

## Efavirenz en dosis única diaria: su influencia en La adherencia al tratamiento antirretroviral

C. FERNÁNDEZ-SHAW TODA, I. ESCOBAR RODRÍGUEZ, M. J. MUÑOZ GARCÍA, A.  
HERREROS DE TEJADA Y LÓPEZ-COTERILLA

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid*

### Resumen

El objetivo del estudio es analizar la influencia de efavirenz, en dosis única diaria, en la adherencia al tratamiento antirretroviral y las consecuencias clínicas derivadas de la misma. Para ello se realizó un estudio observacional prospectivo en un total de 52 pacientes a los que se incorporó efavirenz como parte del tratamiento antirretroviral activo. Se analizó la adherencia antes y después del cambio de tratamiento, así como la evolución clínica de los pacientes en función de la respuesta virológica. Los resultados muestran que el 65,3% de los pacientes mejoraron su adherencia y un total de 16 pacientes (30,8%) vieron mejorado el cumplimiento por encima del 95%. Esta mejora de la adherencia se tradujo a nivel clínico en un 85,3% de pacientes que presentaron respuesta virológica (completa o parcial). De forma global, se ha pasado de 9 pacientes (17,3%) con una adherencia > 95% a 20 pacientes (38,5%) con una adherencia > 95%.

Los resultados señalan la importancia de la dosis única diaria como factor facilitador de la adherencia al tratamiento antirretroviral y por tanto, con capacidad para incrementar la efectividad clínica del mismo.

**Palabras clave:** Infección VIH. Adherencia. Cumplimiento. Efavirenz.

### Summary

The goal of this study is to analyse the influence of single daily dose efavirenz on antiretroviral therapy compliance, and the clinical consequences deriving thereof. To meet this goal an observational, prospective study in 52 patients who received efavirenz as an added part of their active antiretroviral therapy. Compliance was analysed both before and after therapy change, as was patient clinical evolution according to virological response. Results show that 65.3% of patients improved their compliance, and 16

patients (30.8%) did so reaching figures above 95%. Clinically, this adherence improvement resulted in 85.3% of patients showing virological response (either complete or partial). Overall, from a baseline 9 patients (17.3%) with adherence > 95% we obtained a result of 20 patients (38.5%) with adherence > 95%.

Results highlight the importance of single daily dosing as a facilitating factor of antiretroviral therapy compliance, thus with a potential for clinical effectiveness enhancement.

**Key words:** HIV Infection. Adherence. Compliance. Efavirenz.

### INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento antirretroviral (TAR) es la supresión profunda y duradera de la replicación del VIH, causante de la enfermedad del SIDA, durante el mayor tiempo posible. La terapia se basa en una combinación de fármacos, que actúan inhibiendo dos enzimas fundamentales para la replicación del virus, como son la transcriptasa inversa y la proteasa. Actualmente, el TAR de elección para la infección de VIH se compone de combinaciones de al menos tres fármacos, que incluyen dos análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa (ANITI) y uno/dos inhibidores de la proteasa (IP) o un no análogo no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNI-TI), o bien tres ANITI. Dicho tratamiento contribuye a retrasar la progresión clínica, disminuir los ingresos hospitalarios y a aumentar la supervivencia de forma significativa (1).

La adherencia al tratamiento es de gran importancia en el inicio del TAR y en la durabilidad de respuesta vírica. Es un potente predictor de respuesta, ya que se ha observado que breves periodos de baja adherencia se asocian con fuertes incrementos de la viremia (2) y que sólo una adherencia de más del 95%, respetando los intervalos entre dosis y las posibles interacciones con los alimentos, obtiene resultados satisfactorios (3). Por ello es fundamental que en los hospi-

Recibido: 09-07-2001  
Aceptado: 05-02-2002

Correspondencia: Ismael Escobar Rodríguez. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doce de Octubre. Ctra. Andalucía km 5,4. 28041 Madrid. Tel/Fax: 91 390 80 67. e-mail: simonescobar@airtel.net.

tales se lleven a cabo estrategias para intentar mejorar el cumplimiento del TAR en los pacientes, considerando todas aquellas variables que influyen en el mismo: efectos secundarios, pautas inadecuadas (múltiples dosis), número de formas farmacéuticas diarias, pautas que interfieran en la vida normal o que incorporen restricciones alimenticias etc. (1).

Así mismo, en pacientes con un TAR establecido, y ante un fracaso terapéutico, deben valorarse las posibles causas del mismo en el momento de cambiar el TAR. La no-adherencia se perfila como una de las causas más comunes del fracaso terapéutico, y por ello se debe conocer el grado de cumplimiento del paciente antes de ofrecerle nuevas alternativas terapéuticas. También se debe evaluar la adherencia en aquellos pacientes que vayan a ser sometidos a una terapia de rescate compleja antes de iniciarlo (1).

Uno de los factores que afectan la adherencia es el número de tomas y el número de formas farmacéuticas diarias de cada uno de los fármacos de la terapia de combinación. Existen estudios en los que se ha demostrado que a mayor número de comprimidos y de tomas, mayor dificultad tiene el paciente para cumplir el tratamiento (4,5). La aparición de fármacos antirretrovirales que permitan un menor número de tomas al día, podría ayudar a estos pacientes a mejorar la adherencia, evitando la necesidad de tener que interrumpir los hábitos diarios (actividad laboral, estudios, ocio, etc.), cada vez que sea necesaria la administración de uno o varios fármacos del TAR prescrito. En este sentido, la comercialización de efavirenz ha supuesto la incorporación al arsenal terapéutico del primer antirretroviral en dosis única diaria. Efavirenz es un antirretroviral no análogo de nucleósido que actúa inhibiendo la transcriptasa inversa del virus. Tiene buena biodisponibilidad oral y posee una elevada vida media (40-50 horas), lo que permite que sea administrado una sola vez al día, a dosis de 600 mg/día (3 cápsulas de 200 mg diarias, en una sola toma nocturna). Presenta efectos adversos que pueden afectar al sistema nervioso, habiéndose descrito dolor de cabeza, vértigo, alteración en la concentración, alteraciones del sueño (pesadillas, insomnio), amnesia, agitación, confusión que incluso puede llegar a alucinaciones y euforia. Para intentar paliar estos efectos, se recomienda administrar preferentemente por la noche, antes de acostarse, al menos durante las primeras semanas de tratamiento, ya que los efectos adversos tienden a desaparecer al cabo de las 2-4 semanas (1).

La necesidad de evaluar si la ventaja de la dosis única diaria se traduce en una mejora de la adherencia nos llevó a realizar el presente estudio con los objetivos siguientes:

1. Analizar la modificación de la adherencia al TAR, en pacientes pretratados a los que se añade efavirenz como parte de dicho tratamiento.

2. Evaluar las posibles consecuencias clínicas de la variación en el cumplimiento, anteriormente analizada.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo "antes-después", en el que se analizaron todos los pacien-

tes pertenecientes a la Unidad de Infección VIH del Hospital, a los que se incorporó efavirenz como parte de su TAR durante un periodo sucesivo de 11 meses (desde mayo de 1999 a marzo de 2000).

La evaluación de la adherencia se llevó a cabo utilizando el programa informático desarrollado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, que permite cuantificar el cumplimiento de cada paciente a la totalidad del TAR mediante un método indirecto basado en correlacionar la pauta posológica de cada medicamento con el número de formas farmacéuticas dispensadas y con el intervalo de dispensación. Para ello, se analizó la adherencia de cada paciente antes y después de la incorporación de efavirenz al TAR. Se consideró como adherencia media antes de la introducción de efavirenz (adherencia pre-tratamiento) la que presentaba el paciente durante el tiempo que transcurre desde mayo de 1999 hasta el día del cambio de tratamiento. De manera similar, se define la adherencia post-tratamiento la media de adherencia que lleva a cabo el paciente desde el cambio de pauta hasta finales de marzo. Si el cambio se realiza antes del día 15 del mes en curso, el cumplimiento en dicho mes se considera como adherencia pre-tratamiento.

La monitorización de la eficacia del TAR se realizó evaluando la respuesta virológica mediante la determinación de la carga vírica plasmática (CVP). La carga viral se determina en el Hospital, de forma rutinaria, por la técnica de ADNb o ADN ramificado (Quantiplex® HIV RNA 3,0 Assay. Bayer Diagnóstica). Se consideran los siguientes criterios de respuesta virológica (1):

- Respuesta virológica completa (RC): CVP <50/20 copias/ml a las 16-24 semanas.

- Respuesta virológica parcial (RP): respuesta inicial con cierta disminución sin llegar a la CVP <50 copias/ml a las 16-24 semanas.

- No respuesta virológica (NR).

## RESULTADOS

El estudio observacional se realizó con un número total de 52 pacientes con TAR activo. De ellos, 9 pacientes (17,3%) presentaban una adherencia superior al 95%. La inclusión de efavirenz como parte del TAR provocó un aumento de la adherencia al mismo en un total de 34 pacientes (65,3%), pasando la adherencia media del global de los 34 pacientes desde una adherencia de 74,2% (rango entre 32,7 y 98%) a una adherencia del 93% (rango entre 77,4 y 98%). De éstos, un total de 16 pacientes, que suponen un 44% respecto al número de pacientes que mejoraron la adherencia, aumentaron el porcentaje de cumplimiento por encima del 95%.

Del total de 34 pacientes que vieron mejorada su adherencia al TAR, 23 pacientes (64,7%) presentaron respuesta virológica completa y 6 (17,6%) presentaron respuesta virológica parcial. En este grupo hubo 5 pacientes que incrementaron su carga viral a pesar de mejorar la adherencia (Fig. 1).

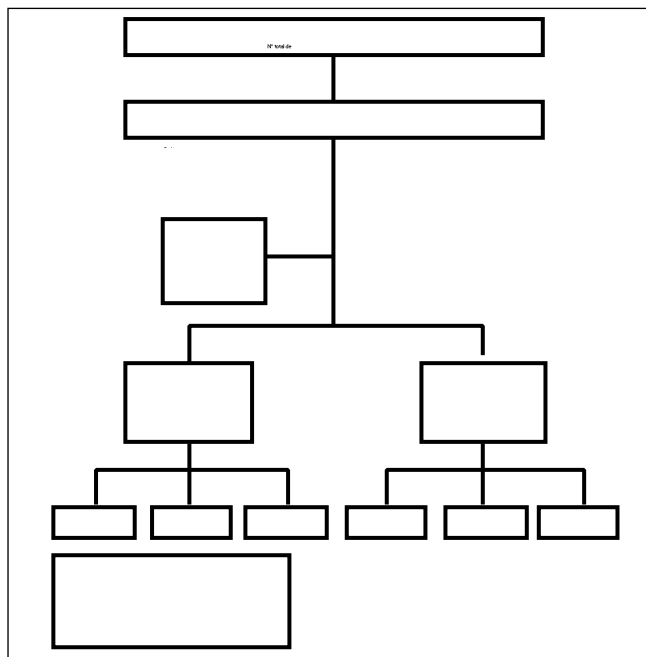


Fig. 1.- Evolución de los pacientes.

En el subgrupo de 16 pacientes que consiguieron incrementar la adherencia por encima del 95%, 13 han logrado reducir su carga viral a niveles indetectables, lo que representa un 80% dentro de este grupo (Fig. 2).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El tratamiento de la infección por VIH presenta todos los factores que dificultan la adherencia y por ello los pacientes encuentran serios problemas en su cumplimiento: varios fármacos, varias tomas al día, presencia de efectos adversos y tratamientos prolongados. También pueden intervenir otros factores como aspectos psicológicos (privacidad, sentimiento de dependencia al TAR, etc.) o dificultades en la sistematización de tomas (transporte, conservación de medicamentos etc.) (6). En definitiva, todos estos factores van a condicionar una falta de cumplimiento del TAR, con consecuencias indeseables tanto en relación a la eficacia como a la posibilidad de facilitar el desarrollo de resistencias (7).

En numerosos estudios se ha demostrado que la adherencia a un tratamiento aumenta cuando disminuye el número de fármacos o de tomas al día (8). Esto pudiera ocurrir en el caso de efavirenz cuya principal ventaja es que, por sus características farmacocinéticas, sólo es necesario una toma al día.

En nuestro estudio, efavirenz en dosis única diaria de 600 mg, ha permitido mejorar la adherencia en un 65,3% de pacientes a los que se incorporó dicho antirretroviral como parte del TAR durante el periodo de tiempo analizado. Como ya se ha mencionado, diversos estudios reco-

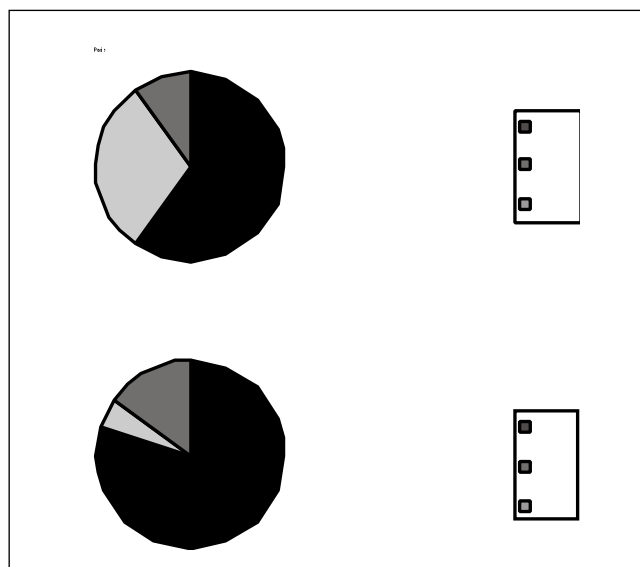


Fig. 2.- Pacientes que aumentan su adherencia al TAR

miendan que para obtener resultados satisfactorios del TAR, los niveles de adherencia deben situarse por encima del 95% (1,2). Analizando los pacientes estudiados, podemos observar que aquéllos con adherencia mayor del 95% presentan en un 81% respuesta virológica completa comparado con el 61% con cumplimiento menor del 95% (Figs. 1 y 2). En este sentido, nuestros datos son coincidentes con otras publicaciones al respecto (9).

Dentro del grupo de pacientes que mejoraron su adherencia al TAR, existe un grupo que incrementó su carga virológica. Ello puede deberse al desarrollo de resistencias provocado por niveles subterapéuticos de los fármacos que formaban el TAR previo, habida cuenta que la adherencia al mismo en todos ellos era menor del 95%.

Existe otro grupo de pacientes, que por estar ya en niveles muy buenos de adherencia, por encima del 95% no se han visto claramente afectados por la introducción de efavirenz, y siguen teniendo cargas virales indetectables (Fig.1). Es de suponer que la comodidad de una sola toma al día mejore un cumplimiento ya de por sí óptimo.

Dada la importancia de una buena adherencia en el éxito del TAR, los esfuerzos se deben centrar en intentar conseguir el grado de cumplimiento mayor. Se debe intentar ayudar al paciente, facilitando soporte y ayuda en todos aquellos factores que puedan comprometer la adherencia, tal y como se recomienda en los documentos de consenso al respecto (7). Por otro lado, el desarrollo de antirretrovirales y combinaciones de los mismos en dosis única diaria puede influir positivamente en la adherencia al TAR. Por todo ello se hace necesario que los laboratorios farmacéuticos implicados en el proceso de Investigación y Desarrollo de medicamentos antirretrovirales incorporen el concepto de adherencia y los factores que influyen sobre la misma desde las primeras fases del desarrollo de dichos medicamentos.

## Bibliografía

---

1. Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J, Buenaventura C, Gatell JM, Guerra L, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre SIDA respecto al tratamiento antirretrovírico en paciente adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000 (I). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18 (7): 329-51.
2. Vanhove GF, Schapiro JM, Winters MA, Merigan TC, Blaschke TF. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. *JAMA* 1996; 276: 1995-6.
3. Carpenter C, Cooper D, Fischl M, Gatell J, Gazzard B, Hammer S, et al. Antiretroviral Therapy in Adults. Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283 (3): 381-390.
4. Weston R, Scullard G, Harling A, Eipe S, Fisher M, Leake H. Improved tolerability and adherence with a new formulation of didanosine (DDI) tablets in HIV-1 infected adults patients receiving highly active antiretroviral therapy. Abstract 503. 7<sup>th</sup> European Congress on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Lisbon. Portugal 1999.
5. Knobel H, Rubio R, Miró J, Gatell J, Del Campo A. Adherence to antiretroviral therapy: the patient's perspective. Abstract 1102. 7<sup>th</sup> European Congress on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Lisbon. Portugal 1999.
6. Proctor VE, Tesfa A, Tompkins DC. Barriers to adherence to highly active antiretroviral therapy as expressed by people living with HIV/AIDS. *Aids Patient Care STDS* 1999; 13(9): 535-44.
7. Codina C, Knobel H, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp* 1999; 23(4): 215-29.
8. Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract* 1990; 40: 114-6.
9. Paterson DL, Sxindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitory therapy and outcomes in patient with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133 (1): 21-30.