

Adherencia al tratamiento y transmisión del VIH

Dr. Hernando Knobel
Servicio M.Interna-Infecciosas.
Hospital del Mar. UAB

19-11-2008

C S B Consorci Sanitari de Barcelona



IMAS

Institut Municipal
d'Assistència Sanitària

hospitaldelmar

Adherencia

Conceptos

- **Proceso de una conducta compleja.**
- **Múltiples factores implicados.**
- **El objetivo a buscar es 100% de adhesión en todas las tomas durante un tiempo prolongado.**
- **El objetivo fundamental en infección VIH es la supresión viral mantenida.**

Problema universal de la adherencia

Enfermedades crónicas. (50 %)

Imposible predecir adherencia.

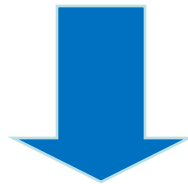
El médico sobrestima el cumplimiento.

Factores de mal pronóstico:

- Más de una toma al día.**
- Más de un fármaco.**
- Efectos adversos.**
- Asintomáticos.**
- Tratamientos prolongados.**

Causas del Fracaso Terapéutico

- ✓ **Mala adherencia (< 90-95%)**
- ✓ **Potencia subóptima de la pauta**
- ✓ **Problemas farmacocinéticos**
- ✓ **Interacciones farmacológicas**



**DESARROLLO DE
RESISTENCIAS**

Característica diferencial de la infección VIH.

Niveles subóptimos

```
graph TD; A[Niveles subóptimos] --> B[RESISTENCIA]; B --> C[RESISTENCIA CRUZADA]; C --> D[Fracaso terapéutico individual presente y futuro.]; D --> E[Fracaso terapéutico en la comunidad.];
```

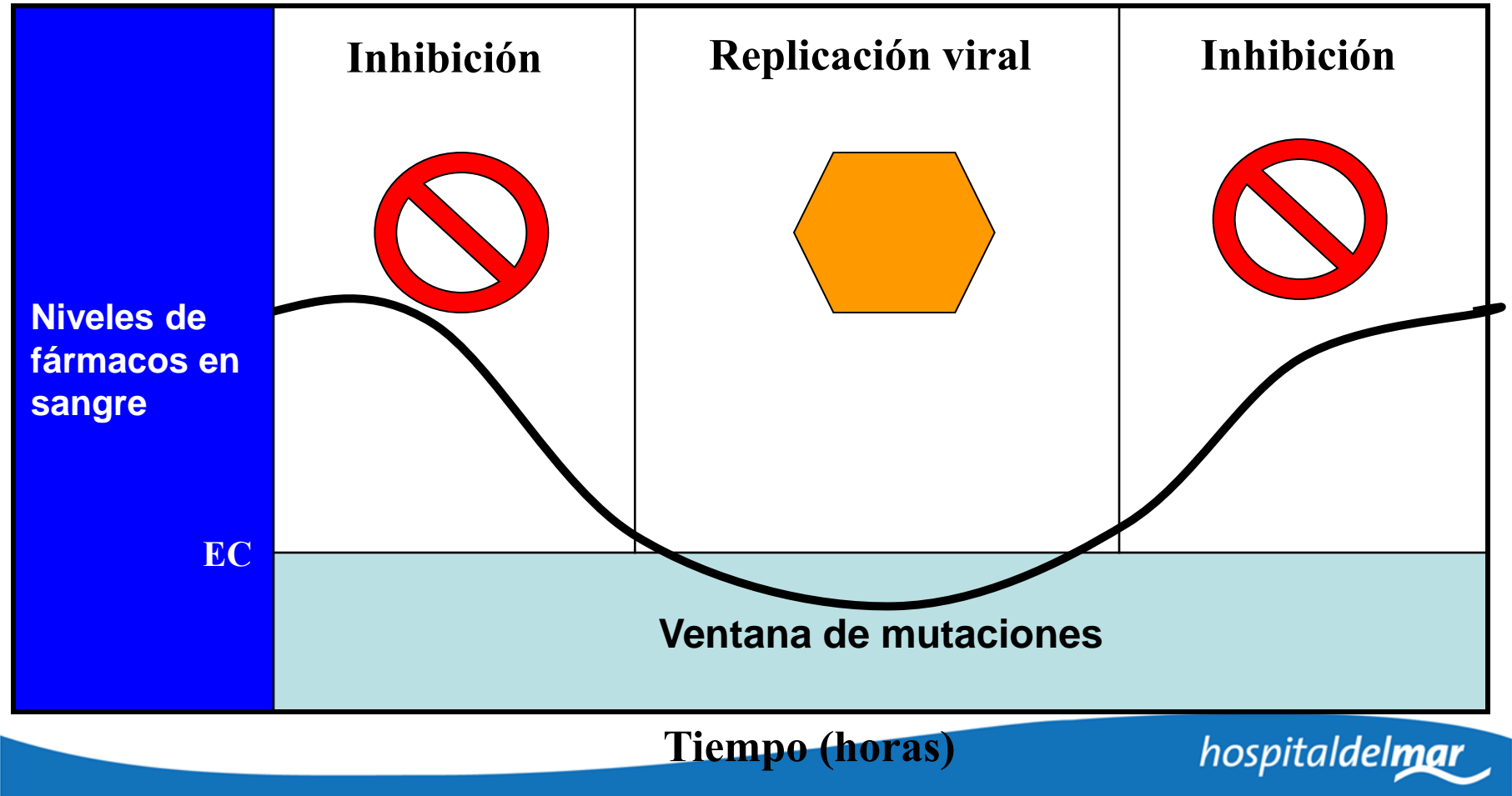
RESISTENCIA

RESISTENCIA CRUZADA

Fracaso terapéutico individual presente y futuro.

Fracaso terapéutico en la comunidad.

Bajas concentraciones farmacológicas facilitan la aparición de resistencias



¿Qué es la Adherencia?

“Capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del TAR que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral”

H.Knobel y cols. Recomendaciones GESIDA, SEFH, PNS para mejorar la adherencia al TAR.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2005

Adherencia Incorrecta

- ❑ **Omisión de tomas**
- ❑ **Reducción de la dosis prescrita**
- ❑ **No respetar los intervalos de administración**
- ❑ **No ajustarse a los requerimientos de administración (comidas...)**

Impacto de la adherencia ...

- **Supresión viral y durabilidad de la respuesta**
- **Reconstitución inmune**
- **Resistencia viral**
- **Progresión de la enfermedad**
- **Mortalidad**
- **Opciones futuras de tratamiento**
- **Transmisión del VIH**

¿Qué nivel de adherencia es necesario?

10

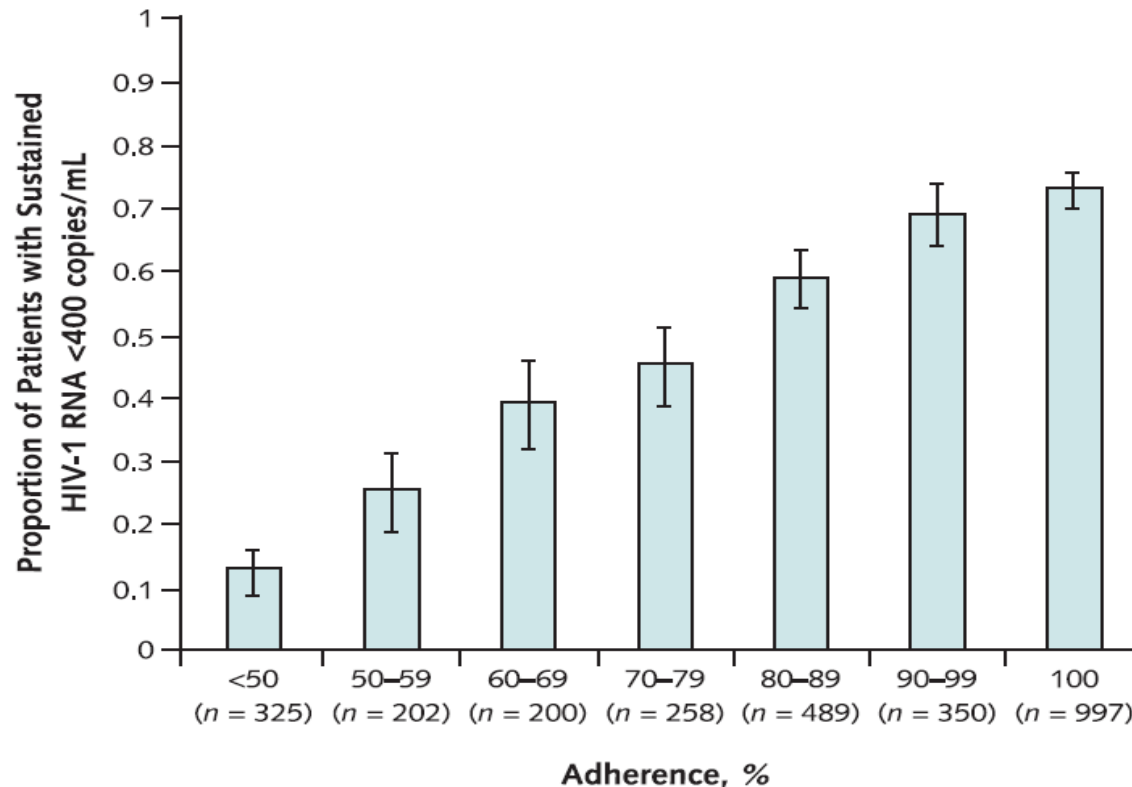
- **La mejor respuesta al tratamiento antiretroviral se ha observado cuando la adherencia es del 100 %.**
- **Aunque hay diferencias entre los distintos tratamientos y en los diferentes pacientes, es necesario tener en cuenta que niveles de adherencia por debajo del 95 % se han asociado con menor respuesta con relación a descenso de carga viral y disminución de incremento de linfocitos CD4.**
- **Si se toma un régimen de tratamiento de una vez al día, tener en cuenta que para alcanzar una adherencia del 95 % significa no perder más de una toma al mes.**
- **Si se toma un régimen de dos veces al día, tener en cuenta que para alcanzar una adherencia del 95 % significa no perder más de 3 tomas al mes.**

Adherence to Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor–Based HIV Therapy and Virologic Outcomes

Jean B. Nachega, MD, MPH; Michael Hislop, MSc; David W. Dowdy, ScM; Richard E. Chaisson, MD; Leon Regensberg, MBChB; and Gary Maartens, MBChB

Ann Intern Med. 2007;146:564-573.
For author affiliations, see end of text.

Figure 1. Proportion of patients at each level of pharmacy claim adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor–based highly active antiretroviral therapy with sustained viral suppression less than 400 copies/mL.



¿Existe una situación en la cual es esencial una adherencia perfecta? ¹²

- **Si, mientras exista viremia detectable. Cuando la carga viral es elevada al inicio del tratamiento y hasta que se consiga lograr viremias por debajo del límite de detección (normalmente unos 6 meses) es un momento especialmente delicado en cuanto a la adherencia.**
- **Cuando se inicia un nuevo tratamiento después de que haya fallado un tratamiento previo.**
- **Aunque en otras circunstancias, es decir cuando se haya alcanzado viremias no detectables, no debe bajarse la guardia y debe intentarse mantener una adherencia óptima.**

Adherencia selectiva

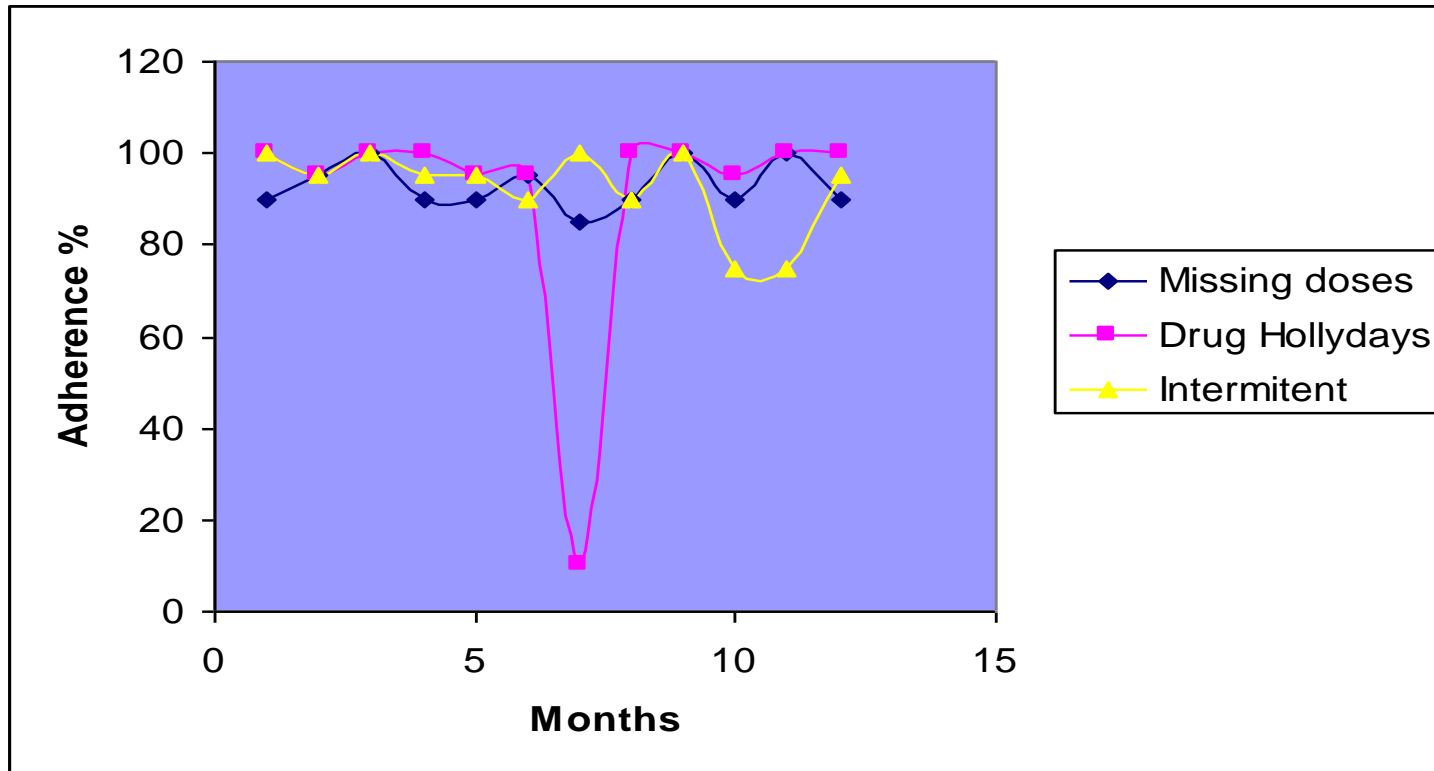
- Tomar parte del tratamiento indicado.
- La adherencia selectiva ocurre en el 15% de los pacientes
- Las combinaciones a dosis fijas protegen de la adherencia selectiva¹

1 Gardner E M et al J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40:294-300

Diferentes tipos de adhesión incorrecta

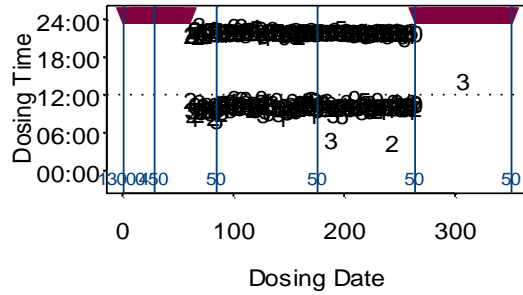
No solo importa el porcentaje de cumplimiento.

3 Pacientes con 90 % de adhesión en un año.
Implicaciones diferentes.

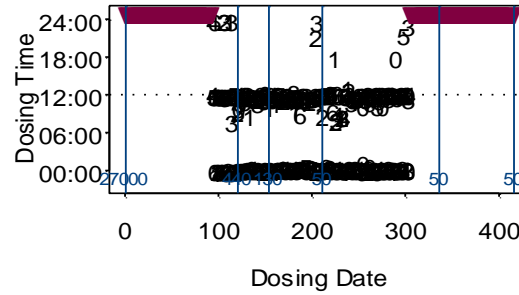


Datos de monitorización electrónica

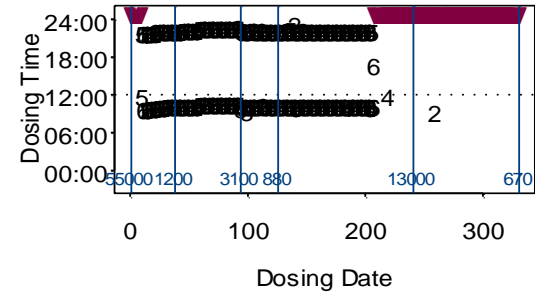
Patient number = 10466



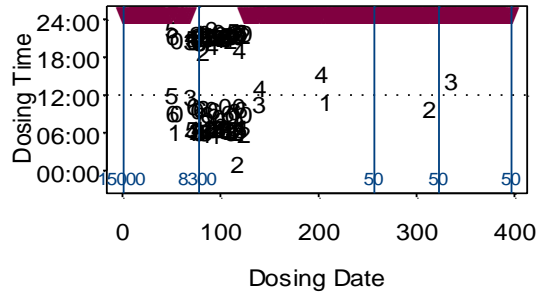
Patient number = 10545



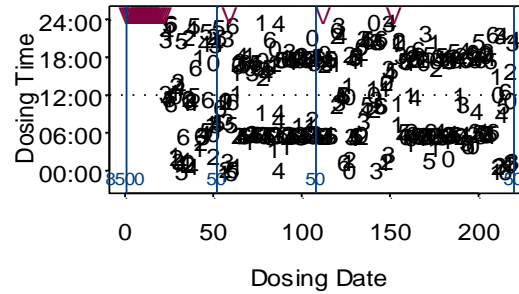
Patient number = 10546



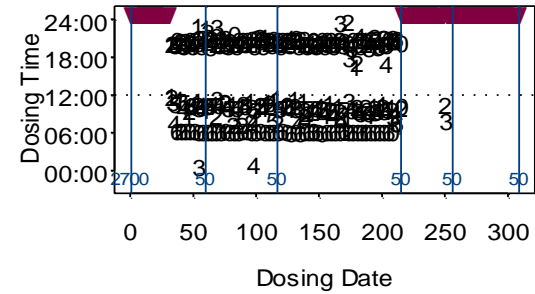
Patient number = 10547



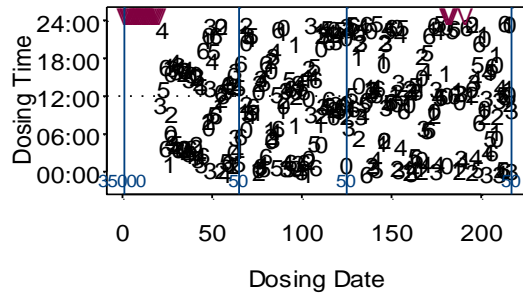
Patient number = 10561



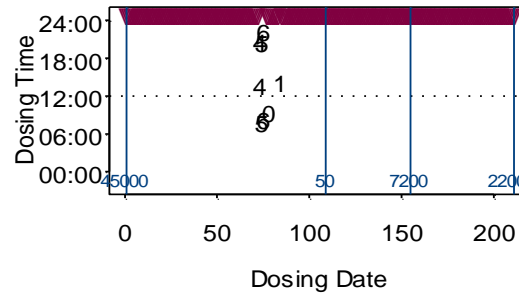
Patient number = 10647



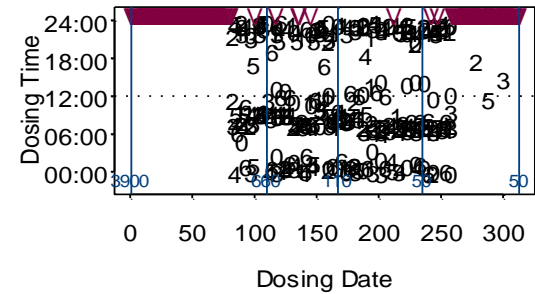
Patient number = 10824



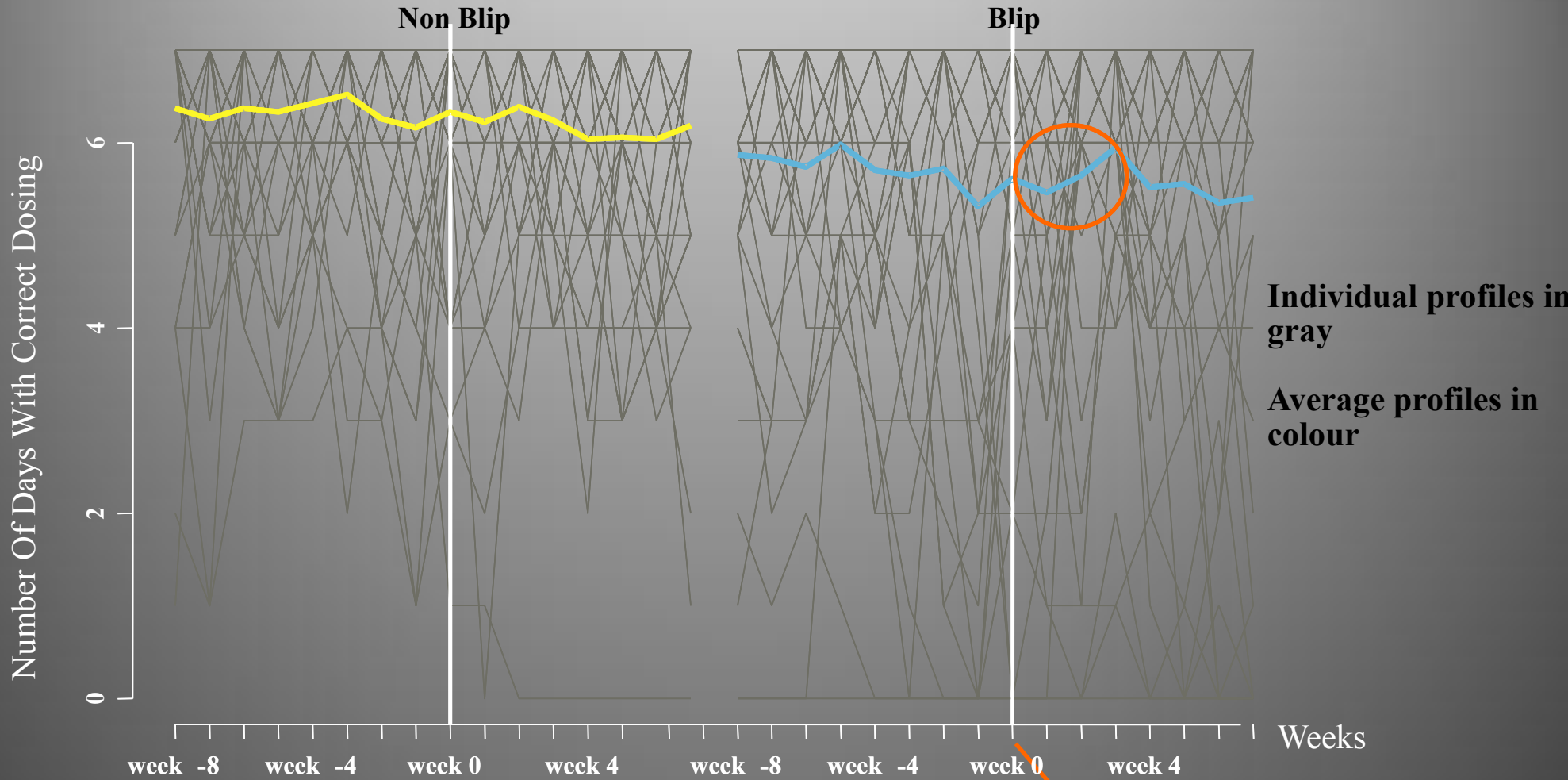
Patient number = 10835



Patient number = 10836



Los "blips" se asociaron con pequeños fallos en la adhesión.



6.22 vs. 5.55 days; p=0.007

Blip Detection

¿Viremia indetectable significa no contagio?

17

La declaración Suiza (Swiss National AIDS Commission. 2008)

□ Si un paciente VIH:

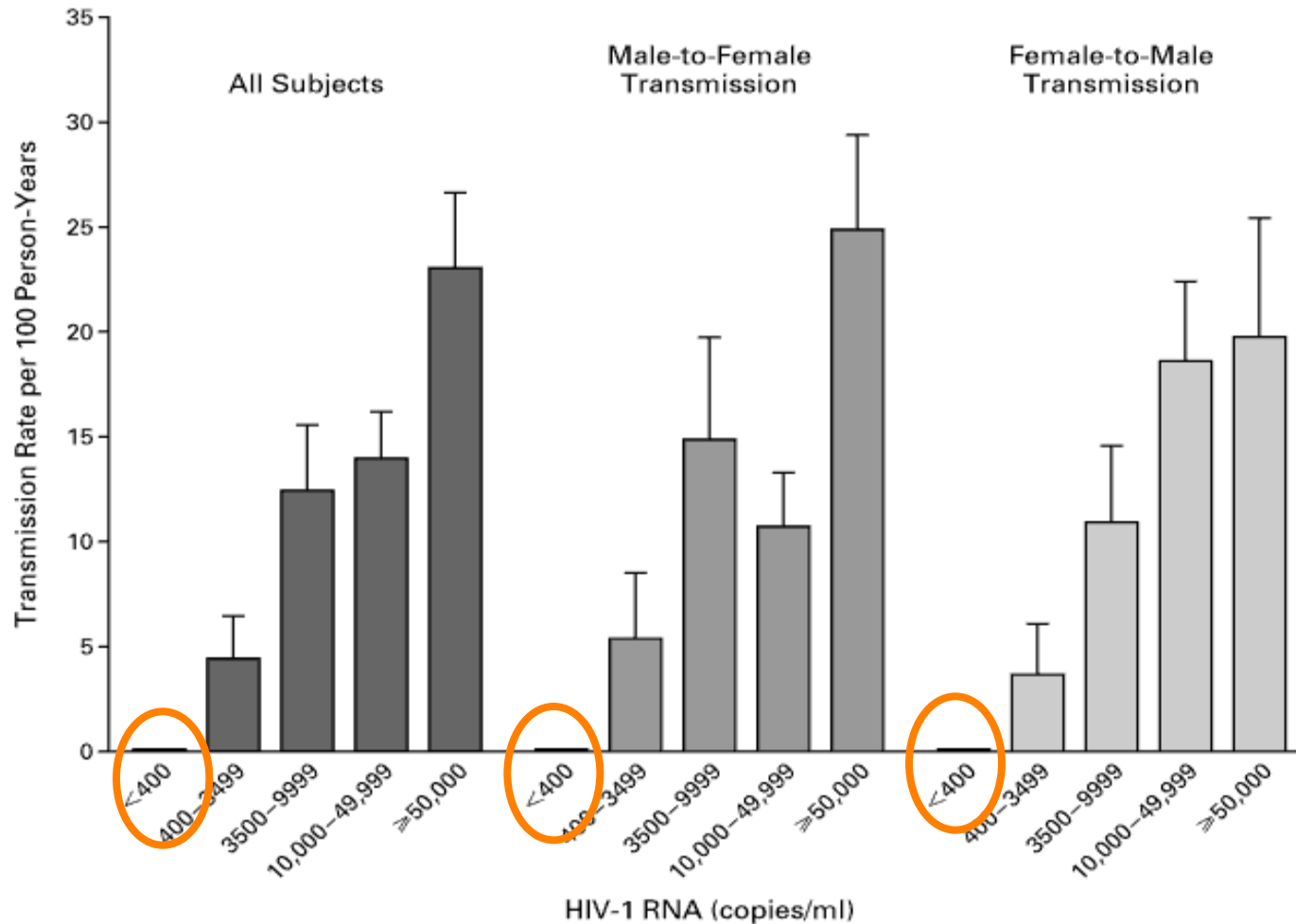
- **Consigue y mantiene carga viral indetectable (<40 copias/ml) durante al menos 6 meses.**
- **Es completamente adherente.**
- **Realiza controles regulares con su médico.**
- **No presenta otras infecciones de transmisión sexual.**
- ❖ **“No es sexualmente infeccioso, no puede transmitir el VIH por contacto sexual”.**

Bases científicas para la declaración Suiza. 18

- **Estudios basados en parejas estables heterosexuales.**
- **Datos biológicos: la viremia es muy similar en plasma que en semen y secreciones vaginales.**
- **Estimaciones de riesgo asumible.**

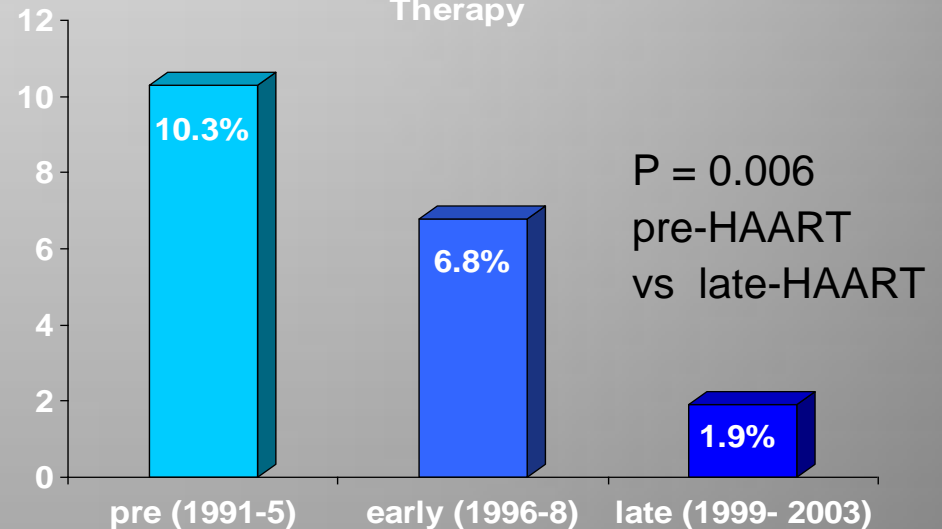
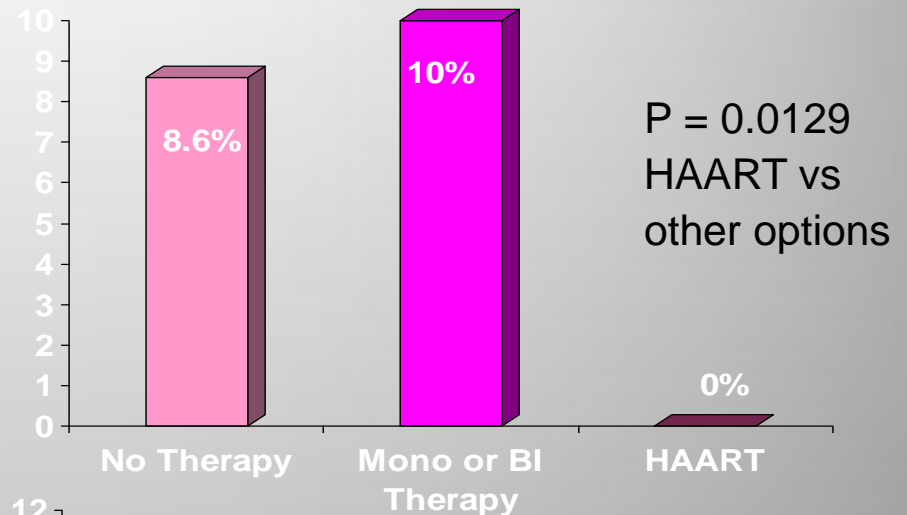
Parejas heterosexuales sero-discordates.

Uganda, 415 parejas, 51 parejas con C.viral < 1500 copias/ml

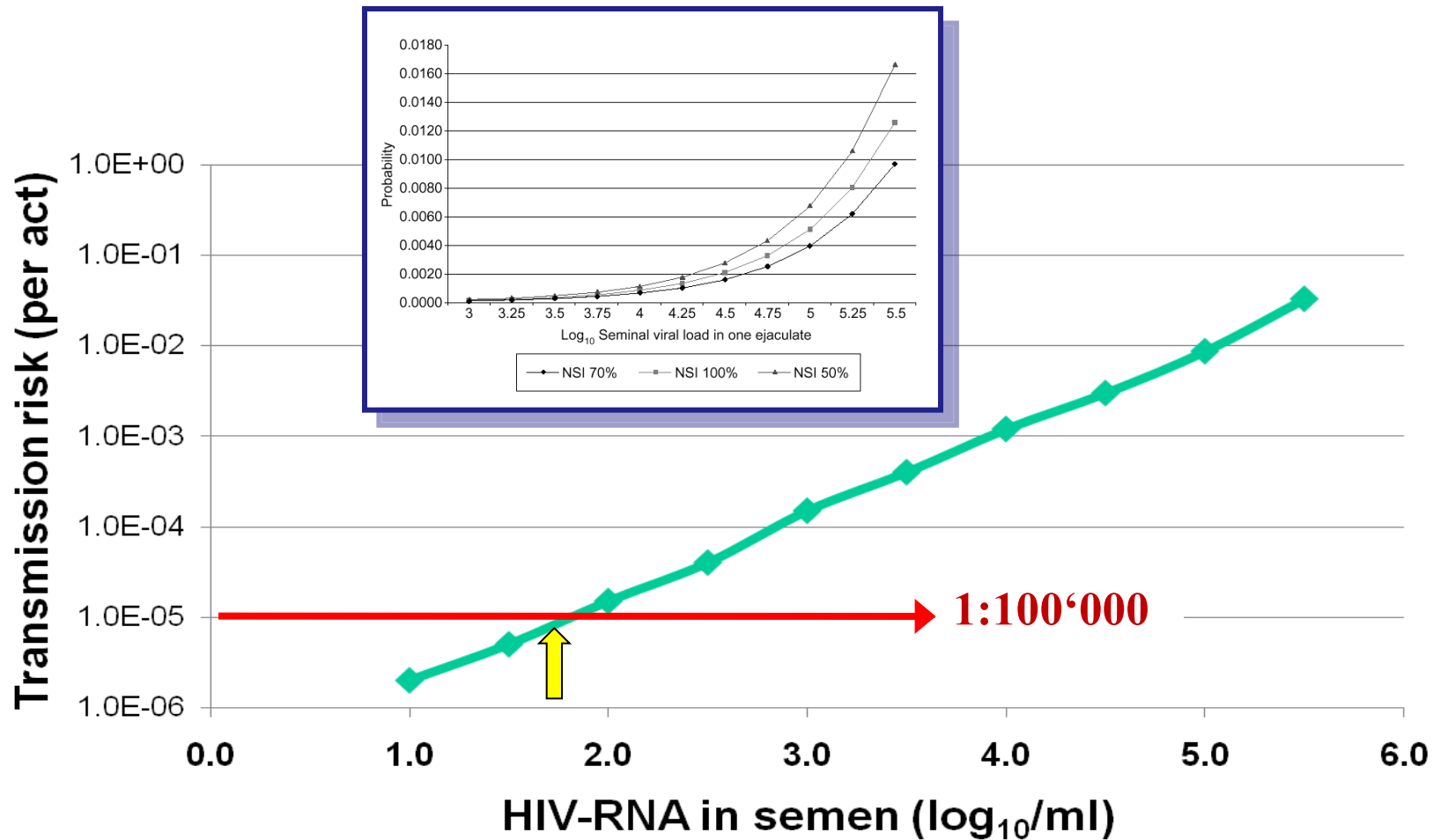


Efecto del TARGA en la transmisión del VIH. España

- Estudio prospectivo de parejas heterosexuales en Madrid.
- N = 393 parejas, caso índice VIH+, entre 1991-2003.
- Prevalencia de VIH en la pareja sin TARGA: 8.6%
- Prevalencia de infección VIH en pareja con TARGA: 0%



Riesgo de transmisión y carga viral en semen



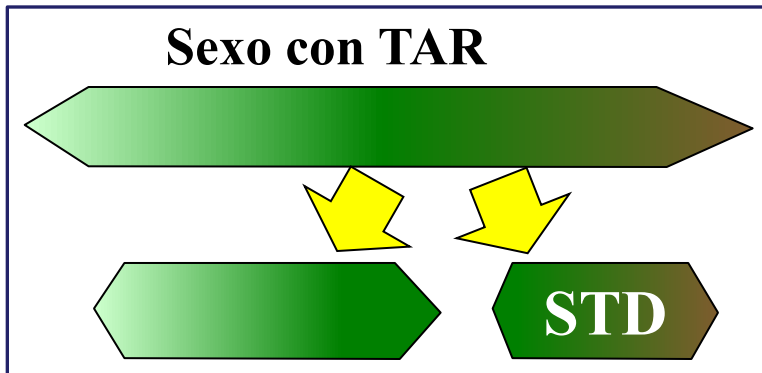
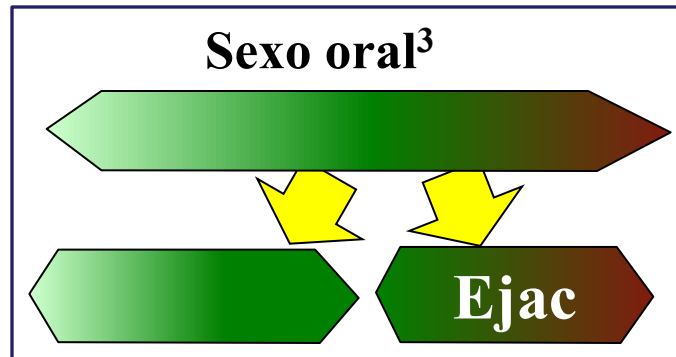
Chakraborty et al. AIDS 2001,15: 621-7

¿Viremia indetectable significa no contagio?

Limitaciones de la declaración Suiza

- La relación entre viremia plasmática y la carga viral en fluidos sexuales no es sencilla.
- Determinados fármacos tienen menos niveles en fluidos sexuales.
- Las infecciones de transmisión sexual, incluso asintomáticas, elevan la carga viral a nivel local.
- La mucosa rectal suele presentar niveles más altos de VIH incluso en pacientes tratados.
- Los estudios de baja infecciosidad en pacientes con viremia indetectable están basados en parejas heterosexuales y relación sexual vaginal.
- El ecosistema anal no es el mismo que el vaginal y ha sido poco estudiado.

El riesgo de transmisión del VIH es muy variable.



¹Royce et al, NEJM, 1997

²Davis 1999

³Vittinghoff, 1999

¿Existen casos de transmisión con viremia indetectable?

- **Si, existen al menos 2 casos muy bien documentados de transmisión hombre – hombre. (Antiviral Therapy 2008; 13: 729-32.**
 - **Algunos fármacos presentan niveles infra terapéuticos en semen:
Atazanavir/r; Lopinavir/r; Efavirenz**
 - **Niveles terapéuticos: Nevirapina.**
- (Chan et al. Abstract TUPE0077, Mexico 2008)**

Detección de VIH en semen en pacientes con viremia plasmática indetectable. (5 % de los pacientes)

Patient	Age (years)	CD4 cells (cells/ μ l)	HIV-1 RNA (copies/ml)		No. of circular cells (10^6 /ml)	Antiretroviral treatment	Drug concentrations (ng/ml)	
			Blood plasma	Seminal plasma			Blood plasma	Seminal plasma
1	39	368	<40	940	0.4	ZDV 3TC IDV RTV	NA	NA
2	39	529	<40	257	3.4	3TC EFV LPV RTV	1594 3486 9656 505	726 <10 <30 <30
3	55	360	<40	1230	6.6	ZDV 3TC LPV RTV	<10 <10 <30 <30	<10 388 <30 <30
4	43	779	<40	255	1.5	TDF FTC ATV	81 <10 <30	87 <10 <30
5	47	526	<40	802	11	ZDV 3TC IDV RTV	<10 626 2726 1359	<10 3516 1756 <30
6	40	500	<40	267	12	FTC ATV RTV	NA	NA
7	43	692	<40	620	3.7	TDF FTC EFV	15 <10 1219	95 163 <10

3TC, lamivudine; ATV, atazanavir; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; IDV, indinavir; LPV, lopinavir; NA, not available; RTV, ritonavir; TDF, tenofovir; ZDV, zidovudine.

Marcelin AG, et als. AIDS 2008;22: 1677-1679.

Estimación de riesgo de transmisión.

26

- Si asumimos que cada pareja tiene 100 relaciones sexuales/año.
- En una población de 10000 parejas serodiscordantes a los 10 años tendríamos la siguiente incidencia de nuevas infecciones VIH:
- Transmisión mujer-hombre: 215 casos.
- Transmisión hombre-mujer: 425 casos
- Transmisión hombre-hombre: 3524 casos.

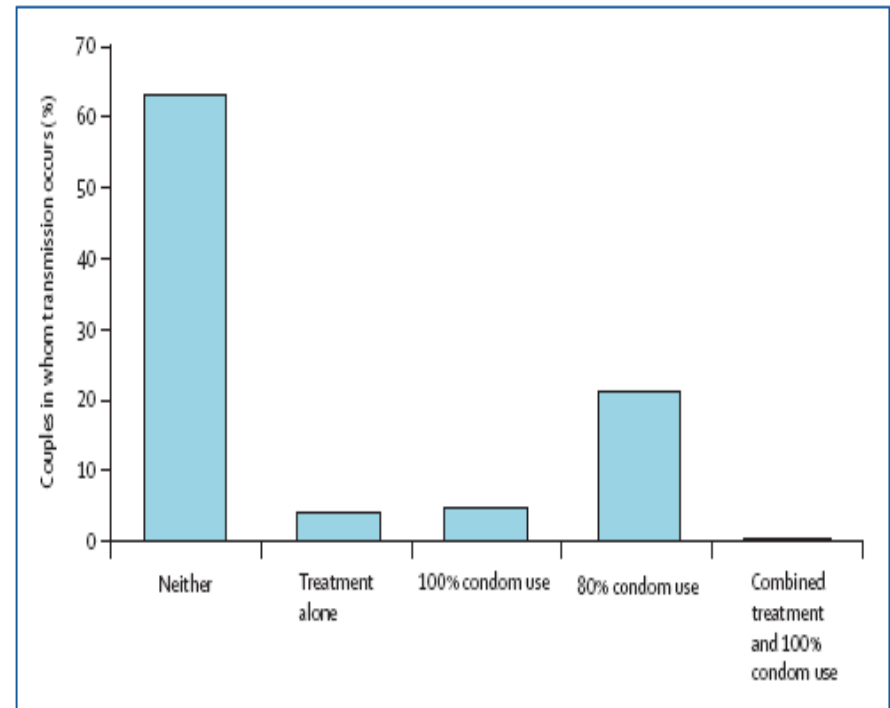


Figure: Transmission risk over 100 sex acts in discordant male couple

Wilson et al. The Lancet, [Volume 372, Issue 9635](#), Pages 314 - 320, 26 July 2008

Riesgos en perspectiva.

¿Podemos utilizar el automóvil en Semana Santa?

- **Semana Santa 2008: 15 millones desplazamientos, 63 accidentes mortales. Riesgo: 1/250000.**
 - **Riesgo promedio, no teniendo en cuenta otras circunstancias:**
 - **Conductor: edad, experiencia, alcohol, cansancio.**
 - **Carretera: Puntos conflictivos, condiciones meteorológicas.**
 - **Automóvil: Antigüedad, estado de los frenos, equipamiento.**
- ❖ **Riesgo de VIH, si se cumplen criterios Declaración Suiza: 1/100000.**

Implicaciones.

- **La viremia indetectable reduce el riesgo de transmisión sexual pero no es de cero.**
- **Salud pública. Abandonar las recomendaciones de “sexo seguro” en personas indetectables podría expandir la epidemia.**
- **Individuales.**
- **Éticas.**
- **Penales.**
- **Psicológicas.**
- **Planificación embarazo.**

Conclusiones.

- **Salud Pública.**
- **Existe un indudable sinergismo entre tratamiento eficaz – viremia indetectable – prácticas de sexo seguro para reducir el riesgo de transmisión del VIH.**
- ❖ **Individuo.**
- ❖ **Informar objetivamente, de forma individualizada, sin exagerar ni minimizar los riesgos**

“El sexo sin amor es una experiencia vacía. pero como experiencia vacía es una de las mejores”

Woody Allen

