HIV Cohort Study*. *Lancet* 1998;351:723-4.
16. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
17. Knobel H, Codina C, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2000;18:27-39.
18. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Diez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1953.
19. Molló J, Gutiérrez F, Mora A, Masiá MM, Escalano C, González E, et al. Factores asociados a la resistencia a los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2002;118:721-4.
20. Bonfanti P, Ricci E, Landonio S, Valsecchi L, Timillero L, Faggion I, et al. Predictors of protease inhibitor-associated adverse events. *Biomed Pharmacother* 2001;55:321-3.
21. Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment. *Lancet* 2001;358:1322-7.
22. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, Harris M, Montessori V, O'Shaughnessy MV, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001;15:231-9.
23. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (Suppl 2):171-6.
24. Tuldrá A, Fumaz R, Ferrer MJ, Bayers R, Arno A, Balagué M, et al. Prospective randomised two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:221-8.
25. Knobel H, Rubio R, Miró JM, Gatell JM, Del Campo A. Adherence to antiretroviral therapy: the patient's perspective, 7th European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV-infection. Lisboa, 1999.
26. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001;33:865-72.
27. Abellán J, Garrote M, Pulido F, Rubio R, Costa JR. Evaluation of adherence to a triple antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *Eur J Intern Med* 1999;10:202-5.