An. R. Acad. Nac. Farm., 2009, 75 (1): 43-62

ARTÍCULO

Intervención farmacéutica en el seguimiento de la terapia antirretroviral

Salvador Cabrera Figueroa[1,2,*], M.ª Paz Valverde Merino[1], M.ª José García Sánchez[3], Almudena Sánchez Martín[1], M.ª Carmen González Martín[1]

[1] Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.
[2] Instituto de Farmacia, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
[3] Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

Recibido el 4 de septiembre de 2008.

RESUMEN

La eficacia y el alto coste de la terapia antirretroviral exigen un estrecho seguimiento para lograr su máxima efectividad y eficiencia, siendo fundamental el papel del farmacéutico para alcanzarla mediante la individualización de los tratamientos. El objetivo de este estudio ha sido conseguir un adecuado control clínico del paciente VIH+ a través del uso correcto de los medicamentos antirretrovirales prescritos. Para ello se ha puesto en marcha un Programa de Atención Farmacéutica para los pacientes externos VIH+ en tratamiento antirretroviral en un hospital universitario. Después de un año y medio de iniciarlo se han realizado un total de 853 entrevistas en 386 pacientes VIH+ (79,6% del total), consiguiéndose un aumento del 9% en la proporción de pacientes con adherencia óptima. A su vez, se han detectado 1.060 acontecimientos adversos por medicamentos y 513 problemas relacionados con la medicación. En función de ello, se han realizado 1.401 intervenciones en 365 pacientes.

El grado de aceptación de los pacientes al servicio de atención farmacéutica ha alcanzado una puntuación media de 3,27 (escala 0-4).

El número de pacientes cuyas concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales se han monitorizado es de 381, con un total de 849 determinaciones. Sólo el 39% de ellas se encontraba dentro de los márgenes terapéuticos aceptados para estos fármacos. Basándose en la información farmacocinética, los clínicos han realizado el ajuste posológico en 16 pacientes.

La experiencia obtenida desde la implantación del programa de seguimiento ha puesto de manifiesto su utilidad para la optimización de los tratamientos con fármacos antirretrovirales.

Palabras clave: Atención farmacéutica; Monitorización de concentraciones plasmáticas; VIH; Ajustes posológicos; Adherencia.

ABSTRACT

Pharmaceutical intervention in the follow-up of antiretroviral therapy.

The elevated cost of antiretroviral treatment demands close follow-up to achieve the effectiveness and efficacy of the treatments implemented, the role of pharmacists in achieving such goals is crucial in the sense that they are mainly involved in directing antiretroviral treatments aimed at generating maximum benefit with the available resources. The aim of the present study was to achieve an appropriate clinical control of HIV+ patients through the correct use of the antiretroviral drugs prescribed.

The study was carried out for external HIV-patients with antiretroviral treatment in a university hospital. One and a half years after implementing a Pharmaceutical Care Program, a total of 853 interviews were obtained from 386 HIV+ patients (79.6% of the total), achieving a 9% increase in optimal adherence. In turn, we observed 1060 adverse drugs events and 513 drug related problems. In consequence, we performed 1401 interventions in 365 patients. The degree of patient acceptance of the program had a mean score of 3.7 (scale 0-4).

The number of patients whose antiretroviral plasma concentrations were monitored was 381, with a total of 849 determinations. Only 39% of them were within the therapeutic range established for these drugs. Based on pharmacokinetic information, the clinicians performed a dosage adjustment in 16 patients.

The experience gained since the implementation of the HIV+ patient follow-up program has proved to be useful for the optimisation of treatments using antiretroviral drugs.

Key Words: Pharmaceutical care; Therapeutic drug monitoring; HIV; Dosage adjustment; Adherence.

1. INTRODUCCIÓN

Las beneficiosas consecuencias de la generalización de la terapia antirretroviral (TAR) son indiscutibles, como lo demuestran los significativos descensos en la incidencia de las diversas infecciones oportunistas, la reducción de las hospitalizaciones y el notable incremento en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, estos importantes logros de la TAR han puesto de manifiesto otros problemas, que hasta este momento no habían sido advertidos, como son la presencia de comorbilidades, las interacciones medicamentosas, los efectos secundarios de los fármacos, la aparición de resistencia a los antirretrovirales y la necesidad de conseguir una alta adherencia al tratamiento, que inexcusablemente ha de ser duradera en el tiempo si se quiere lograr un control efectivo y continuado de la replicación viral (1). Por esta razón, deben optimizarse las estrategias disponibles para lograr una supresión viral a largo plazo y, en este sentido, la evidencia emergente sobre la relación entre la exposición a la TAR, su eficacia antiviral y su toxicidad ha llevado a centrar la atención en el papel que desempeña la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los antirretrovirales en los pacientes (2, 3).

Se ha demostrado ampliamente que una causa importante del fracaso terapéutico de la TAR es la falta de adherencia al mismo, por lo que, alcanzar el objetivo de un cumplimiento óptimo supone un auténtico reto tanto para el paciente como para el personal sanitario que le atiende (4). Los principales factores que dificultan la adherencia están relacionados con la complejidad del tratamiento y la necesidad de administrar varios medicamentos en diferentes tomas diarias durante periodos prolongados de tiempo al ser un tratamiento crónico; a ello se añade la ausencia de sintomatología de la infección y la presencia de numerosos efectos adversos consecuencia directa del tratamiento, que constituyen una causa frecuente del abandono del mismo.

La atención de los pacientes VIH+ se ha convertido en un área importante de actividad en los servicios de farmacia hospitalaria por su repercusión asistencial, tanto desde el punto de vista clínico como económico (5). El papel del farmacéutico dentro del equipo sanitario que atiende a los pacientes VIH+ se dirige fundamentalmente a la individualización de la TAR para lograr los máximos beneficios con los recursos disponibles.

El objetivo de este estudio ha sido lograr un adecuado control clínico del paciente VIH+ a través de un seguimiento que garantice un uso más correcto de los medicamentos antirretrovirales prescritos.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

El programa ha sido desarrollado en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Salamanca (España) en colaboración con el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Salamanca. Este hospital es de nivel terciario y atiende a una población de 484 pacientes externos con TAR. La valoración de resultados se ha hecho después de un año y medio del inicio del proyecto.

Todos los pacientes VIH+ que recogen medicación antirretroviral en la Unidad de Pacientes Externos del Hospital han formado parte del programa. En el caso de los pacientes menores de edad, la información se ha gestionado con sus tutores.

El programa de seguimiento de pacientes VIH+ comprende el desarrollo de actividades de atención farmacéutica y la monitorización de concentraciones plasmáticas de antirretrovirales. La implantación del mismo se ha realizado mediante una estrecha colaboración entre los farmacéuticos y los médicos que atienden a esta población de pacientes.

2.1. Atención farmacéutica

Las actividades desarrolladas se centran básicamente en el estímulo de la adherencia, la detección de problemas, la información al paciente, y la integración del farmacéutico en el equipo asistencial.

Los pacientes son atendidos personalmente por un farmacéutico en los momentos de inicio o cambio del tratamiento y de forma trimestral coincidiendo con la fecha de la visita médica. También son atendidos sin cita previa siempre que por cualquier motivo lo soliciten.

La entrevista farmacéutico-paciente es diferente en función de que sea la primera vez que se les atiende o sean visitas sucesivas. Los impresos diseñados para estas entrevistas permiten anotar la información aportada por los pacientes y la que el farmacéutico les ha ofrecido. Además, incorporan un apartado en el que se describen las apreciaciones subjetivas del entrevistador respecto a la comprensión y aceptación por el paciente y los problemas a vigilar en la siguiente entrevista (intolerancias, problemas sociales, etc.).

2.1.1. Entrevista preliminar

En ella se pretende contactar por primera vez con el paciente, recoger sus datos personales y hábitos de vida más relevantes, fomentar la adherencia al tratamiento y proporcionarle información personalizada necesaria para el buen uso de los medicamentos prescritos.

2.1.2. Entrevista de control

La entrevista de control es más breve que la inicial y en ella se estimula la comunicación de efectos adversos experimentados, cambios en la medicación concomitante que pudieran dar lugar a interacciones, modificaciones de hábitos de vida, etc.

En los casos de cambios de tratamiento se analizan las causas que motivaron el cambio, con el fin de detectar problemas que pudieran repetirse con el nuevo tratamiento.

Como la adherencia es una actitud dinámica, en cada visita se realiza una estimación de la misma, comparando los resultados con los de la visita anterior para detectar variaciones en el tiempo. Hay que tener en cuenta que en ella influyen un gran número de circunstancias, por lo que se requiere de una evaluación continua y constante mientras dura el tratamiento (5).

Es difícil con un solo método determinar con fiabilidad el grado de adherencia, por lo que se aconseja combinar varios de ellos (6). En nuestro caso disponemos de cuatro estrategias:

Métodos directos:

— Evolución clínica reflejada por los valores analíticos de linfocitos CD4 y carga viral plasmática.

— Concentraciones plasmáticas de medicamentos antirretrovirales.

Métodos indirectos:

— Comprobación del registro de dispensaciones de antirretrovirales en el programa de dispensación individualizada Farmasyst®.

— Un cuestionario validado: el SMAQ (*Simplified medication adherence questionnaire*) (7).

Los datos de adherencia son siempre consultados por el entrevistador previamente a la atención farmacéutica, con el fin de intervenir durante la misma si se considera necesario. También de forma semestral, los resultados de la adherencia medida por el registro de dispensaciones son comunicados a los prescriptores.

En la entrevista se realiza además un seguimiento de la evolución de los valores de carga viral plasmática, recuento de linfocitos CD4 y concentraciones plasmáticas de antirretrovirales. A su vez, se revisan posibles alteraciones analíticas que pudieran ser debidas a efectos adversos de la medicación.

2.2. Monitorización de niveles plasmáticos de antirretrovirales

La monitorización de antirretrovirales nos proporciona una medida de la concentración de medicamento en plasma que, de no ser adecuada, puede revelar problemas atribuibles a interacciones con otros fármacos administrados de forma concomitante, incumplimiento de la prescripción, absorción inadecuada, alteraciones de metabolismo, etc. (8-13). Además, el mantenimiento de concentraciones de medica-

mentos en plasma fuera de los márgenes terapéuticos actualmente aceptados (14) puede conducir al desarrollo de resistencias, toxicidad medicamentosa y/o fracaso de los tratamientos; de aquí la importancia y utilidad de su control.

Los antirretrovirales susceptibles de ser monitorizados comprenden el grupo de los inhibidores de la proteasa y el de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, ya que son los grupos en los que se ha demostrado una correlación entre concentraciones plasmáticas y respuesta (15). La técnica de HPLC-UV que se ha puesto a punto y validado permite la determinación simultánea de atazanavir, efavirenz, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (16). A su vez, se ha validado otra técnica (17) (también de HPLC-UV, pero con diferente tratamiento de muestra y condiciones cromatográficas) para la determinación analítica de nevirapina.

Las etapas seguidas incluyen:

— La solicitud por parte del médico de la determinación de niveles plasmáticos de antirretrovirales según el impreso especialmente diseñado para ello. Estos análisis se solicitan de forma trimestral, mediante un procedimiento similar al utilizado en la petición de otro tipo de pruebas analíticas indicativas de la evolución del paciente.

— Extracción de la muestra de sangre en el laboratorio general del hospital. Los análisis son realizados de forma habitual unos quince días antes de la revisión médica. Posteriormente a la extracción, el paciente acude al Servicio de Farmacia para proporcionar la información necesaria para la interpretación de la concentración de fármaco obtenida.

— Separación del plasma e inactivación viral a través de un proceso térmico validado (18).

— Procesado de las muestras: centrifugación, extracción sólido-líquido, evaporación y reconstitución.

— Análisis en duplicado por HPLC-UV.

— Ingreso de los datos en el programa de farmacocinética clínica PKS-Abbott® (19) para la interpretación de los resultados y realización del informe farmacocinético.

— Entrega de los informes al médico solicitante para su inclusión en la historia clínica de cada paciente.

— Archivo de las copias de los informes farmacocinéticos en el Servicio de Farmacia.

Los informes farmacocinéticos incluyen además de la concentración de medicamento en sangre, otros resultados analíticos como enzimas hepáticas, recuento de linfocitos CD4 y carga viral plasmática, así como los resultados obtenidos en farmacia sobre adherencia medida por SMAQ y registro de dispensaciones. Además el informe recoge la interpretación de los resultados de concentraciones plasmáticas para cada fármaco y, considerando todos los datos disponibles, la recomendación de ajustes posológicos u otras modificaciones en la terapéutica en aquellos casos en los que se considere oportuno.

2.3. Comunicación con el equipo asistencial

Se han establecido sistemas de comunicación con los médicos para distintos aspectos relacionados con el tratamiento de los pacientes, de acuerdo al objetivo que se persiga:

— Contacto telefónico o personal entre los farmacéuticos y los médicos para solventar las incidencias diarias más urgentes detectadas en los pacientes.

— Visitas semanales al equipo médico con el fin de intercambiar información sobre los pacientes y sus tratamientos, y debatir sobre las incidencias detectadas. En estas mismas visitas se entregan los informes farmacocinéticos, para que el médico pueda disponer de ellos en la consulta que tiene lugar 15 días después de la extracción de sangre.

— Informes semestrales de adherencia medida de forma indirecta por el registro de dispensaciones.

— Informes anuales que especifican el número de pacientes en tratamiento, consumo de antirretrovirales, coste, detección de pacientes con problemas de medicación, etc.

— Notas informativas sobre otros aspectos relacionados con los medicamentos (nuevas presentaciones, alertas, efectos secundarios descritos, etc.) dirigidas al personal sanitario.

2.4. Variables de medida

Las principales variables de medida de la actividad son:

— Número de pacientes entrevistados y porcentaje respecto al total de pacientes tratados.

— Número de entrevistas.

— Número de intervenciones farmacéuticas.

— Número de pacientes monitorizados

— Número de monitorizaciones.

— Número de ajustes posológicos.

3. RESULTADOS

3.1. Atención Farmacéutica

3.1.1. *Entrevistas*

Después de un año y medio de iniciado el Programa de Atención Farmacéutica se han realizado un total de 853 entrevistas en 386 pacientes VIH+ con TAR, correspondiente al 79,6% del total de la población atendida en nuestro hospital.

3.1.2. *Adherencia*

Para evaluar el resultado de las intervenciones realizadas en los pacientes con objeto de optimizar la adherencia, se ha procedido a compararla antes del inicio del programa y después de un año y medio de su desarrollo a través de los registros de dispensaciones. Los resultados obtenidos con este método se muestran en la Figura 1.

Por otra parte, y de acuerdo con los resultados obtenidos con el cuestionario SMAQ aplicado en forma periódica a los pacientes, el 78,0% de ellos se clasifican como adherentes.

3.1.3. *Acontecimientos adversos por medicamentos (AAM)*

Durante el primer año y medio de desarrollo del programa se han detectado 1.060 AAM, entendiendo éstos como "un daño grave o leve causado por el uso (incluyendo la falta de uso) de un medicamento" (20). Los AAM encontrados y clasificados en función de las alteraciones a que dan lugar se reflejan en la Figura 2.

3.1.4. *Problemas relacionados con la medicación (PRM)*

Los PRM se definen como "resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados" (21).

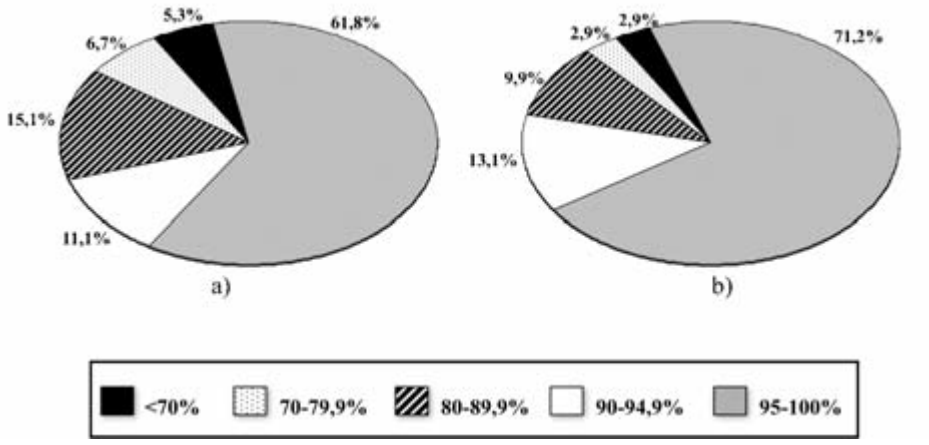

Figura 1. Evolución de la adherencia de los pacientes al tratamiento antirretroviral medida a través de los registros de dispensación. a) Adherencia al tratamiento previa al inicio del Programa de Atención Farmacéutica. **b)** Adherencia al tratamiento después de un año y medio de la puesta en marcha del Programa de Atención Farmacéutica.

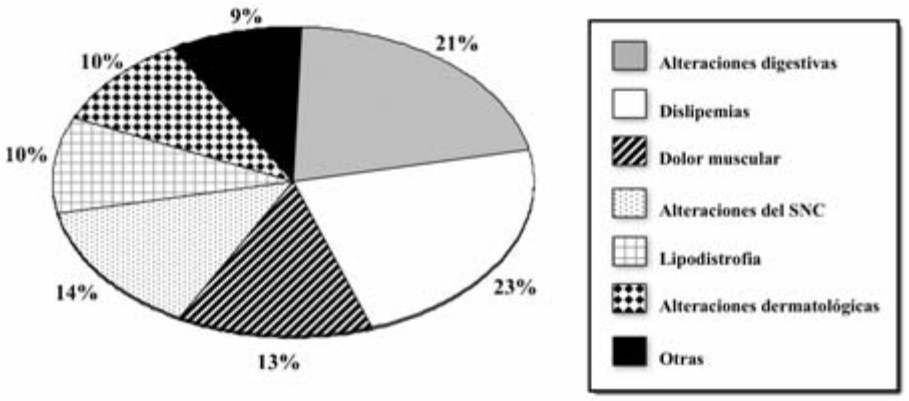

Figura 2. Acontecimientos adversos por medicamentos detectados clasificados de acuerdo a las alteraciones registradas (N = 1.060).

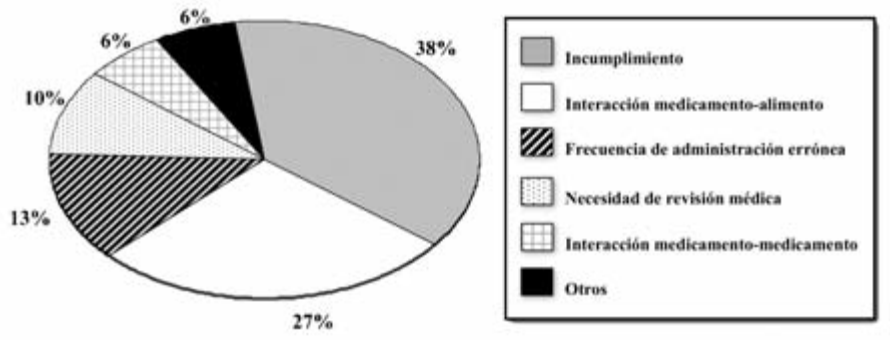

Figura 3. Problemas relacionados con la medicación detectados clasificados de acuerdo a su posible causa (N = 513).

En el periodo evaluado se han identificado 513, PRM, los cuales se representan en la Figura 3 clasificados de acuerdo a sus causas.

3.1.5. *Intervenciones farmacéuticas*

Desde el inicio del programa de atención farmacéutica se han realizado 1.401 intervenciones en 365 pacientes (94,5% de los entrevistados). En la Figura 4 se muestran, expresadas en forma de porcentaje, las intervenciones realizadas clasificadas de acuerdo al problema que pretendían resolver.

3.1.6. *Valoración de las intervenciones relacionadas con PRM o AAM*

Un total de 680 intervenciones farmacéuticas relacionadas con PRM o AAM han sido susceptibles de valorarse durante el periodo de instauración del programa. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

3.1.7. *Grado de aceptación de los pacientes*

El grado de aceptación de los pacientes al servicio de atención farmacéutica es bastante elevado. Éste se calculó mediante una escala subjetiva en la que el entrevistador puntuaba de 0 a 4 en función de la actitud percibida en el paciente. La puntuación media alcanzada durante el periodo evaluado fue de 3,27.

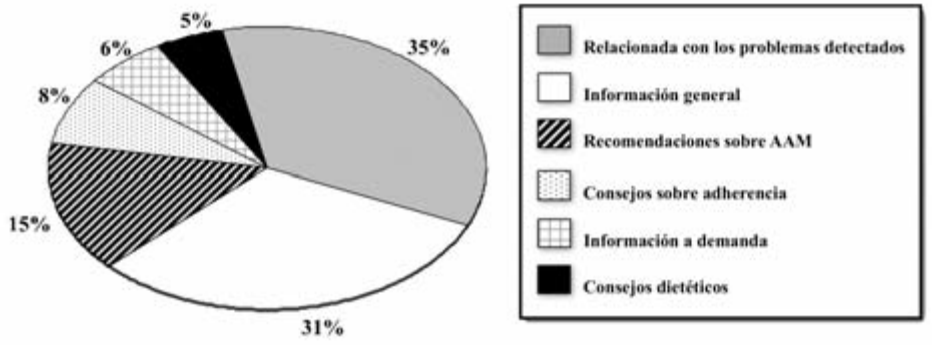

Figura 4. Intervenciones farmacéuticas realizadas clasificadas de acuerdo a su tipo (N = 1.401). AAM: Acontecimentos adversos por medicamentos.

Tabla 1. **Tipos de intervenciones farmacéuticas realizadas y su valoración.**

	Aceptadas	Rechazadas	No valoradas
Necesidad de revisión médica	13	5	35
Interacciones con medicamento	10	6	13
Interacciones con alimentos	43	24	71
Cumplimiento	54	41	103
Mantenimiento de la frecuencia	10	7	19
Recomendaciones sobre AAM	63	28	106
Otros	13	2	14
TOTAL	**206**	**113**	**361**

AAM: Acontecimientos adversos por medicamentos

3.2. Monitorización de niveles plasmáticos de antirretrovirales

El número de pacientes monitorizados es 381, con un total de 1.046 determinaciones de concentración de estos fármacos. Para conseguir una correcta interpretación de los datos obtenidos en la monitorización de antirretrovirales, con objeto de optimizar su posología, se precisa una información complementaria (básicamente relacionada con el horario de toma de la última dosis y de extracción de la muestra, adherencia, medicación concomitante, hábitos alimentarios, etc.), que no siempre pudo ser obtenida; por lo que de las 1.046 determinaciones realizadas, 151 no fueron interpretables por esta causa. También fue preciso descartar un total de 46 determinaciones por haberse realizado la extracción después de ser administrada la medicación en lugar de antes.

De acuerdo con estas consideraciones se incluyeron en el análisis estadístico únicamente los 849 datos de concentración (81,17% de las determinaciones totales) que presentaron una fiabilidad adecuada. La Figura 5 refleja la distribución de las concentraciones plasmáticas de

los antirretrovirales analizados clasificadas de acuerdo a los márgenes terapéuticos actualmente aceptados en la comunidad internacional para los fármacos antirretrovirales estudiados (14).

3.2.1. *Ajustes posológicos*

Durante el periodo evaluado, los clínicos han realizado, basándose en la información farmacocinética disponible de cada individuo, el ajuste posológico en 16 pacientes tratados con atazanavir, efavirenz, nevirapina o nelfinavir.

ATAZANAVIR (ATV)

En cuatro pacientes ha sido preciso reducir las concentraciones plasmáticas de ATV, muy elevadas tras recibir la posología convencional (ATV 300 mg asociado a ritonavir [RTV] 100 mg; ambos una vez al día). Para ello se ha suprimido su asociación con el potenciador (RTV), lo que ha permitido conseguir concentraciones de fármaco dentro del margen terapéutico aceptado. Como consecuencia de esto, se ha observado un claro descenso en los niveles de colesterol, triglicéridos y bilirrubina, efectos adversos característicos de este antirretroviral.

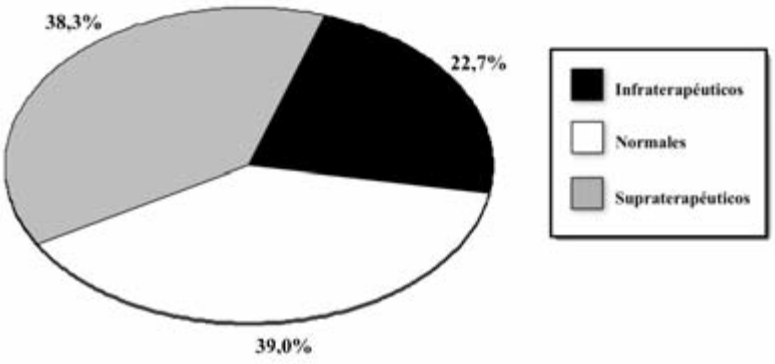

Figura 5. Distribución de las concentraciones plasmáticas de antirretrovirales de acuerdo a sus márgenes terapéuticos (N = 849).

EFAVIRENZ

En cuatro pacientes se ha recurrido a la reducción de las dosis desde 600 a 400 mg (cada 24 horas). Los niveles plasmáticos de fármaco en estos pacientes superaban ampliamente los máximos recomendados; y esta disminución de dosis logró una reducción de los AAM a nivel del sistema nervioso central, sin que se afectara la respuesta clínica de los pacientes. En otros cinco pacientes, fue preciso incrementar la dosis, a 800 ó 1.000 mg/día, debido a que las concentraciones mínimas de equilibrio (C^{ss}_{min}) estimadas eran cercanas o menores al límite inferior recomendado en la bibliografía (1 mg/l), y por tanto los pacientes se encontraban en riesgo de fracaso virológico (22). Estos ajustes permitieron en todos los casos incrementar la C^{ss}_{min} y mantener o mejorar la respuesta clínica.

NEVIRAPINA

Fue precisa la corrección posológica en dos pacientes con daño hepático crónico, cuyas concentraciones plasmáticas de nevirapina fueron muy superiores a las recomendadas en la bibliografía. Las disminuciones fueron de 400 mg/día a 300 mg/día en un paciente y a 200 mg/día en el otro. En ambos casos y después de sucesivas analíticas, los parámetros bioquímicos indicadores de daño hepático se acercaron a valores normales.

NELFINAVIR

Se precisó la reducción de la posología de 2.250 a 1.500 mg/día en un paciente que presentaba concentraciones plasmáticas de nelfinavir muy elevadas. Con este nuevo esquema el paciente alcanzó niveles terapéuticos del fármaco manteniendo la eficacia clínica.

4. DISCUSIÓN

El programa de seguimiento de pacientes VIH+ instaurado ha conseguido una disminución de la proporción de pacientes con bajas ta-

sas de adherencia de un 12 a un 6% (medidos según registros de dispensación), y un aumento de la proporción de pacientes con un grado de adherencia óptimo desde el 62% al 71% (Figura 1). El porcentaje de pacientes con adherencia óptima según el cuestionario SMAQ es de un 78%. La diferencia en la estimación a través de ambos métodos obedece a que en el caso de los registros de dispensación la información es más objetiva, ya que se basa exclusivamente en la retirada de la medicación del paciente de la farmacia del hospital durante un cierto periodo; en cambio, en el cuestionario SMAQ, es el propio paciente quien a través de las preguntas realizadas por el farmacéutico reconoce si deja de tomar la medicación ocasionalmente, por lo que en este último caso, es perfectamente posible que el paciente falte a la verdad y supravalore su adherencia.

Tal y como se observa en la Figura 2, los AAM detectados son numerosos (un total de 1.060), y de diferente naturaleza, destacando en orden de frecuencia las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas, etc.) y las dislipemias (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Estos AAM son característicos de la medicación antirretroviral. Los primeros suelen disminuir en intensidad después de transcurridas unas semanas desde el inicio de la TAR, mientras que en el segundo caso éstos se mantienen a lo largo del tratamiento, por lo que es necesario estar atentos a su evolución para proponer estrategias de mejora cuando sea necesario (dieta, ejercicio, hipolipemiantes, etc).

La Figura 3 muestra que el principal PRM es la no-adherencia, con un porcentaje del 38%. Le sigue en orden de frecuencia las interacciones con alimentos (27%), debido a que la mayoría de los medicamentos antirretrovirales tienen ciertas restricciones dietéticas que es importante tener presente para favorecer su absorción y en consecuencia su eficacia terapéutica. A lo largo de este tiempo se ha podido verificar que un número importante de pacientes desconocían estas recomendaciones y por tanto es necesario educarles al respecto para optimizar los resultados de su terapia. De hecho, las intervenciones realizadas se basan fundamentalmente en proporcionar información a los pacientes, la cual en un 35% está relacionada con los problemas específicos detectados, un 31% es información general, principalmente con fines educativos en relación a su patología y tratamiento, y un 15% son recomendaciones para disminuir o evitar los

AAM. Además la detección de una tasa importante de pacientes con problemas de adherencia ha dado lugar a actuaciones de educación del paciente sobre este aspecto y a la aplicación de técnicas de refuerzo positivo para mejorarla. Será necesario esperar a los controles sucesivos para confirmar la utilidad de estas intervenciones sobre las pautas de comportamiento de los pacientes.

Tal como se observa en la Tabla 1, un porcentaje importante de las intervenciones farmacéuticas realizadas en los pacientes son aceptadas por ellos (206 v/s 103), es decir, los pacientes llevan a cabo las recomendaciones que se les entregan en la entrevista. El hecho de que exista un gran número de intervenciones aún no valoradas, es decir, que aún no pueden clasificarse como aceptadas o rechazadas, se debe a que todavía no se han realizado las entrevistas posteriores a las intervenciones, y por tanto, se desconoce cuál fue el grado de aceptación a las informaciones y/o sugerencias recomendadas.

En general, el grado de aceptación del programa por parte de los pacientes incluidos en el estudio ha sido muy positivo, observándose mejoras significativas como consecuencia de las diferentes intervenciones realizadas sobre sus esquemas posológicos.

La Figura 5 muestra que sólo el 39 % de las concentraciones plasmáticas de antirretrovirales monitorizados se encuentran dentro de los márgenes terapéuticos recomendados, mientras que el 61% restante presenta valores fuera de dichos márgenes. El número de concentraciones supraterapéuticas resultó ser un 38,3% del total, lo que supone un 62,8% de las concentraciones fuera del margen terapéutico, mientras que sólo un 22,7 % de ellos corresponden a niveles infraterapéuticos, lo que representa el 37,2% de las concentraciones no terapéuticas. Aunque estos resultados son todavía preliminares y deberán ser confirmados en un futuro con un mayor número de pacientes, ya ponen de manifiesto una importante incidencia de infra o sobredosificación que podría corregirse optimizando la posología de acuerdo al comportamiento cinético de estos fármacos. En cualquier caso, es importante estudiar las diferentes causas que pueden motivar un porcentaje tan alto de pacientes con niveles elevados de fármaco (variabilidad en los procesos de liberación, absorción, metabolismo y excreción, que incluyen variabilidad genética, interacciones con otros fármacos administrados de forma concomitante o con ali-

mentos, etc.), y en lo posible, aprovechar la información recogida en las entrevistas de atención farmacéutica, así como la proporcionada por las historias clínicas de los pacientes. Esta información además permitiría establecer posibles correlaciones entre niveles elevados de fármacos y la presencia de AAM, correlación, que de existir, daría un valor añadido a la monitorización de fármacos antirretrovirales.

En resumen, la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los antirretrovirales ha permitido:

- Aplicar un método directo para controlar y evaluar la adherencia de los pacientes a la TAR como complemento a los métodos indirectos tradicionalmente utilizados.
- Optimizar los regímenes de dosificación a partir de los parámetros farmacocinéticos estimados para cada paciente con objeto de alcanzar concentraciones de inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos eficaces y seguras.
- Conocer la relación que existe entre las concentraciones plasmáticas de antirretrovirales y los diferentes índices de respuesta clínica, así como con los AAM.

La experiencia de un año y medio de implantación del programa de seguimiento de pacientes VIH+ ha puesto de manifiesto su utilidad para la optimización de la TAR. Se precisa una estrecha colaboración entre los profesionales biosanitarios que, mediante un contacto periódico, permita una evaluación continua de los pacientes con el fin de mejorar su adherencia a los tratamientos y conseguir la administración de dosis óptimas, basadas en el comportamiento cinético del fármaco y en el estado clínico del paciente.

Finalmente destacar que la comunicación del farmacéutico con el resto del equipo asistencial ha sido óptima gracias a la buena disposición de los prescriptores y al enorme interés con el que se intenta atender a sus demandas desde el Servicio de Farmacia. Esto permite disponer, tanto a farmacéuticos como a médicos, de una visión más integral de los pacientes al compartir la información generada por todos. El contacto personal continuado y el cumplimiento de los plazos para generar informes confieren solidez al proyecto.

5. AGRADECIMIENTOS

Esta investigación ha sido financiada por el proyecto FIS PI070714 otorgado por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España, en el marco del Plan Nacional de I+D+I 2004-2007.

Todos los principios activos utilizados han sido de grado analítico, gracias a la gentileza de los siguientes laboratorios: atazanavir y efavirenz: Bristol-Myers-Squibb; lopinavir y ritonavir: Abbott; nelfinavir y saquinavir: Roche; indinavir: Merck Sharp & Dhome y nevirapina: Boehringer Ingelheim.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Collazos, J., López, J.C. & Pedrol, E. (2005) VIH y enfermedades asociadas. Barcelona Grupo Ars XXI de Comunicación, SL. Barcelona.
2. Back, D., Gatti, G., Fletcher, C., Garaffo, R., Haubrich, R., Hoetelmans, R., Kurowski, M., Luber, A., Merry, C. & Perno, C.F. (2002) Therapeutic drug monitoring in HIV infection: currents status and future directions. *AIDS*. 16 Suppl.1: S5-S37.
3. Aarnoutse, R.E., Schapiro, J.M., Boucher, C.A., Hekster, Y.A. & Burger, D.M. (2003) Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs*. 63: 741-753.
4. Knobel, H., Codina, C., Miró, J.M., Carmona, A., García, B., Antela, A., Gómez-Domingo, M.R., Arrizabalaga, J., Iruin, A., Laguna, F., Jiménez, I., Rubio, R., Lluch, A. & Viciana, P. (2000) Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 18: 27-39.
5. Comisión de Normas y Procedimientos de la SEFH. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Junio, 2001. Disponible en: http://www.sefh.es/normas/Paciente_VIH.pdf. Revisado: Enero 2008.
6. GESIDA/SEFH/PNS. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Grupo de estudio de SIDA-SEIMC. Junio, 2008. Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyrc2008_adherenciaTAR.pdf. Revisado: Agosto 2008.
7. Knobel, H., Alonso, J., Casado, J.L., Collazos, J., González, J., Ruiz, I., Kindelan, J.M., Carmona, A., Juega, J. & Ocampo, A., Geema Study Group. (2002) Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 16: 605-613.
8. Descamps, D., Flandre, P., Calvez, V., Peytavin, G., Meiffredy, V., Collin, G., Delaugerre, C., Robert-Delmas, S., Bazin, B., Aboulker, J.P., Pialoux, G., Raffi, F. & Brun-Vézinet, F. (2000) Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilège (Agence Nationale de Reserches sur le SIDA 072 Study Team). *JAMA*. 283: 205-211.

9. Markowitz, M. (2000) Resistance, fitness, adherence, and potency: mapping the paths to virologic failure. *JAMA.* 283: 250-251.
10. Austin, D., Ferguson, N., Fraser, C. & Roms, K. (1999) Understanding antiretroviral treatment failure: the role of pharmacokinetic/dynamycs and patient noncompliance in the emergence of resistance. 7th European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV-infection. Lisboa. October 1999 [abstract 212].
11. Paris, D., Ledergerber, B., Weber, R., Jost, J., Flepp, M., Opravil, M., Ruef, C. & Zimmerli, S. (1999) Incidence and predictors of virologic failure of antiretroviral triple-drug therapy in a community-based cohort. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 15: 1631-1638.
12. Watson, D.C. & Farley, J.J. (1999) Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18: 682-689.
13. San Francisco AIDS Foundation. La terapia de salvamento. Disponible en: http://www.sfaf.org/tratamiento/betaespanol/s52/s52_salvamento.pdf. Revisado: Enero 2008.
14. HIV Pharmacology USA. Updated Guidelines 2006. HIVPharmacology.com Avaliable from: http://www.hivpharmacology.com. Cited on July 2008.
15. Aymard, G.; Legrand, M., Trichereau, N. & Diquet, B. (2000) Determination of twelve antiretroviral agents in human plasma sample using reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 744: 227-240.
16. Colombo, S., Guignard, N., Marzolini, C., Telenti, A., Biollaz, J. & Decosterd, L.A. (2004) Determination of the new HIV-protease inhibitor atazanavir by liquid chromatography after solid-phase extraction. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci*. 810: 25-34.
17. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. Food and Drug Administration (U.S.) Available from: http://www.fda.gov/cder/guidance/4252fnl.pdf. Cited on January 2008.
18. McDougal, J.S., Martin, L.S., Cort, S.P., Mozen, M., Heldebrant, C.M. & Evatt, B.L. (1985) Thermal inactivation of the acquired immunodeficiency syndrome virus, human T lymphotropic virus-III/lymphadenopathy-associated virus, with special reference to antihemophilic factor. *J. Clin. Invest.* 76: 875-877.
19. Abbottbase Pharmacokinetic Systems. (1991) Abbott Laboratories. Diagnostic Division Abbott Park, Illinois.
20. Leape, L.L., Kabcenell, A. & Berwick, D.M. (1998) Breakthrough Series Guide: Reducing adverse drug events. Institute for Healthcare Improvement, Boston.
21. Panel de Consenso. (2002) Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars. Pharm*. 43: 175-184
22. Marzolini, C., Telenti, A., Decosterd, L.A., Greub, G., Biollaz, J. & Buclin, T. (2001) Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 15: 71-75.

***Información de Contacto:**
Dr. Salvador Cabrera Figueroa.
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca.
Paseo de San Vicente 58-182. 37007 Salamanca.
Teléfono: 923-291172. FAX: 923-291174.
Email: farpacex@husa.sacyl.es