

Editorial

Atenció i seguiment al tractament antiretroviral

Experiències dels proveïdors

Optimització del tractament amb antiretrovirals

Seguretat

Atenció al pacient amb infecció per VIH

Notícies

Alertes de seguretat

Actualització farmacoterapèutica

Observatori de consum de medicaments

Editorial

Tractament antiretroviral

El tractament de la infecció per la sida ha evolucionat molt des que va aparèixer el primer fàrmac antiretroviral. La identificació de noves dianes terapèutiques i el desenvolupament de nous fàrmacs han permès que el tractament de la malaltia es faci crònic -malgrat que el gran repte és trobar la cura definitiva-, i que la supervivència d'aquests malalts s'hagi incrementat significativament gràcies al tractament antiretroviral d'alta eficàcia. L'arsenal terapèutic actual compta amb cinc famílies de fàrmacs i vint-i-un antiretrovirals; per aquest motiu, i perquè el cost del tractament és elevat, l'impacte econòmic de la malaltia és important i cal incorporar criteris d'eficiència en el disseny de l'esquema terapèutic.

En el primer article d'aquest número es revisen diferents estratègies per tal d'optimitzar el tractament antiretroviral i contribuir a la sostenibilitat del sistema referents als inicis de tractament, simplificacions d'esquemes, etc.

A l'apartat de l'observatori es recullen les dades del nostre entorn en relació amb les combinacions d'inici utilitzades.

En el segon article es fa una revisió dels aspectes lligats amb el compliment i l'adherència al tractament, així com la toxicitat i les interaccions més significatives amb els fàrmacs antiretrovirals. Precisament perquè el seguiment d'aquests pacients és crònic, la toxicitat dels fàrmacs antiretrovirals és un factor important que cal considerar, així com el desenvolupament de possibles interaccions amb altres fàrmacs i aliments.

En un model d'assistència centrat en el pacient, els professionals sanitaris que tracten pacients amb la sida han de poder reconèixer els signes i símptomes de toxicitat per tal de poder actuar de forma preventiva o correctora.

Comitè editorial

Àssun Àlvarez, Teresa Arranz, Manel Borrell, David Clusa, Joan Costa, Cristina Ibáñez, Jordi Monedero, Marta Roig, Oriol Roura i Corinne Zara

Comitè de redacció

Anna Coma, M. Antònia Gelabert, Cristina Ibáñez, Jordi Peláez, M. Eugènia Rey, Mercè Rodríguez, Lourdes Tamarit i Corinne Zara

Coordinació editorial

Corinne Zara i Cristina Ibáñez

Secretaria tècnica

Anna M. Garcia

El butlletí
e-farma RSB
és membre de

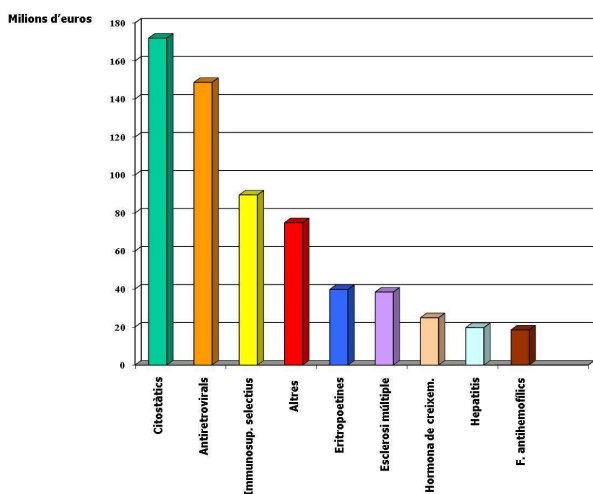


Experiències dels proveïdors

Optimització del tractament amb antiretrovirals

Segons dades del CatSalut, la despesa farmacèutica en antiretrovirals (ARV) va representar el 2010 a Catalunya el 22% de la despesa en medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (MHDA). Aquest grup és el segon en importància econòmica per darrera dels medicaments citostàtics, que representen el 25,6% del total (vegeu figura 1). El creixement dels medicaments ARV el 2010 ha estat del 2,9% respecte l'any 2009 i la mitjana del cost anual per pacient tractat s'ha reduït un 4,25%, passant de 7.684 € a 7.357€.

Figura 1. Despesa farmacèutica en MHDA a Catalunya per agrupacions (font d'informació CatSalut)

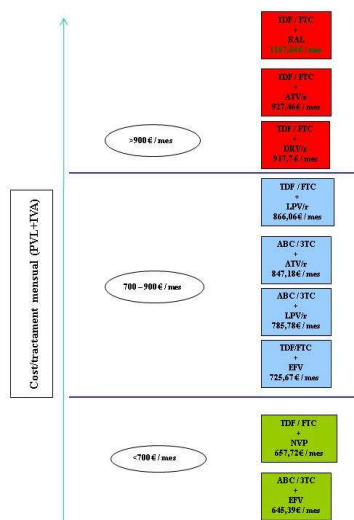


El tractament del pacient VIH ha sofert profundes variacions en els darrers anys. S'han incorporat nous medicaments i s'han implementat estratègies que han fet que la teràpia amb ARV sigui més eficaç, segura, còmoda i, a vegades, més eficient. L'escenari actual de crisi econòmica i davallada pressupostària obliga a extremer les mesures destinades a l'optimització de la despesa farmacèutica. En aquest article es revisen les estratègies destinades a millorar l'eficiència del tractament amb ARV. Tot i que la consecució d'aquest objectiu no s'ha de focalitzar només en el cost del medicament, si no que s'ha de contemplar globalment, modulats pels costos derivats de la toxicitat dels ARV, la disminució de la qualitat de vida del pacient, la manca d'adherència i de les conseqüències de l'aparició de resistències; aquests factors poden conduir a un canvi de tractament que impliqui una despesa superior.

Elecció dels ARV inicials

Diversos organismes, a través de les seves guies¹⁻³, fan anualment recomanacions en què es proposen tractaments inicials de primera elecció o recomanats³ i de segona elecció o alternatius. En els últims anys, algunes d'aquestes guies han incorporat el cost dels ARV, que serveix com a atribut addicional per seleccionar la combinació més adequada. A la figura 2 es poden observar les associacions disponibles en la teràpia recomanada d'inici, classificades en tres nivells de costos.

Figura 2. Costos mensuals (PVL+ IVA) de les associacions preferents en pacients sense tractament previ (GESIDA 2011)³



TDF: tenofovir; FTC: emtricitabina; RAL: raltegravir; ATV/r: atazanavir/ritonavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; ABC: abacavir; 3TC: lamivudina; NVP: nevirapina; EFV: efavirenz.

El cost no ha de ser l'aspecte determinant de l'elecció però, una vegada s'han considerat els criteris clínics individuals del pacient i en igualtat de condicions, ha de dirigir la selecció de l'associació. En la franja baixa de cost, hi ha medicaments clàssics que han demostrat una alta eficiència, com la nevirapina, que pot potenciar-se en pacients que compleixin els criteris d'inclusió. L'augment d'ús de l'associació tenofovir, emtricitabina i nevirapina pot representar un estalvi mensual de 260€ respecte als fàrmacs de la franja alta de cost i de 68€ respecte als de la franja mitjana més habituals (tenofovir, emtricitabina i efavirenz), que és l'associació més econòmica.

Una pràctica usual al nostre hospital és l'anàlisi periòdica conjunta de les associacions emprades amb els facultatius mèdics, per tal de comprovar si augmenten els tractaments d'alt cost. També són valuoses les comparances amb altres serveis d'hospitals de la mateixa complexitat per tal de millorar l'eficiència de la despesa en ARV.

La indústria farmacèutica ha registrat preparats amb associacions a dosis fixes ("combos") que faciliten l'adherència als tractaments, però aquestes combinacions poden resultar més cares que els medicaments associats per separat, la qual cosa dificulta l'acompliment dels pressupostos. En aquest sentit, alguns hospitals han optat per a la dispensació dels components per separat que ha representat un estalvi aproximat de l'1,5% de la despesa global d'ARV (percentatge calculat segons els consums de l'Hospital Germans Trias i Pujol). Una altra opció addicional seria substituir l'associació emtricitabina-tenofovir per lamivudina-tenofovir.

Els detractors de desfer les combinacions indiquen que pot disminuir l'adherència al tractament i, en conseqüència, reduir-ne l'eficàcia. De fet Atkinson i Petrozzino⁴ han demostrat que l'administració d'un gran nombre de comprimits diaris constitueix la segona causa de no adherència i, en canvi, les diferències entre pautes cada 12h o cada 24h només són predictors dèbils de la manca d'adherència. Respecte a les preferències dels pacients, autors com Sherer⁵ en una enquesta telefònica a 387 pacients, un 92% preferia un règim de dues preses diàries



més efectiu que un d'una presa diària menys efectiu i un 89% un règim de dues preses més durable que un d'una presa diària de menor durabilitat. Estudis fets a l'Estat espanyol, com l'estudi Arpas⁶, decanten la referència

dels pacients per als tractaments d'una sola presa diària, i autors com Sanchez Cuervo⁷ mostren que l'adherència dels pacients que prenen pautes una vegada al dia és superior a la dels pacients amb pautes de dos cops al dia (80,7% vs 69,8%). Finalment, Airoidi i col⁸ van observar, en una mostra de 212 pacients amb càrrega viral <50 còpies/ml, una millora estadísticament significativa del compliment terapèutic d'un 93,8% basal a un 96,2% (p >0,01) en substituir el tractament per separat d'emtricitabina, tenofovir i efavirenz per un sol comprimit amb la combinació dels tres.

Una altra estratègia que pot resultar eficient és la monoteràpia⁹, que consisteix a simplificar el tractament amb triple teràpia passant a un inhibidor de la proteasa (normalment lopinavir o darunavir) potenciat amb ritonavir, en els pacients que presenten una càrrega viral indetectable durant almenys 6 mesos de tractament, amb un inhibidor de la proteasa (IP) associat a 2 nucleòsids i sense resistències a cap IP. Aquesta estratègia acceptada per les guies europees de l'EACS¹ i GESIDA³ ha demostrat que a les 96 setmanes les càrregues virals indetectables són semblants a les obtingudes amb la triple teràpia (monoteràpia amb lopinavir/ritonavir 77% vs triple teràpia 77,6%)¹⁰. L'estalvi mensual d'aquesta mesura oscil·la entre 450 € i 500 €, si se substitueixen els nucleòsids més habituals (tenofovir-emtricitabina) per darunavir o lopinavir/ritonavir, respectivament (taules PVL de GESIDA³).

Dispensació eficient

La dispensació eficient ha d'assegurar que el lliurament del medicament al pacient és el correcte; que el pacient ha entès perfectament com i quan s'ha d'administrar la medicació; que la quantitat d'ARV entregada sigui exclusivament la necessària per al seu tractament; què ha de fer si té qualsevol problema relacionat amb la medicació (PRM); quin cost té el seu tractament; quan caduca la seva prescripció i quan ha de tornar.

Per dispensar el medicament correcte, és preferible utilitzar un programa integrat de prescripció electrònica assistida (PEA) amb la dispensació per tal d'evitar errors. La PEA en

medicació ARV ha demostrat que redueix la incidència d'errors. Per exemple, un estudi britànic¹¹ de 2009 assenyala que la PEA disminueix l'índex d'errors de 2,73 per cada 1.000 prescripcions setmana obtingut amb la prescripció en paper, fins a 1,65 errors per cada 1.000 prescripcions setmana. El codi de barres o altres sistemes més cars, com la radiofreqüència i els robots, poden ser útils per identificar els medicaments que s'han de dispensar i disminuir-ne així els errors. A més, el codi de barres és una eina molt bona d'identificació del pacient en el punt de dispensació, especialment en pacients estrangers, i també es pot aprofitar per marcar qualsevol informació que es lliuri al pacient per identificar-lo ràpidament i confidencialment.

El pacient ha de tenir un coneixement perfecte de la seva pauta terapèutica. El treball clàssic de Fletcher¹² demostra que només el 58% dels pacients la coneixen correctament un cop surten de la consulta mèdica i que el coneixement és menor com més alt és el nombre de medicaments que han de prendre. El risc que suposa aquest desconeixement pot induir toxicitat o manca d'èxit terapèutic i resistències, i pot limitar o encarir el nou tractament. Els serveis de farmàcia hi poden contribuir amb programes d'atenció farmacèutica que proporcionen informació oral i escrita.

El lliurament de medicaments ha de ser per períodes de temps curts, fonamentalment al principi, pels canvis que es poden donar en els pacients que comencen tractament. En un estudi realitzat al nostre hospital el 2007 es va comprovar que un de cada quatre pacients naïf veia modificat el seu tractament abans dels tres mesos de l'inici¹³. Els motius més habituals dels canvis van ser: toxicitat 45%; simplificació 33%; fallada terapèutica 11,9%; resistències 4,8%, i altres 5,3%. Probablement, amb la incorporació de nous medicaments i de formulacions galèniques millorades, s'ha augmentat la durabilitat i la disminució d'efectes secundaris de les combinacions, però el risc de patir efectes adversos i/o resistències és prou alt per recomanar-ne la dispensació per 30 dies.

Cal tenir en compte, també, el tipus d'envàs del tractament antiretroviral i de la seva eficiència social: un envàs de medicaments d'ús hospitalari socialment eficient és el millor adaptat a la dispensació en dosi unitària a pacients ambulatoris. Un envàs amb eficiència social òptima hauria de contenir:

1. La identificació de cadascuna de les formes farmacèutiques amb nom comercial i genèric.
2. La dosi del principi actiu expressada en mg.
3. El lot i la caducitat visibles i amb un envàs que permeti la separació de forma segura de cadascuna de les formes farmacèutiques en cada presa, sense que la informació de les formes farmacèutiques restants es vegi alterada.
4. Aquestes característiques permeten el lliurament de les dosis justes fins a la propera visita i de dosis unitàries en pacients hospitalitzats.

S'ha de tenir en compte que, per raons de programació als hospitals, la data de la propera visita pot ser que no

d'aquest, la qual cosa implica una possible sobreentrega de medicaments. El nostre servei ha definit una classificació de l'eficiència social¹⁴ dels envasos que pot ser aplicable a qualsevol altra família de medicaments. La classificació és la següent:

Classe A. Medicament envasat en dosis unitàries, amb la informació definida al principi d'aquest apartat, entregable en dosis justes fins a la propera visita o reciclable.
Classe B. Medicament envasat en blíster amb informació del lot i caducitat en el blíster sense condicions especials de conservació (reciclable si es recupera el blíster sencer que hauria de reenvasar-se o si es reenvasa abans de la seva dispensació).

Classe C. Medicament envasat en pots amb possibilitat de reenvasat (reciclable si es reenvasa prèviament).
Classe D. Medicament envasat en blíster o pot no reenvasable per condicions especials de conservació (nevera, alteració fisicoquímica, etc.).

La classe A seria la presentació de major eficiència social mentre que la classe D seria la pitjor.

Segons la política conjunta de la Unitat VIH i el Servei de Farmàcia en els inicis del tractament, la dispensació per un mes és prioritària. A un pacient que inicia teràpia ARV se li entrega medicació per un mes durant els tres primers mesos, ja que la nostra experiència en l'anàlisi i la revisió de les devolucions ens ha mostrat que sol ser la intolerància a l'efavirenz, com a tercer fàrmac, la que pot fer canviar el tractament, essent aquest substituït per inhibidors de la proteasa o nevirapina. Així mateix, als pacients ingressats tractats amb combinacions de fàrmacs aquests es dispensen per separat per tal de poder lliurar-los en unidosi, a fi d'evitar l'emmagatzematge d'envasos a les unitats.

El pacient ha de rebre informació escrita sobre el seu tractament i un telèfon de la persona de contacte per si té qualsevol PRM. També és convenient que conegui el cost dels seus fàrmacs i, per això, el Servei de Farmàcia del nostre hospital lliura, des de 2004, un full on s'indica el cost, la data en què ha de tornar i quan caduca la recepta.

Seguiment farmacoterapèutic

L'adherència al tractament antiretroviral és un dels objectius fonamentals del seguiment farmacoterapèutic. A nivell clínic, la falta d'adherència evoluciona a fracàs virològic, a l'aparició de resistències i a una disminució de la durabilitat del tractament inicial, i a la utilització de nous esquemes ARV, sovint amb l'addició de nous fàrmacs de rescat que augmenten el cost del tractament. En un estudi realitzat el 2009, Knobel i col¹⁵ demostren que les interrupcions al tractament antiretroviral evolucionen, a llarg termini, a una disminució de la supressió viral i al fracàs terapèutic. Aquests autors fan un seguiment de 8,3 anys de mitjana d'una cohort de 540 pacients que van iniciar teràpia antiretroviral entre el 1996-1999, per avaluar l'impacte de la no-adherència. Van observar que un 42,78% dels pacients van interrompre els tractaments durant el seguiment. Aquestes interrupcions van estar associades al fracàs terapèutic.

Els estudis sobre adherència al tractament ARV mostren que una millor adherència va associada a una disminució dels recursos sanitaris i dels costos associats. En un estudi publicat recentment per Nachega i col¹⁶ s'observa que quan augmenta l'adherència al tractament el total dels costos mensuals del sistema de salut disminueix de forma significativa. Els autors van classificar els pacients en 4 grups, de categoria 1 (baixa adherència) a categoria 4 (màxima adherència). Es va observar un major descens dels costos mensuals totals de salut a mesura que augmentava la categoria, passant per un descens mensual dels costos de \$70, \$133 i \$192, respectivament, en categoria 2, 3 i 4 ($p < 0.001$).

Un altre aspecte important a tenir en compte en el seguiment farmacoterapèutic és el coneixement, registre i maneig de les potencials interaccions farmacològiques entre els ARV i la medicació concomitant, per tal de garantir l'èxit terapèutic minimitzant la toxicitat relacionada amb el tractament¹⁷.

L'entrevista amb el pacient en el Servei de Farmàcia i la contribució a l'equip multidisciplinari són primordials per tal de detectar possibles interaccions i optimitzar el maneig del tractament ARV.

Recentment s'ha publicat un estudi¹⁸ a la revista HIV Medicine on el Servei de Farmàcia avalua els errors del tractament de 241 pacients hospitalitzats, i es detecta que 1 de cada 5 errors afecta el tractament ARV; una de les causes principals d'error són les associacions de fàrmacs contraindicades o no recomanades amb el tractament ARV. En un estudi semblant realitzat en el nostre hospital¹⁹, 1 de cada 4 errors de medicació (EM) implica un canvi d'ARV i suposa un increment mensual de 215€ per EM.

Conclusions

Hi ha diverses estratègies que poden ser utilitzades per optimitzar el tractament ARV. Algunes d'elles es relacionen amb l'elecció dels fàrmacs, com l'ús de combinacions més eficients o de la monoteràpia en certs casos. D'altres, formen part de les polítiques de dispensació i informació de medicaments als pacients. Finalment, el seguiment farmacoterapèutic personalitzat i professionalitzat contribueix, també, a mantenir el tractament amb la màxima durabilitat i eficiència. És important remarcar que totes aquestes mesures han de ser adoptades en col·laboració de les unitats VIH i els serveis de farmàcia hospitalària.

Andreu A¹, Pérez C¹, Bosch M¹, Paredes R², Clotet B², Bonafont X¹
Servei de Farmàcia¹; Unitat VIH²
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

Bibliografia

1. European AIDS Clinical Society Guidelines: Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 5-3 (gener 2011).
2. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (gener 2011).
3. Panel de experts de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia Humana (gener 2011).
4. Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. *Aids Patient Care and STDs* 2009; 23: DOI 1089/apc 2009.0024.
5. Sherer RD Jr, Fath MJ, Da Silva BA, et al. The importance of potency and durability in HIV patient antiretroviral therapy preferences: a telephone survey *AIDS Patient Care STDs*. 2005;19 (12):794-80.
6. Ventura Cerdá JM, Casado Gómez MA, Escobar Rodríguez et al. Preferences, satisfaction and compliance with antiretroviral treatment: ARPAS study (II) *Farm Hosp*. 2007;31(6):340-52.
7. Sánchez Cuervo M. Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diaria (tesis doctoral). Madrid. Universidad Complutense; 2010.
8. Airolti M., Zaccarelli, Bisi L et al. Un comprimido al día de HAART: una estrategia de simplificación que mejora el cumplimiento terapéutico y la calidad de vida de los sujetos infectados por el VIH. *Patient preference and adherence* 2010;4:115-25.
9. Moltó J, Clotet B. Monoterapia con lopinavir/ritonavir como una estrategia de simplificación de la terapia antiretroviral en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 (suppl 16):21-3.
10. Arribas JR, Delgado R, Arranz A et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:147-52.
11. Manavi K, Sivia S, Masters Ch. Does use electronic prescription system with clinical decision support system in HIV out-patient's clinics reduce prescriptions errors? University Hospitals Birmingham. NHS. 2010 Disponible a: <http://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/HivPrescriptionsPosterPics.pdf>
12. Fletcher SW, Fletcher RH, Duncan C, et al Patient's understanding of prescribed drugs. *J Community Health* 1979;4:183-9.
13. Quiñones C, Pérez, Andreu A, Bonafont X. Durabilidad del tratamiento antirretroviral en pacientes naïve". Comunicació pòster al X Congreso Nacional sobre el SIDA. San Sebastián 2007.
14. Andreu A. Farmacoeconomía. Costes del tratamiento antirretroviral. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Ponencia. 9as Jornadas de Atención farmacéutica al paciente VIH. Barcelona-Madrid. Junio 2009.
15. Knobel H, Urbina O, González A, et al. Impact of different patterns of nonadherence on the outcome of highly active antiretroviral therapy in patients with long-term follow-up. *HIV Med*. 2009;10(6):364-9.
16. Nachega JB, Leisegang R, Bishai D, et al. Association of antiretroviral therapy adherence and health care costs. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):18-25.
17. Jiménez-Nácher I, Alvarez E, Morello J, et al. Approaches for understanding and predicting drug interactions in human immunodeficiency virus-infected patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Feb 23. (Epub ahead of print.)
18. Carcelero E, Tuset M, Martín M, et al. Evaluation of antiretroviral-related errors and interventions by the clinical pharmacist in hospitalized HIV-infected patients. *HIV Med*. 2011. Mar 13. (Epub ahead of print.)
19. Sanmartí N, Bosch M, Ferrándiz D et al. Medication errors in HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy. 39th European Symposium Clinical Pharmacy. Lyon. Octubre 2010

Seguretat

Atenció al pacient amb infecció per VIH

El tractament antiretroviral de gran activitat ha suposat una revolució en l'evolució dels pacients amb infecció per VIH, amb una important disminució de la mortalitat i de la incidència de malalties oportunistes¹. No obstant això, la falta de compliment, les interaccions i l'aparició de reaccions adverses dificulten l'èxit terapèutic.

Compliment terapèutic

L'eficàcia del tractament antiretroviral està relacionada amb el grau de compliment. Les conseqüències de la falta de compliment inclouen l'augment de la càrrega vírica²⁻⁴, l'aparició de resistències⁵, la disminució de l'eficàcia de futurs règims terapèutics, l'increment dels ingressos hospitalaris⁶ i l'augment de la progressió de la sida⁷ i, fins i tot, de la mortalitat⁸⁻⁹.

Segons l'estudi de Paterson et al.², per mantenir la supressió viral és necessari prendre un 95% de les dosis. No obstant això, els pacients inclosos en aquest estudi estaven prenent combinacions basades en inhibidors de la proteasa (IP) no potenciats, que actualment gairebé no es fan servir. Estudis posteriors realitzats en pacients tractats amb règims més moderns han mostrat uns percentatges de supressió viral adequats amb percentatges de compliment no tan perfectes com el 95%^{3,4}. Tot i així, prendre correctament la medicació de forma continuada és un objectiu difícil d'aconseguir.

Els factors relacionats amb el compliment són molts i molt variats però els que s'han associat d'una forma més contundent amb la dificultat per a prendre correctament la medicació són la complexitat del tractament, les reaccions adverses, els problemes psicològics, l'addicció activa a drogues i/o alcohol, la falta de suport social i familiar, i les actituds i creences del pacient sobre el tractament¹⁰. Les estratègies proposades per promoure el compliment es recullen a la taula 1.

Taula 1. Estratègies per promoure el compliment¹⁰

- Tot pacient que iniciï o canviï de tractament antiretroviral ha de realitzar un programa d'educació sanitària sobre el tractament, a càrrec de professionals sanitaris amb experiència i coneixement del maneig de pacients amb infecció per VIH.
- Per facilitar el compliment s'ha d'informar i consensuar el tractament amb el pacient, explicar-li quins són els objectius, simplificar el tractament al màxim possible adaptant-lo al seu estil de vida, donar-li informació detallada sobre cada un dels fàrmacs i explicar-li la importància que té prendre de forma correcta i continuada la medicació.
- Es recomana donar informació tant oral com escrita i assegurar-se que el pacient ha entès tota la informació abans de sortir de la consulta.
- Durant el tractament s'ha de realitzar un seguiment del compliment de forma periòdica.
- Com que no existeix un mètode fiable d'avaluació, es recomana combinar diverses tècniques, com l'entrevista i els registres de dispensació o el recompte de medicació sobrant. Per això és indispensable que hi hagi una bona coordinació entre tots els professionals sanitaris implicats.
- En els pacients en què no s'arriba a nivells de compliment adequats, s'han de realitzar estratègies d'intervenció, de forma pluridisciplinària.

Per aprofundir en el tema del compliment del tractament antiretroviral, es recomana consultar el document de consens "Recomendaciones de GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral" (disponible a www.gesida.seimc.org).

Interaccions

El tractament antiretroviral pot presentar amb freqüència interaccions amb altres fàrmacs o productes naturals que poden tenir una greu repercussió clínica. A més, molts pacients amb infecció per VIH prenen medicació per tractar o prevenir infeccions oportunistes, antidepressius, analgèsics, antiemètics, ansiolítics, suplementos nutricionals i/o teràpies alternatives.

Les interaccions dels fàrmacs antiretrovirals amb major repercussió són degudes al fet que molts d'ells actuen com a inhibidors o inductors de diferents isoenzimes del citocrom P450^{11,12} (taula 2).

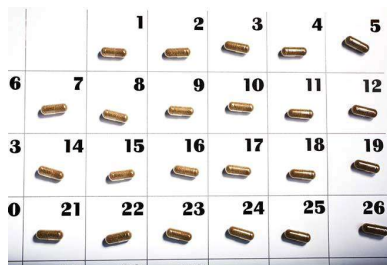
No obstant això, existeixen altres interaccions degudes a la inducció o inhibició del complex enzimàtic de la uridinfosfatoglucuroniltransferasa (UDPGT). Generalment els inductors del citocrom P450 són també inductors de la UDPGT i els inhibidors del citocrom P450 són inhibidors de la UDPGT, però alguns inhibidors del citocrom són inductors de la glucuronització i viceversa. També s'han de destacar les interaccions a nivell de la glicoproteïna P, un transportador transmembrana capaç d'alterar la biodisponibilitat de molts fàrmacs. Habitualment la inducció o la inhibició del citocrom P450 va en el mateix sentit, però a l'igual que succeeix amb la glucuronització ambdós efectes poden ser discordants. A la taula 2 es resumeixen els principals inhibidors i inductors del citocrom P450.

Taula 2. Principals substrats, inhibidors i inductors del citocrom P450 (CYP 3A4)

Substrats	Inductors	Inhibidors
Antagonistes calci	Carbamazepina	Antifúngics imidazòlics
Antiarrítmics	Rifamicines	Cimetidina
Opiacis	Fenobarbital	Macròlids
Anticonceptius	Fenitoïna	Inhibidors proteasa
Antihistamítics	Nevirapina	
Benzodiazepines	Efavirenz	
Cisaprida	Etravirina	
Immunosupressors		
Inhibidors transcriptasa inversa no anàlegs		
Inhibidors proteasa		
Maraviroc		

Com a recomanacions generals, en presència d'inhibidors del citocrom P450, com els IP, evitar o monitorar fàrmacs amb un estret marge terapèutic o amb toxicitat important (immunosupressors, antiarrítmics, antiepilèptics, ergotamina, benzodiazepines) i utilitzar, preferentment, fàrmacs d'eliminació renal o que no es metabolitzin a través del citocrom P450.

La rifampicina és un inductor molt potent que pot reduir les concentracions plasmàtiques dels IP. Quan un pacient en tractament amb IP ha de rebre tractament tuberculostàtic, s'ha de substituir la rifampicina per la rifabutina. Els IP augmenten les concentracions plasmàtiques de rifabutina, per això és necessari ajustar la dosi d'aquesta última. Si cal administrar rifampicina, una altra opció possible és canviar l'IP per efavirenz.



L'administració d'omeprazol o d'altres inhibidors de la bomba de protons juntament amb atazanavir està contraindicada perquè aquests poden disminuir les concentracions d'atazanavir. Es recomana substituir l'omeprazol per la ranitidina i separar la presa un mínim de 10 hores.

El maraviroc no és inductor ni inhibidor del citocrom P450 però és un substrat molt sensible a qualsevol variació. En presència d'inhibidors potents com els IP (excepte tipranavir i fosamprenavir), es recomana reduir la dosi de maraviroc a 150 mg c/12h. En presència d'inductors metabòlics potents com rifampicina, efavirenz, carbamazepina, fenobarbital o fenitoïna, es recomana augmentar la dosi de maraviroc a 600 mg c/12h (aquest ajust de dosi només és vàlid en absència d'inhibidors enzimàtics potents).

Per aprofundir en el tema de les interaccions es recomana consultar les pàgines web www.interaccioneshiv.com editada pel Servei de Farmàcia de l'Hospital Clínic i www.hiv-druginteractions.org editada pel Departament de Farmacologia de la Universitat de Liverpool. Ambdues pàgines ofereixen una àmplia informació sobre les interaccions dels antiretrovirals i altres aspectes relacionats.

Reaccions adverses

Les reaccions adverses (RA) en el pacient amb infecció per VIH tenen una gran rellevància per diversos motius: les RA lleus són freqüents, disminueixen la qualitat de vida del pacient (nàusees, diarrea, cefalea, etc.) i poden afectar-ne el compliment; per altra banda, les RA greus poden provocar ingressos hospitalaris i, fins i tot, en alguns casos poden posar en perill la vida del pacient (reaccions d'hipersensibilitat, acidosi làctica, pancreatitis, etc.)¹³⁻¹⁶.

A continuació es resumeixen les principals RA agrupades per famílies:

1. Inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids (ITIAN)

Les principals RA dels ITIAN són degudes a la toxicitat mitocondrial. Tot i que pel seu mecanisme d'acció tots els ITIAN poden causar toxicitat mitocondrial, es produeix amb més freqüència amb els anàlegs de timidina. Dependent del fàrmac i del teixit implicat, les manifestacions clíniques poden ser molt variables: miopatia (zidovudina), neuropatia (estavudina, didanosina, zalcitabina), esteatosi hepàtica i acidosi làctica (didanosina, estavudina, zidovudina), pancreatitis (didanosina, estavudina), lipoatròfia perifèrica (possiblement tots els anàlegs però sobretot amb estavudina i també

zidovudina). Aquestes RA cada cop s'observen amb menys freqüència degut a la menor utilització dels anàlegs de timidina^{1,17}.

L'abacavir pot produir una reacció d'hipersensibilitat amb una incidència aproximada del 5%. La manifestació clínica pot ser una erupció cutània, tot i que en altres ocasions la simptomatologia és molt inespecífica (febre, nàusees, diarrea, miàlgies o artràlgies), i pot dificultar-ne el diagnòstic. Afortunadament, la determinació del marcador genètic HLA-B*5701 minimitza el risc d'aquesta reacció¹⁸.

La RA més característica de tenofovir és la toxicitat renal. Aquesta complicació consisteix en una disfunció tubular i es manifesta com una síndrome de Fanconi acompanyada d'una disminució del filtrat glomerular. És més freqüent en els pacients amb altres factors de risc i sol revertir en retirar el fàrmac¹⁹.

2. Inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids (ITINN)

L'erupció cutània es produeix amb més freqüència amb els ITINN que amb altres antiretrovirals. Les reaccions d'hipersensibilitat es poden produir amb tots els fàrmacs d'aquesta família però tenen especial importància en el cas de la nevirapina per la seva elevada freqüència i perquè en alguns casos poden arribar a ser molt greus.

L'hepatotoxicitat també apareix amb relativa freqüència en els pacients en tractament antiretroviral, habitualment són els ITINN els fàrmacs implicats, encara que també pot aparèixer amb antiretrovirals d'altres famílies²⁰. L'efavirenz produeix diversos símptomes neuropsiquiàtrics (mareig, somnolència, insomni, somnis viscuts, confusió, ansietat, etc.) en més del 50% dels casos. Tot i que solen remetre en les primeres 2-4 setmanes, en alguns casos és necessari interrompre el tractament.

3. Inhibidors de la proteasa (IP)

La pesadesa d'estómac, nàusees, vòmits, diarrees i altres alteracions gastrointestinals són freqüents en moltes de les combinacions de fàrmacs antiretrovirals utilitzats, encara que són més freqüents amb els IP^{21,22}. Generalment són efectes lleus que solen millorar a les 4 setmanes de l'inici del tractament, tot i que en alguns casos són més greus i/o persistents i obliguen un canvi de tractament. També s'ha de tenir en compte que aquestes RA considerades com a lleus poden afectar la qualitat de vida del pacient i repercutir en el compliment terapèutic.

Les complicacions metabòliques: dislipèmia, resistència a la insulina i diabetis també s'han associat al tractament amb IP, tot i que són més freqüents amb els IP clàssics que amb els IP potenciats utilitzats actualment. La importància d'aquestes RA rau en el fet que les dislipèmies, i en general les alteracions metabòliques, suposen, a l'igual que a la resta de població no VIH, un factor important de risc d'esdeveniment coronari i cardiovascular²³.

L'atazanavir pot provocar hiperbilirubinèmia per inhibició de la UDP-glucuronosil transferasa. Malgrat que generalment és una RA ben tolerada i té poca rellevància clínica, en alguns casos obliga el canvi de tractament, generalment per motius estètics.

Per reduir l'aparició de RA s'ha de seleccionar el tractament de manera individualitzada en funció de la història clínica, de la medicació concomitant i de l'estil de vida del pacient. Per exemple, en cas d'insuficiència renal és necessari reduir la dosi de tots els ITIAN, excepte l'abacavir. Pel que fa a l'estil de vida, el fet de conèixer l'horari i el tipus de feina que realitza el pacient serà útil per al maneig dels símptomes neuropsiquiàtrics produïts per l'efavirenz o, en cas de dislipèmia, el coneixement dels factors de risc cardiovascular serà clau per incidir en aquells que siguin modificables.

A més, és molt important informar el pacient de les principals RA amb la finalitat que pugui participar en el reconeixement precoç d'aquestes i en el seu maneig. La informació que ha de rebre cada pacient s'ha d'individualitzar segons el cas, cal adaptar-la al nivell sociocultural del pacient, tenint en compte les seves preferències, i evitar l'alarmisme. És convenient comunicar les RA a fi de reduir el seu impacte a través d'informació sobre el maneig, amb la finalitat d'augmentar la sensació d'autocontrol, o a través de tècniques de contrasuggestió: "tot i que és molt poc probable que passi...". Per exemple, el maneig de la toxicitat gastrointestinal és difícil però es poden realitzar una sèrie de recomanacions per minimitzar-la, com administrar la medicació juntament amb aliments, millorar els hàbits alimentaris, recomanar l'administració d'antiemètics o antidiarreïcs quan sigui necessari, etc.

En general, es recomana prendre amb els aliments tots els antiretrovirals excepte la didanosina (alguns estudis indiquen que es pot administrar amb menjars lleugers) i l'efavirenz (els aliments grassos poden augmentar la seva absorció i els seus efectes adversos). A més, s'afavoreix el compliment si el pacient sap que alguns dels efectes adversos són lleus o moderats i transitoris.

En definitiva, hi ha molts obstacles que interfereixen en l'èxit del tractament antiretroviral. Tots els professionals sanitaris hem de col·laborar en el desenvolupament d'estratègies d'intervenció i programes d'educació per, d'aquesta manera, minimitzar el risc d'aparició de problemes relacionats amb la medicació.

Maite Martín
Farmacèutica
Hospital Clínic de Barcelona

Bibliografia

1. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre SIDA Respecto al Tratamiento Antirretroviral en Adultos Infeccionados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Disponible a: www.gesida.seimc.org.
2. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
3. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2005;40(1):158-63.
4. Martín MT, del Cacho E, Codina C, et al. Relationship between adherence level, type of the antiretroviral regimen, and plasma HIV type 1 RNA viral load: a prospective cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(10):1263-8.
5. Bangsberg D, Acosta E, Gupta R, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 2006; 20:223-31.
6. Fielden SJ, Rusch ML, Yip B, et al. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)*. 2008 Sep-Oct;7(5):238-44.
7. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001;15:1181-3.
8. De Olalla G, Knobel H, Carmona A et al. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:105-10.
9. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(5):529-36.
10. Panel de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y Grupo de Estudio del Sida (GESIDA). Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Recomendaciones de la SPNS/SEFH/GESIDA. *Farm Hosp*. 2008;32(6):349-57.
11. Tuset M, Miro JM, Codina C, et al. Interacciones HIV. Disponible a: <http://www.interaccionesvih.com>
12. Liverpool HIV Pharmacology Group, University of Liverpool. Disponible a: <http://www.hiv-druginteractions.org>
13. Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, et al. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:211-7.
14. Martín MT, del Cacho E, Lopez E, et al. Reacciones adversas del tratamiento antirretroviral: relación entre los síntomas percibidos y el cumplimiento terapéutico. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(4):127-33.
15. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medications side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28:445-9.
16. Duran S, Spire B, Raffi F et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001;2:38-45.
17. Domingo P, Vidal F. Toxicidad a largo plazo de los análogos de nucleósidos/nucleótidos. *Enf Infecc Microbil Clin*. 2006;5(Supp1):22-9.
18. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *New England Journal of Medicine* 2008;358:568-79.
19. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. *Clin Infect Dis*. 2010;51(5):496-505.
20. Nuñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidente, mechanisms and management. *J Hepatol*. 2006;44(S1):132-9.
21. Schiller DS. Identification, management and prevention of adverse effects associated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61:2507-22.
22. Morillo R, Fernández LC, Huertas MJ, et al. Papel del farmacéutico de hospital en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2010;34(5):237-50.
23. Lundgren JD, Mattegay M, Behrens G, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines on the Prevention and Management of Metabolic Diseases in HIV. *HIV Medicine* 2008; 9:72-81.

Actualització farmacoterapèutica

Cribatge genètic en el tractament antiretroviral per millorar l'eficiència i la seguretat

Cost-effectiveness analysis of HLA-B*5701 typing in the prevention of hypersensitivity to abacavir in HIV+ patients in Spain
Calatrava DN, de la Calle-Martín O, Iribarren-Loyarte JA, Rivero-Román A, et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2010;28 (9):590-5
http://www.gencat.cat/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/test_hla_spain.pdf

L'abacavir és un dels fàrmacs recomanats com a tractament d'inici del VIH, si bé el principal efecte advers és que, aproximadament, el 4%-8% dels pacients tractats desenvolupen una reacció d'hipersensibilitat (RHS) sistèmica i idiosincràtica, que inclou febre, erupció cutània, fatiga i símptomes gastrointestinals i respiratoris. Aquestes reaccions solen aparèixer dins de les 6 setmanes posteriors a l'inici del tractament (en 10 dies, com a mitjana), amb una gravetat variable, però fins a un 0,03% dels casos pot causar la mort del pacient.

Diversos estudis han demostrat que existeix una associació directa entre l'RHS i l'antigen leucocitari humà (HLA)-B*5701, de tal manera que aquells pacients que presenten l'al·lel HLA-B*5701 tenen un 100% de risc de presentar RHS quan s'exposen a l'abacavir; en aquests casos, l'administració d'abacavir està contraindicada. El cribatge sistemàtic de l'HLA té un valor predictiu negatiu de gairebé el 100%, i és fonamental abans de plantejar l'inici amb l'abacavir.

L'objectiu d'aquest estudi és analitzar, des de la perspectiva del sistema nacional de salut espanyol, si el cribatge de l'HLA en aquestes circumstàncies és cost-efectiu. Es va dissenyar un model d'arbre de decisió, d'acord amb les dades obtingudes a l'estudi PREDICT-1 i validat per experts, per avaluar els costos directes i indirectes: el cost del test, el cost de tractar l'RHS i el cost de la combinació alternativa d'antiretrovirals.

Els resultats de l'estudi indiquen que el cribatge sistemàtic de l'HLA-B*5701 evitaria 36 casos d'RHS per cada 1.000 pacients analitzats; el cost-incremental per cada RHS evitada oscil·la entre 371 i 4.234 € segons l'anàlisi de sensibilitat aplicat.

Amb aquestes dades, els autors conclouen que el cribatge és cost-efectiu i que s'incrementa la seguretat en la utilització d'aquest antiretroviral; aquest és un aspecte més a considerar, tenint en compte que l'abacavir és un dels medicaments inclosos en règims d'inici de tractament que presenta un menor cost de fàrmac associat (GESIDA 2011. Disponible a www.gesida.seimc.org).

Detecció d'errors de medicació amb antiretrovirals i atenció farmacèutica

Evaluation of antiretroviral-related errors and interventions by the clinical pharmacist in hospitalized HIV-infected patients
Carcelero E, Tuset M, Martín M, De Lazzari E, Codina C, Miró J, Gatell M. *HIV Medicine* 2011. [Epub ahead of print]
http://www.gencat.cat/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/fceutic_clinic.pdf

Alguns estudis mostren que els pacients en tractament crònic tenen més risc de presentar errors de medicació en el moment de l'ingrés hospitalari. Tenint en compte la complexitat del tractament antiretroviral (ARV), aquests pacients també poden presentar problemes relacionats amb els medicaments.

Aquest estudi és observacional nacional, d'un any de durada, en el qual s'avalua la intervenció d'un farmacèutic clínic entrenat en la farmacoteràpia antiretroviral. Es van identificar aquells pacients majors de 18 anys que varen ingressar a l'hospital amb un ARV previ, i es van recollir dades demogràfiques, de laboratori i d'altres medicaments concomitants.

Es van revisar les dades d'un total de 247 admissions, corresponents a 189 pacients, en diferents serveis mèdics de l'hospital: 54,7% a la unitat d'infeccioses, 23,5% en altres unitats mèdiques, 15,4% en unitats quirúrgiques, 3,6% en unitats de cures intensives i 2,8% en unitats amb pacients mèdics i quirúrgics. En gairebé un de cada cinc pacients es van identificar errors de medicació (60 errors en 41 pacients, 21,7%), un 75% dels quals van ser en el moment de l'admissió. Les causes d'error van ser per combinacions contraindicades o no recomanades (33,3%, 20, de les quals la més freqüent va ser l'atazanavir i l'omeprazol, en 18 pacients); dosi incorrecta (16,7%, 10); omisió de dosi (15%, 9); manca d'ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal o hepàtica (11,7%, 6 i 1 respectivament); omisió d'una o més preses d'antiretrovirals (10%, 6); prescripció d'un antiretroviral alternatiu (8,3%, 5), i règim incorrecte d'acord amb el tractament ambulatori antiretroviral (5%, 3). La intervenció del farmacèutic va consistir en notes a peu de prescripció (75%, 45/60) i trucades telefòniques a metge/essa o infermer/a (36,7%, 22/60), i van ser acceptades en la majoria dels casos (91,7%, 55/60).

Segons una anàlisi multivariada, els factors associats amb major risc d'errors de medicació amb antiretrovirals van ser la insuficiència renal (OR= 3,95), el tractament amb atazanavir (OR=3,53) i l'admissió a un servei diferent del de malalties infeccioses (OR= 2,50). La utilització d'un inhibidor no nucleòsid de la transcriptasa inversa es va identificar com un factor protector (OR=0,33).

Amb aquest estudi queda palès que els farmacèutics clínics amb formació i experiència en farmacoteràpia del VIH aporten valor afegit al maneig del tractament i la patologia.

Implantació d'un programa de prevenció cardiovascular en pacients tractats amb antiretrovirals

Cardiovascular prevention in HIV patients: Results from a successful intervention program

Lima E, Gualandro DM, Yu PC, Giuliano I, Marques A, et al. *Atherosclerosis* 2009;204:229-32

http://www.gencat.cat/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/Programa_rcv.pdf

A partir de la introducció de la teràpia antiretroviral de gran activitat, s'han descrit canvis importants en els nivells de lípids en els pacients tractats amb antiretrovirals, especialment amb règims que contenen inhibidors de la proteasa (IP), amb un possible augment del risc i de la incidència de malalties cardiovasculars. Altres efectes adversos metabòlics, l'estat crònic d'infecció i la seva càrrega inflammatòria, també hi poden contribuir.

En aquest estudi s'analitzen els efectes d'un programa d'intervenció al Brasil, transversal i comparatiu, de prevenció del risc cardiovascular (RCV) en pacients amb VIH. Es van reclutar 372 pacients (70,4% homes) en tractament antiretroviral amb sospita de RCV elevat, estimat amb l'escala de Framingham (FRS > 10%), PROCAM i ATP-III, dels quals 109 es van incloure a l'estudi; finalment, es van analitzar 87 pacients (92% homes), amb una mitjana d'edat de 52 anys, dels quals el 39,1% era fumador; el 70,1% tenia hipertensió; el 18,4% diabetis, i el 56,3% estava rebent IP.

El programa va consistir en una entrevista mèdica inicial, en què es va calcular l'RCV i es van donar consells personalitzats, i una primera intervenció de modificació dels estils de vida (deixar de fumar, consell dietètic, exercici). Un mes després, es va recalculer l'RCV i, si aquest havia disminuït, es reforçava i mantenia l'estratègia, però si l'RCV continuava alt s'hi afegia tractament farmacològic: IECA com a primera opció de tractament de la hipertensió (60 pacients), i fibrats (19,5%, 17) o estatines (47,1%, 41) en cas d'hipertriglicèridèmia o hipercolesterolèmia, respectivament. Es va monitorar estretament la possible aparició d'efecte adversos, transaminases i creatinquinasa al primer mes i als 6 mesos, i no es van identificar problemes relacionats.

Després de 6 mesos, la intervenció es va associar a canvis significatius en els triglicèrids, colesterol total i LDL, però no en l'HDL, així com del FRS (92% vs 27,6%, $p < 0,0001$) i ATP-III (80,5% vs 50,6%, $p < 0,0002$). Al final de l'estudi, no obstant això, el 26,4% dels pacients encara fumava.

Aquest programa s'ha mostrat eficaç, simple i segur, per tal d'identificar els pacients amb RCV elevat i aplicar una estratègia de reducció de l'RCV.

Atenció a la funció renal en els pacients amb antiretrovirals

Evaluación y tratamiento de la nefropatía en el paciente con infección por VIH-1. Una revisión práctica

Domingo P, Knobel H, Gutiérrez F, Barril G, Fulladosa X. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 (3):185-98

http://www.gencat.cat/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/av_funcio_renal_VIH.pdf

L'alteració de la funció renal en el pacient és un esdeveniment de prevalença creixent, però amb gran variabilitat segons les àrees geogràfiques, els factors ètnics o l'epidemiologia de la infecció per VIH (edat, sexe, conducta risc). L'etiologia de la nefropatia és molt diversa i pot presentar-se de forma aguda (IRA) o crònica (ERC). L'IRA pot desencadenar-se pels factors clàssics de la població general, a més de causes prerenals (deshidratació, sèpsia) i necrosi tubular aguda (isquèmica o tòxica); sol ser de moderada intensitat, les necessitats de diàlisi infreqüents i el pronòstic, generalment bo. Un 10% dels pacients ambulatoris desenvolupa IRA amb una incidència de 5,9 episodis per 100 pacients/any, els fàrmacs són els causants en un terç dels episodis. En canvi, l'ERC es relaciona de forma independent amb un risc més elevat de mort, aparició de malalties cardiovasculars i major nombre d'ingressos hospitalaris. A Espanya, la prevalença estimada és del 8% en pacients amb ARV i del 4,7% en pacients sense; els factors associats de forma més consistent són el grau d'immunosupressió, raça negra, coinfecció per virus C, hipertensió i diabetis.

A continuació els autors revisen els aspectes més rellevants de les nefropaties que han de considerar-se en tot pacient infectat pel VIH que presenti alteracions renals, tenir en compte les possibles interaccions entre els antihipertensius i els ARV (els IECA i ARA- II serien d'elecció pel seu efecte hipotensor i renoprotector) i cal, també, monitorar periòdicament els paràmetres de funció renal. Com que molts dels ARV s'excreten via renal, s'inclou la referència a aquells que requereixen modificacions de dosi o interval posològic, i aquells que presenten nefrotoxicitat. L'augment de l'esperança de vida dels pacients amb VIH fa que pugui augmentar la necessitat de tècniques de depuració extrarenal i, fins i tot, trasplantament renal, amb les repercussions i interferències que poden tenir amb el tractament crònic del VIH.

Per tant, la identificació precoç dels pacients que desenvolupen disfunció renal durant el tractament ARV és molt important per tal d'establir mesures correctores, i evitar la progressió de la malaltia renal. Finalment, es revisen els criteris de derivació a nefrologia i l'abordatge multidisciplinari entre professionals sanitaris.

Observatori de consum de medicaments

Sobre una mostra de 12 hospitals de la Regió Sanitària Barcelona que han facturat antiretrovirals (ARV) al Servei Català de la Salut el 2010, s'identifiquen els pacients que inicien tractament amb ARV.

A la taula 1 s'indiquen les combinacions ARV més freqüents i es comparen amb les recomanacions del grup espanyol de SIDA de 2011 (GESIDA)¹.

Taula 1. Combinacions d'ARV d'inici

Combinacions d'ARV		Totals	Combinacions preferents ¹	Combinacions alternatives ¹	Altres combinacions
2 AN	1 NN	47,7% (1.307)	41,5% (1.136)	0,9% (26)	5,3% (145)
2 AN	1 IP/r	35,4% (970)	25,7% (705)	1,4% (37)	8,3% (228)
2 AN	RAL	1,8% (48)	1,5% (41)	-	0,3% (7)
3 AN	-	1,8% (48)	-	0,9% (25)	0,8% (23)
IP/r	RAL	0,9% (25)	-	-	0,9% (25)
IP/r	1 NN	0,8% (22)	-	-	0,8% (22)
	Altres combinacions	11,6% (319)	-	-	11,6% (319)
TOTAL		100% (2.739)	68,7% (1.882)	3,2% (88)	28,1% (769)

AN= anàlegs nucleòsids de la transcriptasa inversa ; NN= anàlegs no nucleòsids de la transcriptasa inversa; IP/r= inhibidors de la proteasa potenciats amb ritonavir; RAL= raltegravir; MVC= maraviroc.

El 71,9% (1.970) de les combinacions identificades segueixen les recomanacions d'inici de GESIDA; el 28,1% de pacients restant haurien iniciat amb combinacions no recomanades, però també podrien provenir de la finalització d'assajos clínics i/o d'altres hospitals, per la qual cosa no s'ha pogut valorar en aquesta anàlisi.

Els medicaments més utilitzats en combinacions preferents són tenofovir/emtricitabina (1.667, 60,9% pacients), efavirenz (941, 34,4%) i atazanavir/ritonavir (272, 9,9%) (taula 2). Un 16,8% de les combinacions preferents corresponen al grup més alt de cost/mensual (917,70- 1.167,64€).

Taula 2. Combinacions preferents¹

		Cost/mes (*)	Nombre pacients (%)
TDF/FTC	RAL	1.167,64	41 (1,5%)
TDF/FTC	ATV/r	927,46	191 (7,0%)
TDF/FTC	DRV/r	917,70	228 (8,3%)
TDF/FTC	LPV/r	866,06	167 (6,1%)
ABC/3TC	ATV/r	847,18	81 (3,0%)
ABC/3TC	LPV/r	785,78	38 (1,4%)
TDF/FTC	EFV	725,67	845 (30,9%)
TDF/FTC	NVP	657,72	195 (7,0%)
ABC/3TC	EFV	645,39	96 (3,5%)

TDF= tenofovir, FTC= emtricitabina, ABC= abacavir, 3TC= lamivudina, EFV= efavirenz, NVP= nevirapina, ATV/r= atazanavir/ritonavir, DRV/r= darunavir/ritonavir, LPV/r= lopinavir/ritonavir, RAL= raltegravir.

(*) Costos calculats segons PVL+IVA (gener 2011).

D'acord amb les dades de prevalença de l'HLA-B*5701 (5,6%) que contraindicarien l'administració d'abacavir², les dades observades en aquesta anàlisi indiquen que la utilització d'abacavir és baixa. Una de les opcions més econòmiques és abacavir/lamivudina/efavirenz, que es pot utilitzar després de fer el cribratge genètic i sempre tenint en compte les característiques del pacient (càrrega viral i factors de risc cardiovasculars elevats).

L'elecció de raltegravir com a tractament d'inici té un impacte econòmic i un cost-oportunitat elevat, per la qual cosa caldria seleccionar molt bé els pacients candidats a iniciar aquest tractament. En aquesta anàlisi, es va identificar una pauta amb raltegravir en un 6,6% (182) dels pacients, però només l'1,5% corresponia a la recomanada (dos inhibidors anàlegs de la transcriptasa inversa i raltegravir). També caldria identificar altres possibles oportunitats de millora de l'eficiència en el tractament amb ARV.

Bibliografia

- Documento de consenso Gesida/Plan Nacional sobre el Sida sobre el tratamiento antirretroviral del adulto (enero 2011). Disponible a: www.gesida.seimc.org
- Arrizabalaga J, Rodríguez-Alcántara F, et al. Prevalence of HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Spain (resulta of the EPI Study). HIV Clin Trials. 2009;10(1):48-51.