

RECOMENDACIONES GESIDA/SEFH/PNS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. (Actualización Junio de 2008)

COORDINADORES DEL PANEL:

Dr D Hernando Knobel Freud
Servicio de Medicina Interna
Hospital del Mar
Paseo Marítimo, 25-29
08003 Barcelona

Dra. D^a Rosa Polo Rodriguez
Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida
Paseo del Prado 18-20
28014 Madrid

Dr D. Ismael Escobar Rodriguez
Hospital Infanta Leonor
Avda. Mediterráneo, s/n
Vallecas (Madrid)

MIEMBROS DEL PANEL:

Jose Luis Casado
Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Carlos Codina
Hospital Clínico y Provincial, Barcelona

Josefina Fernández
Hospital universitario Marqués de Valdecilla, Santander

M^a José Galindo
Hospital Clínico Universitario, Valencia

Olatz Ibarra
Hospital de Galdácano, Bilbao

Montserrat Llinas
Hospital General Valle D'Hebrón, Barcelona

M^a Teresa Martín-Conde
Hospital Clínico y Provincial, Barcelona

Celia Miralles
Hospital Xeral-Cies, Vigo
Luis Ortega
Hospital de Leon

Melcior Riera
Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

Carmen R. Fumaz
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona

Aurea Segador
Hospital Reina Sofía, Córdoba

Ferran Segura
Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell.

AGRADECIMIENTOS: por sus comentarios al documento colgado en la web a Juan Emilio Losa García del Hospital Fundación Alcorcon de Madrid y a Cristina Menoyo y María Vázquez de la Secretaría del Plan nacional sobre el sida.

Este documento está avalado por el Consejo Asesor de la Secretaría Plan Nacional sobre el sida.

1. INTRODUCCIÓN

En el año 1999, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), el Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA), perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), y el Plan Nacional sobre el SIDA (PNS) publicaron por primera vez una serie de recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR) en el adulto, las mismas, fueron actualizadas en 2004^{1,2}.

La adherencia al tratamiento sigue siendo foco de atención de profesionales sanitarios e investigadores, por lo que se ha considerado oportuno efectuar una revisión y actualización de dicho documento de consenso, basada en las actuales recomendaciones respecto al tratamiento antirretroviral³.

Han aparecido diversas publicaciones referidas a la adherencia al tratamiento antirretroviral durante los últimos años. En algunos casos se trata de guías de actuación o revisiones^{4,5,6,7}, en otros casos se analizan las formas de medición y su fiabilidad⁸; este último tema es especialmente importante pues la validez de los resultados que se analizan depende de la forma de evaluarlos. No parece muy acertado el buscar métodos fiables pero complejos que pueden ser válidos para ensayos clínicos pero poco útiles en la práctica clínica habitual. Parece claro que para medir la adherencia deben utilizarse varios métodos combinados pero de fácil realización. La combinación de métodos se hace necesaria, pues se ha comprobado que algunos son poco útiles en determinados tipos de población⁹.

Una buena relación entre el personal sanitario y los pacientes facilita la obtención de una adecuada información sobre la adherencia. En este sentido se ha publicado un metaanálisis sobre la adherencia referida por los pacientes que incide en este tema¹⁰. Hay también otro estudio, que evalúa la utilidad de una Escala Analógica Visual (EVA), para medir la adherencia al tratamiento antirretroviral¹¹.

También existen numerosos estudios que analizan factores que influyen en la adherencia y pueden utilizarse de indicadores ó predictores de una mala adherencia, permitiendo seleccionar aquellos pacientes que precisan una atención especial¹²⁻¹⁵. Lógicamente uno de los factores es el tipo de tratamiento y existen más evidencias de que la simplificación del tratamiento puede mejorar la adherencia^{16,17}.

Asimismo, otro aspecto relevante es la eficiencia (relación coste/efectividad) de la terapia antirretroviral. Actualmente y según los datos del Plan Multisectorial 2008-2012 del Ministerio de Sanidad y Consumo¹⁸, existen en España entre 120.000 y 150.000 personas vivas que padecen la infección por el VIH aunque probablemente más del 30% de ellas, todavía no han sido diagnosticadas.

Los recursos necesarios para tratar a cada paciente con TAR durante un año alcanzan un valor entre 9.500 y 10.000 euros. Los estudios realizados muestran que entre un 20 % y un 50 % de pacientes con TAR activo presentan una adherencia inadecuada al mismo⁸⁻¹¹. Por ello, la falta de adherencia al TAR debe ser contemplada, en el seno de un Sistema Público de Salud, como un problema de ineficiencia que impide alcanzar la efectividad clínica que puede conseguirse con los recursos de que se dispone para el tratamiento de la infección por el VIH.

No tenemos que olvidar, de todas formas, que la adherencia al tratamiento no es un objetivo en si misma, sino que lo que interesa es la eficacia terapéutica, medida por parámetros clínicos y biológicos (carga viral y nivel de CD4). Relacionada con estos

parámetros debe preocupar también la prevención de la aparición de resistencias a los fármacos. En este sentido, se va conociendo mejor que la aparición de resistencias y la eficacia terapéutica depende de las diferentes combinaciones de fármacos incluso partiendo de un nivel de adherencia similar^{15-17, 19}.

Existen también estudios publicados que analizan los resultados de intervenciones que pretenden mejorar la situación¹⁸. Encuentran una relación directa entre la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes^{12,20,21}. Por lo tanto, las intervenciones a efectuar, deben estar dirigidas a mejorar la calidad de vida, lo que presumiblemente sólo puede conseguirse con un abordaje multidisciplinar e individualizado. Frente a nuevas constataciones de la importancia de la intervención farmacéutica^{22,23}, se aprecia un número importante de estudios que inciden sobre el papel de los aspectos psicológicos como el estrés o la depresión²⁴⁻²⁸. También se ha constatado que algunas intervenciones no son útiles en determinados grupos de pacientes^{25,29}.

Todas estas reflexiones deben conducir a la conclusión de que se dispone de más y mejor información sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral. Como resulta difícil aplicar intervenciones a todos los pacientes, se debería seleccionar a aquellos que inician un tratamiento o con antecedentes de mal cumplimiento previo, o que presentan factores predictores de mala adherencia. Las intervenciones deben ser multidisciplinarias e individualizadas y ajustadas a los nuevos patrones de transmisión de la infección.

El presente documento ha permitido revisar y emitir unas recomendaciones consensuadas para la mejora de la adherencia al TAR y tiene como principal objetivo, unificar los criterios y ayudar a todos los profesionales sanitarios dedicados al control clínico y terapéutico de estos pacientes (médicos, farmacéuticos, enfermeras, psicólogos y trabajadores sociales).

Para la elaboración de recomendaciones sobre determinadas intervenciones terapéuticas, el análisis cuidadoso de ensayos clínicos controlados en los que puedan objetivarse de manera clara los resultados de determinadas intervenciones es fundamental. Sin embargo, para llevar a cabo esta tarea es imprescindible, en ocasiones, aprovechar la información procedente de otro tipo de estudios como los de cohortes y los de casos y controles. Por este motivo, se han seguido los **niveles de recomendación** utilizados en la primera edición de las Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida que se basan en la procedencia de los datos: **Nivel A**: estudios aleatorizados y controlados, **Nivel B**: estudios de cohortes o de casos y controles y **Nivel C**: estudios descriptivos u opinión de expertos.

2. DEFINICIÓN DE ADHERENCIA

Aunque no existe una definición universalmente aceptada, se propone la siguiente para los pacientes con infección por VIH: “adherencia es la 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”.

Por lo tanto, la adherencia incorrecta no es solamente un porcentaje determinado a partir de las dosis de medicación no tomadas. La adherencia a corto y largo plazo es el resultado de un proceso complejo que se desarrolla a través de diferentes etapas: la aceptación del diagnóstico, la percepción de la necesidad de realizar el tratamiento de forma correcta, la motivación para hacerlo, la disposición y entrenamiento de

habilidades para realizarlo, la capacidad de superar las barreras o dificultades que aparezcan, y el mantenimiento de los logros alcanzados con el paso del tiempo.

Los estudios realizados con los primeros tratamientos antirretrovirales de gran eficacia, permitieron afirmar que la máxima eficacia con el tratamiento antirretroviral necesitaba una adherencia prácticamente perfecta, de forma clásica superior al 95%³⁵. Estudios recientes sugieren que con niveles menores de cumplimiento pueden conseguirse los objetivos terapéuticos en regímenes basados en inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir, especialmente en pacientes que consiguieron viremias indetectables³⁰⁻³³.

3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA

En los últimos años se han publicado múltiples trabajos que estudian las variables predictoras de la adherencia, incluyendo estudios de seguimiento longitudinal con varias determinaciones de adherencia, en distintas poblaciones (niños, adolescentes) y en países del tercer mundo. Sin embargo, existen muchas limitaciones que hacen difícil generalizar los resultados de los diferentes estudios: el método utilizado para medir la adherencia, los factores evaluados, la población estudiada y el diseño del estudio.

Los factores estudiados pueden clasificarse en tres grandes grupos: los relacionados con el individuo, con el tratamiento y con el equipo asistencial y sistema sanitario. En la tabla 1 se resumen los diferentes factores implicados en la adherencia al tratamiento antirretroviral.

Tabla 1. FACTORES RELACIONADOS CON LA ADHERENCIA INCORRECTA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

PACIENTE		PERSONAL SANITARIO	TRATAMIENTO
Características	Actitudes		
Ausencia de soporte social o familiar.* Nivel socio económico. Nivel educativo. Vivienda inestable Uso activo de drogas.* Alcoholismo.* Depresión, Comorbilidad psiquiátrica.* Calidad de vida relacionada con la salud Conocimientos y creencias acerca del tratamiento. Edad. Sexo. Raza. Idioma**	Desconfianza (sobre eficacia del tratamiento). Hostilidad (hacia los profesionales). Vergüenza (estigma social). Temor (efectos adversos). Fatalismo (pesimismo sobre la evolución). Invulnerabilidad. Baja percepción de autoeficacia.* Insatisfacción con la atención sanitaria y relación sanitario-paciente	Interés por el tema. Satisfacción profesional. Estilo comunicación (directivo / interactivo) Actitud (distante / cordial). Accesibilidad (consulta de dudas o problemas). Prejuicios. Disponibilidad de recursos.	Número de fármacos.* Frecuencia de dosificación.* Duración del tratamiento.* Restricciones alimentarias.* Efectos adversos.* Intrusividad en el estilo de vida. Tipo de tratamiento antirretroviral.

Las características señaladas con * son las que de forma más contundente se han relacionado con dificultad para una adherencia.

** Además del desconocimiento del idioma, se consideran las barreras de acceso al sistema sanitario (cultura sanitaria diferente, desconocimiento del sistema,...)

3.1. Factores relacionados con el Individuo

En general, las características sociodemográficas no son buenas predictoras del nivel de adherencia de un individuo. Sin embargo, algunos estudios han relacionado la adherencia con la edad³⁴⁻³⁸, el sexo³⁹, la raza^{40,41}, el nivel cultural^{34,35,39,41} y la situación económica^{35,40}.

Otras características como disponer de domicilio fijo y soporte social o familiar y una buena calidad de vida relacionada con la salud, han mostrado una relación más sólida con una mejor adherencia^{21,34,36,39,42-47}.

Según los resultados del estudio realizado por Carrieri et al., los pacientes nacidos fuera de la Unión Europea presentan unos niveles de adherencia más elevados que los nacidos dentro. Esto puede ser debido a que consideran un privilegio tener acceso gratuito a la medicación y, por tanto, están más motivados a seguir el tratamiento⁴⁸.

Los factores de carácter psicológico juegan un papel clave en el cumplimiento. La ansiedad, la depresión y el estrés dificultan la consecución de una adherencia adecuada^{34,35,40,41,49,50}. Se han hallado síntomas depresivos en más de la mitad de los pacientes al inicio del tratamiento antirretroviral, el tratamiento de la depresión se asocia a una mayor y mejor utilización de los antirretrovirales y la asociación mala adherencia y depresión se ha relacionado con una mayor mortalidad^{48,51,52,53}. Dada la elevada prevalencia de estas enfermedades en los pacientes con infección por VIH es necesario considerar la intervención psicológica y psiquiátrica como parte importante de la asistencia habitual.

La adicción activa a drogas y/o alcohol, frecuente en nuestro medio y potencialmente tratable^{34,36,38,45,49,54-60}, constituye una barrera importante en la consecución de una adherencia óptima.

Por último, las actitudes y creencias de los pacientes respecto a la medicación, la enfermedad y el equipo asistencial son factores indiscutibles a la hora de aceptar el tratamiento propuesto y realizarlo de forma correcta^{37,41,45,46,61-64}. La capacidad del paciente para entender la relación entre adherencia y resistencia a la medicación, también ha mostrado predecir una mejor adherencia⁵⁸. Para que los pacientes realicen el tratamiento de forma adecuada es necesario que estén correctamente informados acerca de su enfermedad y tratamiento, entiendan la relación riesgo-beneficio y se sientan motivados.

3.2. Enfermedad

La infección por VIH puede cursar de forma asintomática o sintomática y la aceptación y adherencia al tratamiento pueden ser diferentes en cada una de estas fases. Pocos estudios en pacientes VIH han tenido en cuenta estos factores. Los estudios que evalúan la relación entre el estadio CDC de la enfermedad y la adherencia han obtenido resultados contradictorios. En la mayoría no se ha encontrado asociación^{36,38,41,49,65}. Sin embargo, según los datos obtenidos por Gao y col.⁶⁶, los pacientes en estadio B o C presentan una mejor adherencia que los pacientes en estadio A, ya que asocian el mal cumplimiento con un mayor riesgo de

complicaciones. Algunos estudios sin embargo han encontrado una mayor discontinuación del TARGA en pacientes con cargas virales elevadas, quizás por no haber conseguido el control virológico, respecto a los pacientes con cargas virales bajas^{50,67,68}.

Las percepciones del personal sanitario y de los pacientes ante una patología en la que los conocimientos están en permanente cambio son importantes. Así, en los años noventa, al inicio de la monoterapia con zidovudina, las expectativas de los pacientes eran altas y la mayoría de estudios reflejaban un grado de adherencia de alrededor del 60%-80%^{69,70}. Pasados 2-3 años, el grado de aceptación y de adherencia bajó de forma considerable al 40%-60% debido, en parte, a los continuos fracasos del tratamiento antirretroviral, con lo que las expectativas bajaron considerablemente^{69,70}. Pero a partir de 1996, cuando aparecen los inhibidores de la proteasa y se inician los tratamientos con terapia combinada, los resultados se tornan optimistas y esperanzadores, las expectativas mejoran y el grado de confianza, aceptación y adherencia vuelve a recuperarse lentamente⁷¹. Por este motivo, algunos pacientes que no eran cumplidores con la monoterapia pueden ser buenos cumplidores con las nuevas terapias más complejas.

3.3. Tratamiento

En numerosos estudios se ha demostrado que la adherencia al tratamiento antirretroviral disminuye cuando aumenta la complejidad del mismo^{34-36,72-74}. En los últimos años es probable que se haya alcanzado el máximo de la sencillez en cuanto a los esquemas posológicos. En pacientes no tratados se dispone de tratamientos coformulados que permiten pautas con 2-3 comprimidos diarios administrados en 1 ó 2 tomas sin restricciones dietéticas. Sin embargo, no se han hallado diferencias significativas en la adherencia entre la administración de fármacos en 1 o en 2 tomas al día, ni en pacientes con infección VIH ni en otras patologías crónicas⁷⁵.

Un aspecto importante del régimen terapéutico, estudiado en los últimos años, es si en caso de omisión de dosis el riesgo de fracaso virológico es similar con todas las pautas. Algunos estudios parecen demostrar que con similares niveles de adherencia el riesgo de fracaso virológico es mayor con inhibidores de proteasa no potenciados, que con IPs potenciados y con NN^{19,32,76,77}.

También se ha sugerido que los regímenes basados en no nucleósidos presentan menor riesgo de mala adhesión en comparación con regímenes basados en IPs^{78,79}.

Sin embargo, resulta conveniente resaltar que en terapia de inicio, también, se ha demostrado una relación lineal entre nivel de adhesión y efectividad, cuando el tratamiento se basa en inhibidores no nucleósidos, por cada 10 % de incremento en el cumplimiento, se observó un 10 % de aumento en la proporción de pacientes que consiguen viremias indetectables sostenidas⁸⁰.

Otro aspecto a considerar, con posibles implicaciones prácticas es la relación entre la adhesión y el desarrollo de resistencias, que es más compleja que la idea establecida de que "la no adherencia aumenta el riesgo de resistencias". Se han encontrado las siguientes diferencias en función de las familias de fármacos: en pautas basadas en IP no potenciados se puede comprobar aparición de resistencias con niveles altos de cumplimiento; por el contrario, en pautas con NN las resistencias son inusuales en los pacientes muy cumplidores, dándose en los poco adherentes o en los que se toman vacaciones terapéuticas^{81,82}.

La interferencia con los hábitos, bien en el horario de trabajo o en ciertos momentos englobados en el contexto de la vida social del paciente, motiva que

algunos de ellos dejen de tomar la medicación o que lo hagan en un horario incorrecto⁸³.

Otro factor que aumenta la complejidad del tratamiento son los requerimientos dietéticos. Determinados fármacos requieren una pauta muy estricta de dosificación porque su absorción se encuentra altamente condicionada a la presencia o ausencia de alimentos en el momento de la toma. El estudio realizado por Nieuwkerk y col.⁸⁴ mostró que el porcentaje de pacientes no adherentes aumenta considerablemente cuando en la definición de adherencia también se tienen en cuenta las consideraciones dietéticas.

La aparición de efectos adversos^{36,37,40,45,47,49,54,65,73,79,85-87} constituye un factor claramente relacionado con la adherencia. Un elevado porcentaje de pacientes abandona el tratamiento para evitar la sintomatología que les producen las reacciones adversas, independientemente de la relevancia clínica que puedan tener. En el estudio multicéntrico APROCO³⁶ los pacientes que refirieron un mayor número de síntomas tras el inicio del tratamiento con inhibidores de la proteasa presentaron, posteriormente, una peor adherencia.

Las alteraciones morfológicas son frecuentes y pueden tener importantes repercusiones psicológicas que hagan disminuir la calidad de vida del paciente y la adherencia al tratamiento antirretroviral. Varios estudios han establecido una relación estadísticamente significativa entre la percepción del paciente de los síntomas de lipodistrofia y el fracaso en el mantenimiento de la adherencia^{37,88}. Con el agravante de que una mejor adherencia al tratamiento antirretroviral se asocia con un mayor riesgo de lipodistrofia.

El impacto de la duración del tratamiento en la adherencia es controvertido. Mientras que algunos autores asocian la duración del TAR con una mejor adherencia, un estudio reciente relaciona la disminución del nivel de adherencia con llevar mucho tiempo en tratamiento, al igual que ocurre en otras enfermedades crónicas⁸⁹.

3.4. Equipo asistencial y sistema sanitario

La relación que se establece entre el equipo asistencial y el paciente es de suma importancia⁶⁶. La confianza, continuidad, accesibilidad, flexibilidad y confidencialidad son factores que influyen de manera favorable. Probablemente los factores más importantes son el suministro de una información detallada y adecuada al nivel cultural del paciente y la toma de decisiones conjuntas en un marco de confianza mutuo^{46,90}. Los resultados del estudio realizado por Scheneider et al.⁹¹ en el que se valoraban diferentes aspectos de la relación médico-paciente (estilo de comunicación general, suministro de información específica acerca de la infección por VIH, participación en la toma de decisiones, satisfacción y confianza), sugieren que la calidad de esta relación es un factor importante de intervención para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral.

Otros factores relacionados con el sistema sanitario como la accesibilidad al centro, disponibilidad de transporte, disponibilidad de guarderías y conveniencia con los horarios también pueden influir en la adherencia⁹².

Recomendaciones:

- **La evaluación de los posibles factores de riesgo para conseguir una adherencia óptima al tratamiento deberá servir para planificar**

intervenciones específicas para cada paciente que generalmente serán de carácter multifactorial y multidisciplinar (Nivel C).

- **Ante una predicción de posible adherencia inadecuada al tratamiento por parte del paciente, en ningún caso se le negará al mismo el acceso y la posibilidad de realizarlo (Nivel C).**

4. MÉTODOS PARA VALORAR LA ADHERENCIA

El método ideal de medida de la adherencia debería ser altamente sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, fiable, reproducible, aplicable en diferentes situaciones, además de rápido y económico⁹³.

Los métodos para la valoración de la adherencia pueden clasificarse en directos e indirectos.

4.1 Métodos directos

Concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales

Aunque se considera el método más objetivo, presenta muchas e importantes limitaciones. Así lo demuestran los diferentes estudios en este sentido. En unos a pesar de observarse niveles de fármaco inferiores en los pacientes no adherentes y una buena correlación entre las concentraciones y los cuestionarios^{94,95}, se han encontrado niveles plasmáticos considerados como adecuados en un porcentaje importante de pacientes con una baja adherencia autorreferida^{65,96}. En otros estudios, considerando exclusivamente este método como criterio de adherencia, no se han encontrado diferencias significativas respecto al control virológico⁹⁷⁻⁹⁹. Algunos sin embargo demuestran que el nivel de fármacos es una variable que predice de forma independiente la respuesta virológica¹⁰⁰; mientras que en otros se ha encontrado una aceptable sensibilidad pero una baja especificidad para identificar la respuesta virológica¹⁰¹.

Es importante también considerar que existen muchas variables intra e interindividuales que condicionan el comportamiento cinético de los fármacos antirretrovirales. El establecimiento de un umbral estándar para clasificar a los pacientes como adherentes o no adherentes resulta cuestionable. Serían precisas varias determinaciones en cada paciente, estudios farmacocinéticos poblacionales y un conocimiento preciso de aquellos factores que afectan al perfil cinético de cada uno de los fármacos, o al menos, a los grupos farmacológicos a los que pertenezcan. Si bien se están consiguiendo avances en estos campos, aún no es posible disponer de datos precisos fuera del ámbito de la investigación¹⁰².

Por último cabe destacar que este método requiere unas técnicas analíticas caras y complejas, por lo que no es aplicable de rutina en la mayoría de nuestros hospitales. Sin embargo, según criterio clínico puede ser de utilidad en alguna situación individualizada y debe considerarse, en base a su objetividad, en los ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia de nuevos fármacos o esquemas.

Evolución clínica y datos analíticos

La evolución clínica y el resultado virológico e inmunológico no deberían considerarse métodos de estimación de la adherencia, sino más bien la consecuencia de ésta. En

ese sentido, los estudios de adherencia deberían considerar sistemáticamente la relación entre sus resultados y los resultados virológicos de forma prospectiva.

Recomendaciones:

- **Los métodos directos suelen adolecer de baja especificidad, por lo que no deben utilizarse individualmente (Nivel B). Considerar su utilización sólo en el ámbito de la investigación.**
- **La evolución clínica debe analizarse siempre que se estudie la adherencia, pero no debe considerarse como un método de estimación de ésta, sino como una consecuencia. (Nivel C)**

4.2. Métodos indirectos

Valoración del profesional sanitario

La valoración de la adherencia de forma directa y subjetiva por parte de los clínicos es muy frecuente. Sin embargo, las diferentes experiencias publicadas han demostrado que los profesionales sanitarios sobreestiman notablemente la adherencia de los pacientes cuando ésta se compara con otros métodos¹⁰³⁻¹⁰⁵.

El principal problema derivado de esta sobreestimación es que no se identifica a muchos pacientes no adherentes, perdiéndose así la oportunidad de intervenir sobre su conducta y pudiéndose tomar actitudes terapéuticas con un elevado grado de empirismo.

Recomendaciones:

- **Evitar la valoración directa y subjetiva, por parte del profesional sanitario, por su conocida sobreestimación, ya que puede provocar decisiones subóptimas (Nivel B).**

Sistemas de control electrónico

Los sistemas de control electrónico de apertura de los envases (tipo MEMS o EDEM) son dispositivos a modo de tapa que contienen un microprocesador que registra la hora y día en que se ha abierto el envase. Esos datos son procesados posteriormente. Por el momento son el método más objetivo y fiable, teniendo una alta correlación con la efectividad del tratamiento^{34,106}. De esta forma, han servido como referencia en algunas publicaciones para establecer la validez de otros métodos¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

No obstante, la utilidad de los MEMS ha sido cuestionada, y no solamente por su elevado coste económico. Estos dispositivos sólo son aplicables a determinados envases, exigen una disposición favorable del paciente, pueden ser manipulados, y, en un sentido estricto, la apertura del envase no implica necesariamente la toma de la medicación, ni puede excluirse la toma a pesar de no quedar registrada en el dispositivo¹¹¹. En cualquier caso, el hecho mismo de aceptar el dispositivo y la presencia continua de un sistema de registro, que supone de hecho una intervención, deben ser considerado como un posible sesgo a la hora de valorar la adherencia.

Recomendaciones:

- **El uso de estos sistemas queda restringido al ámbito de la investigación clínica. Se debería emplear para la valoración de intervenciones con objeto de mejorar la adherencia, así como en la validación de otros métodos (Nivel A).**

Recuento de medicación

Este método indirecto consiste en calcular la adherencia según la fórmula siguiente:

$$\% \text{ adherencia} = \frac{\text{n}^\circ \text{ unidades dispensadas} - \text{n}^\circ \text{ unidades devueltas}}{\text{n}^\circ \text{ unidades prescritas}} \times 100$$

Se ha utilizado con éxito en otras patologías crónicas debido a sus ventajas: es poco costoso, permite una medida cuantitativa, es objetivo y relativamente poco sofisticado. No obstante, cuando este método se ha aplicado al cálculo de la adherencia al TAR, se han puesto de manifiesto una serie de limitaciones que dificultan su aplicación rutinaria¹¹². En cualquier caso, aportar la medicación es molesto y aparatoso para el paciente, y recontarla resulta complejo para los profesionales sanitarios, por requerir tiempo y personal.

Además, esta medida es fácilmente manipulable y más cuando se solicita a los pacientes que colaboren aportando la medicación sobrante para proceder a su recuento o se realizan recuentos por sorpresa.

Aunque el recuento de medicación produce una sobreestimación de la adherencia cuando se ha comparado con el sistema MEMS¹¹³ o incluso combinándolo con los registros del Servicio de Farmacia¹¹⁴, es un método que por sus características se ha usado frecuentemente como patrón^{115,116}.

Recomendaciones:

- **Es un método aceptable pero es conveniente utilizarlo en combinación con otros (Nivel B).**
- **Su uso rutinario exige disponibilidad de tiempo y personal, por lo que su implantación debería ir precedida de un estudio de factibilidad (Nivel C).**

Registros de dispensación

Es un método indirecto que parte de la asunción de que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada y que toma de forma adecuada aquella que se le dispensa. Se ha visto una buena correlación con los resultados virológicos^{99,117} y aceptable especificidad y sensibilidad^{65,66}. Exige que la dispensación se realice de forma centralizada. Sus principales limitaciones son que la dispensación de la medicación no es sinónimo de cumplimiento correcto, y, por otra parte, que la movilidad de los pacientes y el compartir medicación con sus allegados puede inducir sesgos en la valoración.

La tendencia a acumular medicación aunque no se precise, produce una importante sobreestimación de la adherencia con este método. Por el contrario, el uso de medicación de allegados produce infraestimación, aunque este hecho parece ser de menor trascendencia.

Si bien el planteamiento del método es sencillo, los posibles acercamientos hacen que en ocasiones resulte complejo. Puede calcularse la adherencia en función de los días de retraso, o del número de unidades galénicas dispensadas, y hacerlo de modo global, o por cada medicamento, existiendo diferencias entre unas aproximaciones y otras.

Se propone la siguiente simplificación:

$\% \text{ adherencia} = \frac{\text{n}^\circ \text{ unidades galénicas totales dispensadas}}{\text{n}^\circ \text{ unidades galénicas totales previstas}}$

El cálculo se hará utilizando fechas de dispensación. Se incluyen las unidades dispensadas desde la primera fecha estudiada hasta las de la penúltima dispensación (inclusive). Se consideran previstas las necesarias para cumplir el tratamiento en los días incluidos desde la primera dispensación hasta la última.

En fases iniciales del tratamiento estudiar periodos cercanos a tres meses. En fases más avanzadas, periodos cercanos a seis meses.

En nuestro país donde los fármacos antirretrovirales son dispensados en las farmacias de los hospitales públicos es un sistema factible, relativamente económico que permite establecer registros de forma rutinaria e informatizada con un seguimiento longitudinal de los pacientes, habiéndose demostrado una buena correlación entre la adherencia medida por este método y la evolución virológica de los pacientes¹¹⁸.

Recomendaciones:

- **Este método es relativamente objetivo, los registros se realizan de forma rutinaria, independientemente de que se aborden estudios de adherencia, y las aplicaciones informáticas disponibles son cada vez más sofisticadas, lo que facilita la explotación de estos datos. Por ello, resulta un método francamente recomendable en su aplicación rutinaria (Nivel B).**
- **Es aconsejable su uso combinado con otros métodos ya que disponer de la medicación no implica necesariamente tomarla o hacerlo de forma adecuada (Nivel C).**

Cuestionarios

El procedimiento consiste en solicitar al paciente que conteste unas preguntas previamente definidas para, en función de sus respuestas, poder valorar el grado de adherencia. Es un sistema que requiere pocos recursos, asequible y adaptable a las características de cada centro.

Las principales limitaciones derivan justamente de esa aparente sencillez del método. La subjetividad es inherente a los propios cuestionarios y aunque se ha demostrado una correlación entre la adherencia autorreferida y la efectividad antirretroviral^{101,106,119} también se ha puesto de manifiesto su relativa baja sensibilidad, muy variable según los estudios, al compararlo con métodos más objetivos^{114,120} con una especificidad aceptable. Al parecer la correlación con sistemas electrónicos es mejor con cuestionarios que estiman la adherencia en periodos cortos (4 últimos días)¹²¹.

Por otro lado, casi puede afirmarse que hay tantos cuestionarios como estudios de investigación publicados. En la inmensa mayoría no han sido validados, lo que unido a esa notable heterogeneidad provoca que se deba ser extremadamente prudente a la hora de comparar resultados de estudios de diferentes poblaciones y con diferentes métodos. Esto ha sido claramente puesto de manifiesto al aplicar a la misma población diferentes cuestionarios, obteniendo resultados absolutamente dispares¹²². Se ha observado una mayor correlación con los resultados clínicos, si los cuestionarios procedían de fases iniciales del tratamiento, si se informaba al paciente previamente del uso confidencial de la información obtenida, y cuando se fijaba un umbral de adherencia superior al 95%¹²³.

Entre los cuestionarios validados en población española, cabe destacar el cuestionario SMAQ¹⁰⁷. Tabla 2.

Tabla 2. CUESTIONARIO ADHERENCIA SMAQ

1. Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
3. Alguna vez ¿Deja de tomar los fármacos si se siente mal?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? ²	A: ninguna B: 1 - 2 C: 3 - 5 D: 6 - 10 E: más de 10
6. Desde la última visita ¿Cuántos días completos no tomó la medicación?	Días:

1. Se considera no adherente: 1: si, 2: no, 3: si, 4:si, 5:C, D o E, 6: más de dos días. El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera no adherente.

2. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa:

- A: 95 - 100 % adhesión
- B: 85-94 %
- C: 65-84 %
- D: 30-64 %
- E: < 30 %

Sin embargo, el mismo fue validado en pacientes tratados con inhibidor de proteasa no potenciado, por lo que sería necesario adaptarlo y validarlo para las pautas que se emplean más frecuentemente en la actualidad. Otro cuestionario, validado en población española es el SERAD (Tabla 3), que permite una valoración cuantitativa y cualitativa de la adherencia⁸.

La investigación del empleo de cuestionarios en la valoración de la adherencia es un tema en continuo avance, siendo deseable que se incorporen nuevos instrumentos validados.

Recomendaciones:

- **Son métodos sencillos y económicos, especialmente útiles si el individuo se identifica como no adherente. En procesos de investigación, los cuestionarios o sus resultados deben compararse teniendo en cuenta al menos tres atributos: la adherencia valorada como variable cualitativa de conducta frente a su valoración cuantitativa, la clasificación de la adherencia como variable continua o dicotómica, y el intervalo de tiempo evaluado (Nivel A).**
- **Son recomendables, combinados con otros, siempre que se haya procedido a su validación y adaptación al ámbito concreto de aplicación (Nivel A).**

Combinaciones de métodos

En líneas generales, los cuestionarios, los recuentos de medicación y los registros de dispensación de Farmacia, proporcionan valores sobrestimados de adherencia^{114,116}. Probablemente los sistemas tipo MEMS proporcionan valores infraestimados de adherencia¹¹⁶.

Si bien se ha avanzado de forma notable en la caracterización de la especificidad y sensibilidad de los distintos métodos, en su validación y en el análisis de sus limitaciones y relaciones entre sí, continúa vigente la recomendación de combinar varios de ellos para obtener información de la situación real con la mayor exactitud posible^{1,124}.

Recomendaciones:

- **Puede considerarse un mínimo aceptable la asociación de un cuestionario validado y el registro de dispensación, obtenidos con una frecuencia trimestral (Nivel B).**
- **En un contexto de estudio clínico que pueda incluso incluir intervenciones para la mejora de la adherencia, utilizar al menos uno de los métodos más objetivos: sistema MEMS, determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos o recuento de medicamentos (Nivel C).**

5. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Las estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral se pueden resumir en tres tipos:

- Estrategias de apoyo y ayuda
- Estrategias de intervención.
- Estrategias en la pauta terapéutica.

5.1. Estrategias de apoyo y ayuda

Las estrategias deben estar dirigidas al paciente, independientemente de su nivel de adherencia, y estar centradas en la educación sanitaria, la comunicación y el apoyo psicosocial. Cada centro hospitalario debe adaptarse a su realidad asistencial según el número de pacientes que atiende, recursos de personal y servicios de apoyo.

En las estrategias de apoyo resulta fundamental la capacidad de trabajo en equipo de todos los integrantes del equipo pluridisciplinar de atención al paciente VIH: médicos, farmacéuticos, personal de enfermería y, en los centros en que sea posible, psicólogos y psiquiatras. La coordinación con la atención primaria, los servicios sociales y las organizaciones no gubernamentales debería ser un objetivo deseable en la atención global del paciente con VIH.

En caso de personas cuyo país de origen no es España se propiciará su integración en la planificación relativa al VIH mediante el desarrollo de estrategias cultural y lingüísticamente adaptadas que incluyan la educación de pares, la mediación intercultural y la traducción.

5.1.1. Prescripción y seguimiento del TAR

- **Papel del médico.**

Antes de iniciar la prescripción, el médico debería tener en cuenta unas premisas básicas: La mejor oportunidad para conseguir una terapia efectiva la constituye el primer tratamiento. Por otra parte, el inicio de la terapia antirretroviral excepcionalmente constituye una emergencia. Tan sólo en casos de profilaxis postexposición o profilaxis de transmisión vertical en el parto, el tratamiento debe iniciarse rápidamente.

En el paciente asintomático con una inmunología relativamente conservada podrá posponerse el inicio del tratamiento unos meses, durante los cuales se podrá resolver la patología concomitante si la hubiera (alcoholismo, depresión, adicción a drogas) derivando al servicio o profesional adecuado y se insistirá en la conveniencia de iniciar el tratamiento en visitas sucesivas. En el enfermo sintomático, sin embargo, la preparación del paciente deberá ser más rápida y probablemente, si éste acepta el tratamiento, el abordaje de la comorbilidad se realizará de manera simultánea al inicio del mismo.

Tomada la decisión de iniciar el tratamiento antirretroviral, la prescripción pasa por tres fases diferenciadas: informativa, consenso y compromiso y finalmente mantenimiento y soporte. Las características de las mismas se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. RECOMENDACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN

FASE	OBJETIVOS
Informativa	Identificar posibles factores de riesgo del paciente sobre la adherencia Averiguar la situación social, laboral y familiar Conocer la situación psicológica y patología concomitante (drogodependencia, alcoholismo) Explicar los objetivos, esquemas de dosificación, efectos adversos potenciales del tratamiento Ofrecer las posibles alternativas de tratamiento Resaltar la importancia de la adherencia en la eficacia del tratamiento
Consenso y compromiso	Adaptar el tratamiento a la vida cotidiana del paciente

	<p>Consensuar los medicamentos dosis y pauta con el paciente</p> <p>Posponer el tratamiento hasta conseguir el consenso y el compromiso con el mismo</p> <p>Tratar las situaciones concomitantes (depresión, ansiedad, alcoholismo, drogodependencia)</p> <p>Solicitar el compromiso del paciente en la adherencia al tratamiento.</p>
Mantenimiento y soporte	<p>Evaluar la adherencia con el tratamiento</p> <p>Conocer los problemas y ofrecer soluciones</p> <p>Atención accesible (teléfono, hospital de día, consulta externa)</p>

5.1.2. Seguimiento del TAR

- **Papel del farmacéutico**

Tras la prescripción y a través de la dispensación, el Servicio de Farmacia puede actuar sobre los pacientes y desarrollar todas las actividades englobadas dentro del concepto de Atención Farmacéutica, y a través del seguimiento farmacoterapéutico, práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM), de forma continuada, sistemática y documentada, en colaboración con el propio paciente y con el resto de profesionales sanitarios. En la tabla 5 se resumen los objetivos del proceso de Atención Farmacéutica.

Tabla 5. PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

FASE	OBJETIVOS
Presentación	<p>Presentación</p> <p>Indicar el procedimiento que deberá seguir el paciente para posteriores dispensaciones.</p>
Prospección	<p>Averiguar el nivel de conocimientos del paciente sobre su enfermedad, indicación y motivo del tratamiento, conocimiento del régimen terapéutico incluyendo el nombre de los fármacos, dosis (en unidades de medicación), frecuencia y consideraciones de administración, condiciones especiales de conservación, precauciones y efectos adversos.</p> <p>Conocer el estilo de vida del paciente, horarios y actividades cotidianas para poder, posteriormente, establecer un esquema individualizado de administración de fármacos.</p> <p>Averiguar el resto de fármacos que está tomando el paciente y detectar posibles interacciones.</p> <p>Evaluar la adherencia.</p>
Información	Transmitir al paciente los conocimientos suficientes para conseguir una

	<p>correcta utilización de los medicamentos y, por tanto, obtener el máximo beneficio optimizando así la terapia antirretroviral.</p> <p>Proporcionar información oral y escrita sobre el tratamiento y la planificación de éste según las necesidades y hábitos particulares del paciente. La información básica debe incluir el nombre del fármaco (preferentemente el comercial), dosis (expresada en forma farmacéutica), frecuencia (indicando si debe asociarse o no con las comidas), acción del medicamento, consideraciones y consejos sobre la administración, y efectos adversos más importantes o aquellos que tengan más probabilidad de aparecer.</p> <p>Resaltar la importancia de la adherencia al tratamiento.</p>
Dispensación y cita para la próxima visita	<p>Dispensación.</p> <p>Determinar la fecha de la próxima dispensación.</p> <p>Proporcionar un nombre y un número de teléfono para cualquier consulta o duda que se le plantee al paciente una vez fuera del hospital.</p>

La cantidad de cada medicamento que se dispense debe estar adaptada a las características del paciente en cuanto se refiere a adherencia; así, en pacientes con baja adherencia, la cantidad de medicación dispensada debe ser menor para facilitar el apoyo a la misma o evitar el derroche de medicación en estos pacientes que probablemente no será aprovechada. Al inicio de la terapia, este período no debería superar los 15-30 días, ya que se necesita una supervisión más estrecha. En función de la adherencia del paciente o de los problemas de cumplimiento que refiera, conjuntamente con su evolución clínica, los periodos de dispensación pueden hacerse coincidir con las visitas de control clínico para evitar desplazamientos innecesarios del paciente.

Se puede proporcionar al paciente contenedores de medicación que ayuden al paciente a identificar el medicamento, dosis y horario de la toma. Este tipo de dispositivos (diarios o semanales) es muy útil en los inicios de la terapia o en aquellas ocasiones en que un cuidador, o el propio paciente, prepara la medicación para un determinado período de tiempo que oscile entre uno o varios días.

El registro de la dispensación por el Servicio de Farmacia debe realizarse a través de sistemas informáticos que faciliten la posterior explotación de los datos, permitiendo elaborar informes indirectos de adherencia (a través del análisis de la medicación dispensada). Como se ha indicado con anterioridad, la valoración rutinaria de la adherencia durante el TAR es clave para la toma de decisiones; por ello, estos informes deben ser ofertados al médico como una herramienta diagnóstica.

- **Papel del profesional de enfermería**

El profesional de enfermería desarrolla un papel esencial, con una dedicación plena a la atención integral del paciente VIH. Es muy importante que entre el equipo asistencial y el enfermo llegue a conseguirse una relación de confianza, accesibilidad, confidencialidad y flexibilidad en todo momento.

El profesional de enfermería debe centrar su participación en el apoyo al paciente. Los puntos clave consisten en informar, enfatizando sobre las dudas surgidas en la consulta médica y utilizando el *counselling* como herramienta de trabajo, y en detectar

precozmente al posible incumplidor, planificando con el equipo asistencial las estrategias de intervención.

Asimismo, profundizará en los hábitos de vida, recursos personales y familiares del paciente, analizará sus conocimientos acerca de la enfermedad y sobre el grado de concienciación y confianza que tiene el paciente para iniciar el tratamiento. Con esta información planteará un plan de cuidados de enfermería, priorizando actividades, y comunicará al médico si pueden existir problemas de índole personal o social que recomienden retrasar el inicio del tratamiento hasta su resolución.

Una vez decidido el inicio de tratamiento, se deberán analizar cuales son las características habituales de un día cualquiera del paciente para poder "adaptar el tratamiento a la vida del enfermo, realizando una *programación de la medicación*. Es conveniente que esta programación quede reflejada esquemáticamente por escrito.

Antes de concluir la entrevista se deberá comprobar que el paciente ha entendido las explicaciones e intentar solventarle las posibles dudas. En ese momento se debería seleccionar un apoyo externo (familiar, pareja, etc.) próximo, que pueda servirle como refuerzo positivo y punto de apoyo, ofertándole un teléfono de contacto de la consulta para resolver cualquier tipo de duda y poder trasladar al facultativo aquellas situaciones que requieran una atención prioritaria.

- **Papel del psicólogo y/o del psiquiatra**

La falta de adherencia en numerosos pacientes puede atribuirse a problemas emocionales, directa o indirectamente relacionados con la enfermedad en sí misma. Al tratarse de una enfermedad asintomática durante largos periodos, algunas personas infectadas por VIH presentan una escasa percepción de su condición de enfermos y esto puede manifestarse en un cuidado insuficiente o inadecuado de su salud.

El psicólogo puede intervenir para que el paciente realice un adecuado proceso de adaptación a la enfermedad a través de las distintas situaciones que se presenten, desde el momento inicial del diagnóstico hasta el inicio del tratamiento antirretroviral, con los sucesivos cambios que vayan apareciendo. El manejo de los efectos adversos de la medicación y su repercusión en el estado emocional y calidad de vida de los pacientes, la incorporación de los hábitos de salud a la vida cotidiana, la relación con familia y entorno, entre otras, son áreas susceptibles de intervención psicológica. Una correcta adaptación a la enfermedad y una adecuada conciencia de ésta repercutirá sin duda en un mejor cuidado global de la salud, en el que se incluye de forma natural la toma de medicación. Otras áreas de intervención habituales en la práctica clínica son los cuadros de ansiedad y de depresión, comunes no sólo en el paciente recién diagnosticado sino también en aquellos que llevan largo tiempo en tratamiento y que pueden presentar un lógico cansancio y abatimiento. Frecuentemente, tras olvidos frecuentes de la medicación o cuadros reiterados de intolerancia a los fármacos subyacen estados emocionales depresivos que necesitan ser desenmascarados y abordados desde la intervención psicológica.

En cuanto al psiquiatra, su intervención será fundamental cuando se diagnostique patología psiquiátrica asociada o no a la enfermedad que requiera control farmacológico. Los pacientes psiquiátricos que no están debidamente controlados no podrán alcanzar ni mantener la necesaria adherencia al tratamiento.

El entorno familiar y social son también de suma importancia en la problemática del VIH. Una contribución positiva del entorno potenciará la adherencia. Siempre que sea

posible deberá intentarse implicar a las personas emocionalmente significativas para el paciente en el proceso de su enfermedad.

Recomendaciones:

- **Antes de comenzar el TAR se debe preparar al paciente e identificar y corregir las causas que pueden limitar la adherencia al mismo, valorando la posibilidad de retrasarlo, si la situación clínica del paciente lo permite (Nivel C).**
- **Se debe ofrecer a todo paciente que inicie o cambie el TAR un programa educativo, a cargo de profesionales sanitarios con experiencia en el manejo de pacientes con infección VIH, conocimiento exhaustivo sobre farmacoterapia del TAR y habilidades de comunicación, con objeto de que el paciente conozca, de forma completa, verbal y escrita, toda la información e instrucciones sobre los medicamentos que constituyen el TAR (Nivel C).**
- **Debe procurarse la máxima disponibilidad posible del equipo asistencial (médicos, farmacéuticos, profesionales de enfermería, psicólogos y psiquiatras) para resolver las dudas y problemas que el paciente presente a lo largo del tratamiento (Nivel C).**

5.2. Estrategias de intervención

No existe ningún método de intervención superior a otros para mejorar la adherencia del paciente a cualquier tratamiento farmacológico y parece demostrado que las intervenciones que combinan los componentes cognitivos, conductuales y afectivos son más eficaces que los centrados en uno sólo de estos aspectos¹²⁵. En la tabla 6 se resumen las causas potenciales de mala adherencia y las posibles intervenciones.

Tabla 6. CAUSAS DE INCUMPLIMIENTO Y POSIBLES ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN

	Causas potenciales de incumplimiento	Posibles intervenciones
Factores sociales, económicos, educativos	Falta de apoyo social y/o familiar. Escasos recursos. Bajo nivel educativo	Buscar alianza con familia y allegados. Conocer necesidades sociales. Reclutar organizaciones comunitarias. Educación intensiva, explicaciones claras y comprensibles y adaptadas
Factores del equipo asistencial	Falta de recursos. Atención masificada e impersonal. Ausencia de coordinación entre diferentes servicios de apoyo a la asistencia. Insuficiente formación en terapia antirretroviral. Falta de accesibilidad. Deficiente formación en relación personal sanitario-paciente.	Accesibilidad y continuidad de la asistencia. Equipo multidisciplinar. Recursos materiales y humanos suficientes y coordinados. Formación sólida en terapia antirretroviral y en atención al paciente. Plantear terapia directamente observada en determinados ámbitos asistenciales.
Factores relacionados con el tratamiento	Efectos adversos, tamaño y palatabilidad de las unidades galénicas, número de dosis diarias. Intrusividad en la vida del paciente. Falta de adaptación a las preferencias y necesidades del paciente.	Simplificar el régimen terapéutico. Individualizar tratamiento. Comorbilidad, preferencias, interacciones. Técnicas especiales para la toma de la medicación. Ayudar a desarrollar mecanismos de reacción (p.e. anticipación y manejo de efectos adversos)
Factores relacionados	No aceptación. Rechazo del diagnóstico. Rechazo del tratamiento	Analizar relación paciente – profesional sanitario y mejorar la efectividad de la relación. Negociar y consensuar el plan

con el paciente	(creencias y actitudes) Olvidos y barreras. Insuficiente comprensión de la enfermedad y su tratamiento. Insuficiente entendimiento de la relación riesgo/beneficio. Motivos de dosificación y cumplimiento. Comorbilidad psiquiátrica. Uso y abuso de drogas	terapéutico. Fomentar la percepción de indicadores de la necesidad de tratamiento. Informar sobre riesgos y beneficios del tratamiento. Asociar las tomas con actividades cotidianas. Técnicas especiales y ayudas para el cumplimiento (diarios de medicación, alarmas, teléfonos, etc). Mejorar la comunicación paciente – profesional sanitario. Información referente a la enfermedad y el tratamiento, motivo de la dosificación, riesgo del incumplimiento. Información oral y escrita. Verificar comprensión. Derivar para intervención psicológica en áreas disfuncionales o intervención psiquiátrica si se detecta patología psiquiátrica.
-----------------	---	--

Los mejores niveles de evidencia proceden de estudios aleatorizados y controlados, siendo la intervención más frecuente y sencilla la basada en la información y educación del paciente para tratar de lograr el máximo consenso y compromiso haciendo comprender al paciente el objetivo del tratamiento propuesto y los motivos e importancia de la adherencia al mismo^{94,126,127-131}. En algunos estudios aleatorizados se ha demostrado que algunas intervenciones mejoran la adherencia, pero sin lograr cambios en el control virológico¹³². Otro estudio aleatorizado observó que las llamadas telefónicas recordatorias mejoraban la adherencia sin observarse mejorías significativas ni en la adherencia ni en la evolución virológica¹³³. En un meta-análisis que evalúa las estrategias de intervención conductuales para mejorar la adherencia, en 19 estudios, en los que participaron 1839 pacientes, se observó que en los grupos de intervención mejora la adhesión con tendencia a mejorar el porcentaje de pacientes con viremia indetectable¹³⁴.

Probablemente la intervención que ha demostrado mayor eficacia ha sido el soporte a la adhesión interpersonal estructurado, en el que personal sanitario específicamente entrenado emplea estrategias individualizadas para mejorar la adherencia. En este estudio aleatorizado, que incluyó a 928 pacientes, no sólo se observó mejoría en la adhesión, sino también en la evolución inmunológica y virológica en el grupo de intervención¹³⁵.

El tratamiento directamente observado (TDO) es otra estrategia para mejorar la adherencia. Ha sido empleado con éxito en el tratamiento de la tuberculosis y se han hecho intentos de adaptarlo a las características del tratamiento antirretroviral. Diversos estudios han proporcionado resultados preliminares favorables del TDO, a corto y largo plazo, la mayoría realizados en el ámbito de programas de mantenimiento de metadona o en prisiones¹³⁶⁻¹³⁹.

Para el resto de pacientes, aún no están bien definidos los programas que mejor se adaptan al TAR, siendo necesario, además, clarificar la duración óptima del mismo, cuales son los mejores candidatos para ingresar en estos programas y si su relación coste-efectividad, es favorable.

En relación a la evaluación de intervenciones concretas para mejorar la adhesión resulta necesario considerar cuestiones metodológicas, fundamentalmente el tipo de intervención en el grupo control, debido a que las recomendaciones para mejorar este aspecto del tratamiento, forman parte en mayor o menor medida, en la práctica clínica habitual del seguimiento del paciente con infección VIH.

Recomendaciones:

- **Las estrategias de intervención individualizadas, basadas en estrategias psicoeducativas y de asesoramiento personal, con capacidad para adaptar el esquema del tratamiento antirretroviral a los hábitos de vida**

del paciente y proporcionando estrategias de resolución de problemas, han demostrado ser eficaces para incrementar la adherencia al tratamiento y mejorar la respuesta del mismo (Nivel A).

- Deben implementarse dichas estrategias en los centros sanitarios, de forma pluridisciplinar, por parte de los profesionales sanitarios con responsabilidad en la atención a pacientes con infección VIH (Nivel C).
- El tratamiento directamente observado (TDO) no puede recomendarse de forma generalizada. Sin embargo, puede tener interés y ser efectivo en pacientes con situaciones especiales (reclusos, marginación social extrema y programas de mantenimiento con metadona) (Nivel C).

5.3. Estrategias en la pauta terapéutica

Recientemente se han producido avances en la terapia antirretroviral que ha implicado la posibilidad de realizar tratamientos sencillos de alta potencia que favorecen de manera muy importante la adherencia al tratamiento. Estos avances son la coformulación de varios principios activos en una sola forma de dosificación, la disponibilidad de fármacos que pueden administrarse una vez al día y por consiguiente, la posibilidad de combinaciones en dosis única diaria (QD).

Estas pautas QD han adquirido un interés creciente. No obstante, existen algunas cuestiones que deben ser resueltas de forma concluyente: interacciones, toxicidad, efectividad, relación con la adherencia y su impacto sobre la calidad de vida. Es importante considerar que el uso de regímenes de una vez al día es una de las múltiples intervenciones posibles y su impacto depender tanto de factores individuales como de factores externos, incluido la carga de pastillas, tolerancia a los fármacos, potencia, eficacia, y existencia de resistencias.

Por otro lado, la simplificación del TAR viene definida como el cambio de un régimen con el que se ha conseguido una adecuada respuesta por otro que mantenga la misma eficacia permitiendo reducir su complejidad. Las pautas de simplificación están ampliamente revisadas en el reciente documento de consenso GESIDA/PNS sobre tratamiento antirretroviral en el adulto³.

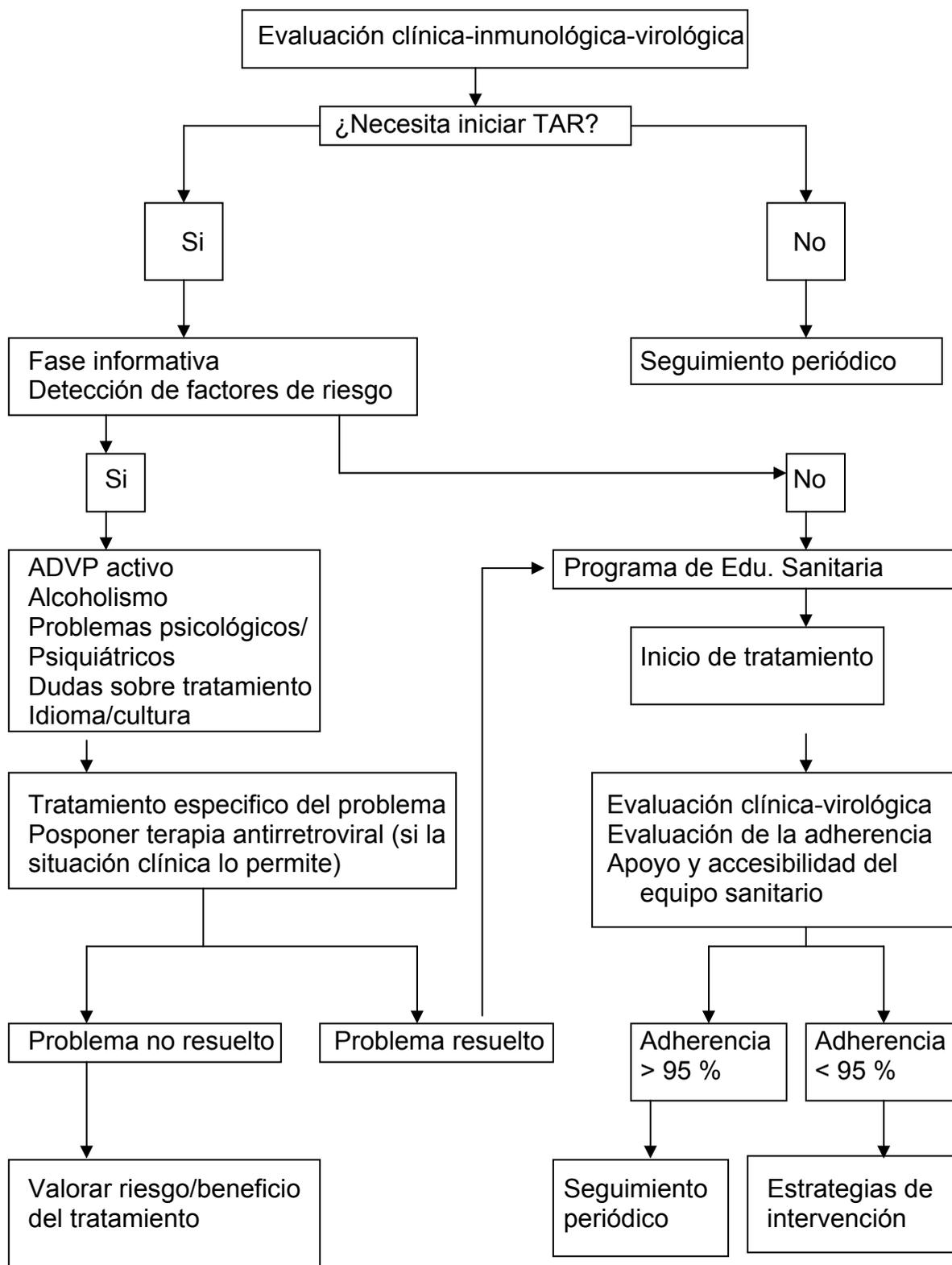
Recomendaciones:

- **El TAR debe individualizarse y adaptarse a las necesidades y preferencias de cada paciente. Son aconsejables las pautas más sencillas en cuanto a número de comprimidos y a dosis diarias (Nivel C).**
- **En pacientes con supresión virológica mantenida, alcanzada con una pauta compleja, puede considerarse simplificar el TAR a pautas que hayan demostrado igual o mejor seguridad y eficacia (Nivel A).**

6. CONCLUSIONES

La figura I esquematiza un algoritmo de decisión que trata de resumir las recomendaciones desarrolladas.

Figura I. Algoritmo de actuación en el inicio y mantenimiento del tratamiento antirretroviral



1° La adherencia al TAR tiene un papel fundamental en la decisión de iniciar el mismo y en la duración de la respuesta virológica, habiéndose demostrado que la falta de cumplimiento es la principal causa de fracaso terapéutico. La falta de adherencia se correlaciona positivamente con el aumento de los ingresos hospitalarios, la evolución a SIDA y la mortalidad del paciente con infección por el VIH, siendo además por su elevado coste, una causa de ineficiencia de los recursos públicos.

2° Los factores que han demostrado estar relacionados con la adherencia de una forma más relevante incluyen la complejidad del tratamiento, los efectos secundarios, los problemas psicológicos, la adicción activa a drogas y/o alcohol, la falta de soporte social y familiar y las actitudes y creencias del paciente acerca del tratamiento.

3° Se deben utilizar varios métodos asociados para la estimación de la adherencia. En el contexto de seguimiento rutinario de la adherencia, deben utilizarse métodos factibles, adaptados a la realidad del hospital y lo más universalmente aplicables. Puede considerarse un mínimo aceptable la asociación de un cuestionario validado y el registro de dispensación del Servicio de Farmacia.

4° Todo paciente que inicie o cambie el tipo de TAR debe realizar un programa de educación sanitaria sobre el tratamiento, a cargo de profesionales sanitarios con experiencia y conocimiento del manejo de pacientes con infección VIH. Debe procurarse la máxima disponibilidad posible del equipo asistencial (médicos, farmacéuticos y profesionales de enfermería) para resolver las dudas y problemas que el paciente presente a lo largo del tratamiento.

5° En los pacientes en los que no se alcancen niveles de adherencia o cumplimiento considerados como adecuados, se deben intentar estrategias de intervención, de forma pluridisciplinar, basadas en aspectos psicoeducativos y de asesoramiento personal, con capacidad para adaptar el esquema del tratamiento antirretroviral a los hábitos de vida del paciente y proporcionando estrategias de resolución de problemas. Si se detectan problemas psicológicos o trastornos psiquiátricos, las intervenciones no deberán ser tan sólo educacionales sino centradas en mejorar el estado emocional del paciente y deberán ser llevadas a cabo por profesionales de la salud mental (psicólogos y psiquiatras).

6° Son aconsejables pautas más sencillas en cuanto a número de comprimidos y a dosis diarias. Puede considerarse simplificar el TAR a pautas que hayan demostrado igual o mejor seguridad y eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Codina C, Knobel H, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp.*1999;23 (4):215-29.
2. Knobel H, Codina C, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18 (1):27-39.
- 3.- Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización enero 2008). www.gesida.seimc.org; www.msc.es
- 4.- Poppa A, Davidson O, Deutsch J, Godfrey D, Fisher M, Head S, Horne R, Sherr L; British HIV Association (BHIVA); British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). British HIV Association (BHIVA)/British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) guidelines on provision of adherence support to individuals receiving antiretroviral therapy (2003). *HIV Med.* 2004;5 Suppl 2:46-60.
- 5.- Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martín-Conde MT, Casado JL, Codina C, Fernández J, Galindo MJ, Ibarra O, Llinas M, Miralles C, Riera M, Fumaz CR, Segador A, Segura F, Chamorro L. Recommendations from GESIDA/SEFH/PNS to improve adherence to antiviral treatment (2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005 ;23 (4):221-31.
- 6.-Reynolds NR. Adherence to antiretroviral therapies: state of the science. *Curr HIV Res.* 2004 ;2 (3):207-14.
- 7.- DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004;42 (3):200-9.
- 8.- Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldrà A, Rovira T, Viladrich C, Bayés R, Burger DM, Negro E, Clotet B and The SERAD validation team. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: The SERAD (self-reported adherence) study. *Aids Research and human retroviruses* 2007; 23 (10):1166-75.
- 9.- Wiener L, Riekert K, Ryder C, Wood LV. Assessing medication adherence in adolescents with HIV when electronic monitoring is not feasible. *AIDS Patient Care STDS.* 2004;18 (9):527-38.
- 10.- Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38 (4):445-8.
- 11.- Giordano TP, Guzman D, Clark R, Charlebois ED, Bangsberg DR. Measuring adherence to antiretroviral therapy in a diverse population using a visual analogue scale. *HIV Clin Trials.* 2004;5 (2):74-9.
- 12.- Murphy DA, Marelich WD, Hoffman D, Steers WN. Predictors of antiretroviral adherence. *AIDS Care.* 2004;16 (4):471-84.
- 13.- Reynolds NR, Testa MA, Marc LG, Chesney MA, Neidig JL, Smith SR,

Vella S, Robbins GK; Protocol Teams of ACTG 384, ACTG 731 and A5031s. Factors influencing medication adherence beliefs and self-efficacy in persons naive to antiretroviral therapy: a multicenter, cross-sectional study. *AIDS Behav.* 2004;8 (2):141-50.

14.- Gir E, Vaichulonis CG, de Oliveira MD. Adhesion to anti-retroviral therapy by individuals with HIV/AIDS attended at an institution in the interior of Sao Paulo. *Rev Lat Am Enfermagem* 2005; 13 (5): 634-41.

15.- Bonolo PF, Cesar CC, Acurcio FA, Ceccato MG, de Padua CA, Alvares J, Campos LN, Carmo RA, Guimares MD. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS* 2005; 19 (s4): S5-S13.

16.- Portsmouth S, Osorio J, McCormick K, Gazzard B, Moyle G. Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules. *HIV Med.* 2005;6 (3):185-90.

17.- Mansoor LE, Dowse R. Medicines information and adherence in HIV/AIDS patients. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31 (1): 7-15.

18. Plan Multisectorial 2008-2012 (Infección por VIH y SIDA). Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2008.

19.- King MS, Brun SC, Kempf DJ. Relationship between Adherence and the Development of Resistance in Antiretroviral-Naive, HIV-1-Infected Patients Receiving Lopinavir/Ritonavir or Nelfinavir. *J Infect Dis.* 2005 15;191 (12):2046-52.

20.- Carballo E, Cadarso-Suarez C, Carrera I, Fraga J, de la Fuente J, Ocampo A, Ojea R, Prieto A. Assessing relationships between health-related quality of life and adherence to antiretroviral therapy. *Qual Life Res.* 2004;13 (3):587-99.

21.- Ruiz Perez I, Olry de Labry Lima A, Lopez Ruz MA, del Arco Jimenez A, Rodriguez Bano J, Causse Prados M, Pasquau Liano J, Martin Rico P, Prada Pardal JL, de la Torre Lima J, Lopez Gomez M, Marcos M, Muñoz N, Morales D, Muñoz I. Clinical status, adherence to HAART and quality of life in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (10): 581-5.

22.- Rathbun RC, Farmer KC, Stephens JR, Lockhart SM. Impact of an adherence clinic on behavioral outcomes and virologic response in treatment of HIV infection: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Clin Ther.* 2005;27 (2):199-209.

23.- Inciardi JF, Leeds AL. Assessing the utility of a community pharmacy refill record as a measure of adherence and viral load response in patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (6):790-6.

24.- French T, Weiss L, Waters M, Tesoriero J, Finkelstein R, Agins B. Correlation of a brief perceived stress measure with nonadherence to antiretroviral therapy over time. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 15;38 (5):590-7.

25.- Yun LW, Maravi M, Kobayashi JS, Barton PL, Davidson AJ. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38 (4):432-8.

- 26.- Bottonari KA, Roberts JE, Ciesla JA, Hewitt RG. Life stress and adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive individuals: a preliminary investigation. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19 (11): 719-27.
- 27.- Navarro G, Bernaus M, Segura F, Fernández L. Adherencia al tratamiento antirretroviral. Estudio de prevalencia en un hospital general. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(6):321-6.
- 28.- Phillips KD, Moneyham L, Murdaugh C, Boyd MR, Tavakoli A, Jackson K, Vyavaharkar M. Sleep disturbance and depression as barriers to adherence. *Clin Nurs Res* 2005; 14 (3): 273-93.
- 29.- Samet JH, Horton NJ, Meli S, Dukes K, Tripps T, Sullivan L, Freedberg KA. A randomized controlled trial to enhance antiretroviral therapy adherence in patients with a history of alcohol problems. *Antivir Ther.* 2005;10 (1):83-93.
- 30.-Knobel H. Are nonnucleoside analogue-based regimens better than protease inhibitorbased regimens for nonadherent HIV-infected patients? *Clin Infect Dis.* 2005; 40 (1):164-6.
- 31.-Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (7):939-41.
- 32.-Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C 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.
- 33.-Gulick RM. Adherence to antiretroviral therapy: how much is enough? *Clin Infect Dis* 2006; 43(7):942-4.
- 34.-Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J . Sociodemographic and psychologic variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13 (13):1763-9.
- 35.-Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133 (1):21-30.
- 36.-Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journout V, 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 (1):38-45.
- 37.- Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta MP, Ravasio L, De Longis, 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 (5):445-9.
- 38.- Wilson TE, Barron Y, Cohen M, Richardson J, Greenblatt R, Sacks HS, et al. Adherence to antiretroviral therapy and its association with sexual behaviour in a national sample of women with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;34 (4):529-34.
- 39.- Escobar I, Campo M, Martin J, Fernandez-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother.* 2003; 37 (6):775-81.

- 40.- Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28 (1):47–58.
- 41.- Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee SA, Detels R, Kingsley L, Jacobson LP. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26 (1):82–92.
- 42.- Glass TR, De Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H et al. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. The Swiss HIV cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41 (3):385-92
- 43.- Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, Chesney M, Child C, Wu AW. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care* 2005;17 (1):10-22.
- 44.-Carballo E, Cadarso-Suárez C, Carrera I, Fraga J, de la Fuente J, Ocampo A et al. Assessing relationships between health-related quality of life and adherence to antiretroviral therapy. *Qual Life Res* 2004;13 (3):587-99.
- 45.- Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. . Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23 (5):386–95.
- 46.- Metha S, Moore RD, Graham NM. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997;11:1665-70.
- 47.- Parruti G, Manzoli L, Marani Toro P, D'amico G, Rotolo S, Graziani V, et al. Long-Term Adherence to First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy in a Hospital-Based Cohort: Predictors and Impact on Virologic Response and Relapse. *AIDS Patient Care and STDS* 2006;20 (1):48-56
- 48.- Carrieri MP, Leport C, Protopopescu C, Cassuto JP, Bouvet E, Peyramond D et al. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy. A 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41 (4):477-85.
- 49.- Catz SL, Kelly JA, Bogart LM, Benotsch EG, McAuliffe TL . Patterns, correlates, and barriers to medication adherence among persons prescribed new treatments for HIV disease. *Health Psychol* 2000;19 (2):124–33.
- 50.- Ahdieh-Grant L, Tarwater PM, Schneider MF, Anastos K, Cohen M, Khalsa A, et al. Factors and temporal trends associated with highly active antiretroviral therapy discontinuation in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38 (4):500-3
- 51.- Cook JA, Grey D, Burke-Miller J, Cohen MH, Anastos K, Gandhi M, Richardson J, Wilson T, Young M. Effects of treated and untreated depressive symptoms on highly active antiretroviral therapy use in a US multi-site cohort of HIV-positive women. *AIDS Care* 2006;18 (2):93-100.
- 52.-Lima VD, Geller J, Bangsberg DR, Patterson TL, Daniel M, Kerr T, Montaner JS, Hogg RS. The effect of adherence on the association between depressive symptoms

and mortality among HIV-infected individuals first initiating HAART. *AIDS* 2007;21 (9):1175-83.

53.- Ammassari A, Antinori A, Aloisi MS, Trotta MP, Murri R, Bartola L et al. Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected persons. *Psychosomatics* 2004;45 (5):394-402.

54.- Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J . Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. *AIDS* 2000;14 (2):151-5.

55.- Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN , et al. The value of patient reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999;13 (9):1099-107.

56.- Aloisi MS, Arici C, Balzano R, Noto P, Piscopo R, Filice G, et al. . Behavioural correlates of adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31 Suppl 3:S145-8.

57.- Bouhnik AD, Chesney M, Carrieri P, Gallais H, Moreau J, Moatti JP, et al. . Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31 Suppl 3:S149-53.

58.- Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón MR, Mostaza-Fernández JL, Ortiz de Urbina-González JJ, Rodríguez Marín M, y col. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20 (10):491-7.

59.- Holmes WC, Bilker WB, Wang H, Chapman J, Gross R. HIV/AIDS-specific quality of life and adherence to antiretroviral therapy over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46 (3):323-7.

60.-Lazo M, Gange SJ, Wilson TE, Anastos K , Ostrow DG, Witt MD et al. Patterns and predictors of changes in adherence to highly active antiretroviral therapy: longitudinal study of men and women. *Clin Infect Dis* 2007;45 (10):1377-85.

61.- Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG Adherence Instrument. *AIDS Care* 2000;12 (3):255-66.

62 .- Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, Moore RD. Adherence to antiretroviral and *Pneumocystis* prophylaxis in HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998;18 (2):117-25.

63.- Mostashari F, Riley E, Selwyn PA, Altice SL. Acceptance and adherence with antiretroviral therapy among HIV-infected women in a correctional facility. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:341-8.

64.- Moralejo L, Ines S, Marcos M, Fuertes A, Luna G. Factors influencing adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. *Curr HIV Res* 2006;4 (2): 221-7.

65.- Murri R, Ammassari A, Gallicano K, De Luca A, Cingolani A, Jacobson D, et al. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24 (2):123-8.

- 66.- Gao X, Nau DP, Rosenbluth SA, Scott V, Woodward C. The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *AIDS Care* 2000;12 (4):387–98.
- 67.- d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS* 2000 ;14 (5):499-507.
- 68.- Mocroft A, Youle, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* 2001 ;15 (2):185-94
- 69.- Knobel H, Serrano C, Hernández P, Pavesi M, Díez A. Aceptación, cumplimiento y tolerancia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *An Med Interna (Madrid)* 1997;14 (9):445-9.
- 70.- Freeman RC, Rodríguez GM, French JF. Compliance with AZT treatment regimen of HIV seropositive injection drug users: a neglected issue. *AIDS Educ Prev* 1996;8 (1):58-71.
- 71.- Balestra P, Zaccarelli M, Tozzi V, Galgani S, Sebastiani G, Narciso P. Increasing compliance to HIV treatments in the era of protease inhibitors [resumen]. Hamburgo, 6th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection, 1997.
- 72.- Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract* 1990;40 (332):114-6.
- 73.- Trotta MP, Ammassari A, Melzi S, Zaccarelli M, Ladisa N, Sighinolfi L, et al. Treatment-related factors and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31 Suppl 3:S128-31.
- 74.- Stone VE, Hogan JW, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C, et al. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the HER study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28 (2):124–31.
- 75.- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23 (8):1296-310.
- 76.- Trotta MP, Ammassari A, Cozzi-Lepri A, Zaccarelli M, Castelli F, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy is better in patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens than in those receiving protease inhibitor-containing regimens. *AIDS.* 2003;17 (7):1099–102.
- 77.- Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (7):939-41.
- 78.- Glass TR, De Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H et al. Correlates of self-reported nonadherence to antirretroviral therapy in HIV-infected patients. The Swiss HIV cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41 (3): 385-92.
- 79.-Carrieri MP, Leport C, Protopopescu C, Cassuto JP, Bouvet E, Peyramond D et al. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy. A 5-year

follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41 (4):477-85.

80.- Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med* 2007; 146 (8):564-73

81.- Parienti JJ, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouzé B et al. Predictors of virologic failure and resistance in HIV-1 infected patients treated with nevirapine or efavirenz-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (9): 1311-6.

82 .- Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks S. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4 (2):65-72.

83.- Grimes RM, Lal L, Lewis ST. Frequency and medical history items, drug interactions, and lifestyle characteristics that may interfere with antiretroviral medications. *HIV Clin Trials* 2002;3 (2):161-7.

84.- Nieuwkerk PT, Sprangers MAG, Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, Danner SA, et al. Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med* 2001;161:1962-8.

85.- Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG, Hogg RS. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:211-7.

86.- Holzemer WL, Corless IB, Nokes KM, Turner JG, Brown MA, Powell-Cope GM, et al. Predictors of self-reported adherence in persons living with HIV disease. *AIDS Patient Care STDS* 1999;13 (3):185-97.

87.-Martín M, del Cacho E, López E, Codina C, Tuset M, Lazzari E et al. Reacciones adversas del tratamiento antiretroviral: relación entre los síntomas percibidos y el cumplimiento terapéutico. *Med Clin (Barc)* 2007;129 (4):127-33

88.- Duran S, Savès M, Spire B, Cilleton V, Sobel A, Carrieri P, et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS* 2001;15 (8):2441-4.

89.- Södergard B, Halvarsson M, Tully MP, Mindouri S, Nordström M, Lindbäck S et al. Adherence to treatment in Swedish HIV-infected patients. *J Clin Pharm Ther* 2006;31 (6):605-16.

90.- Altice FL, Friedland GH. The era of adherence to HIV therapy. *Ann Intern Med* 1998;129 (6):503-5.

91.- Schneider J, Kaplan SH, Greenfield S, Li W, Wilson IB. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2004;19 (11):1096-103.

92.- Ickovics JR, Meade CS. Adherence to antiretroviral therapy among patients with HIV: a critical link between behavioural and biomedical sciences. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:S98-S102.

- 93.- Knobel H. Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antirretroviral en la actualidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (10):481-3.
- 94.- Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M, et al. Prospective randomised two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25 (3):221-8.
- 95.- Nieuwkerk P, Burge D, Hugen R, Aarnoutse R, Van Heeswijk A, Veldkamp R, et al. Patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-infection in a nation wide cohort study in the Netherlands. Durban. 2000. XIII International AIDS Conference (Abstract MoPpD1055).
- 96.- Duran S, Solas C, Spire B, Carrieri MP, Fuzibet JG, Costagliola D, et al. "Do HIV-infected injecting drugs users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy?". A comparison between patient's self-reports and serum protease inhibitors concentrations in the French Manif 2000 cohort study. *AIDS* 2001;15 (8):1075-7.
- 97.- Riera M, De la Fuente L, Castayer B, Puigventòs F, Villalonga C, Ribas MA, et al. Adherencia a los fármacos antirretrovirales medida por la concentración de fármacos y el recuento de comprimidos. Variables relacionadas con una mala adherencia. *Med Clin (Barc)* 2002; 119 (8):286-92.
- 98.- Alcoba M, Cuevas MJ, Perez-Simon MR, Mostaza JL, Ortega L, Ortiz de Urbina J, et al. HAART. Adherence Working Group for the Province of Leon, Spain. Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir: role of the determination of plasma levels of indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33 (2):253-8.
- 99.- Pérez-Simón MR, Cuevas MJ, Ortega L, Carro JA, Mostaza JL, Martín V. Valoración de la adherencia al tratamiento antirretroviral: papel de la determinación de la concentración plasmática de los fármacos no análogos de nucleósidos. *Med Clin (Barc)* 2003; 120 (18):701-3.
- 100.- E. Quirós- Roldan et al. Adherence and plasma drug concentrations are predictors of confirmed virologic response after 24-week salvage highly active antiretroviral therapy. *AIDS Patient CARE and STDS* 2007;21 (2):92-9.
- 101.- Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M, et al. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. *Clin Infect Dis* 2001;33 (3):386-92.
- 102.- Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Décosterd LA, Fellay J, Telenti A, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73 (1):20-30.
- 103.- Murri R, Antinori A, Ammassari A, Nappa S, Orofino G, Abrescia N, et al. AdCoNA Study Group. Physician estimates of adherence and the patient-physician relationship as a setting to improve adherence to Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2002.31 Suppl 3:S158-62
- 104.- Bangsberg DR, Hecht FM, Clague H, Charlebois ED, Ciccarone D, Chesney M, et al. Provider assessment of Adherence to HIV Antiretroviral therapy. *J Acquir Def Syndr* 2001;26 (5):435-42

- 105.- Miller LG, Liu H, Hays RD, Golin CE, Beck CK, Asch SM, et al. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *J Gen Intern Med* 2002;17 (1):1-11.
- 106.- Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, Vlahov D, Rich JD, Schuman P, et al. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS* 2002;16 (16):2175-82.
- 107.- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16 (4):605-13.
- 108.- Mathews WC, Mar-Tang M, Ballard C, Colwell B, Abulhosn K, Noonan C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of early adherence after starting or changing antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2002;16 (4):157-72.
- 109.- Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, et al.. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis* 2001 Oct 15;33 (8):1417-23.
- 110.- Huguenot P, Langebeek N, Burger DM, Zomer B, Van Leusen R, Schuurman R, et al. Assessment of Adherence to HIV Protease Inhibitors: Comparison and Combination of Various Methods, Including MEMS (Electronic Monitoring), Patient and Nurse Report, and Therapeutic Drug Monitoring. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30 (3):324-34.
- 111.- Wendel CS, Mohler MJ, Kroesen K, Ampel NM, Gifford AL, Coons SJ. Barriers to use of electronic adherence monitoring in an HIV clinic. *Ann Pharmacother* 2001;35 (9):1010-5.
- 112.- García B. Medición de la adherencia al tratamiento antiretroviral. En: Codina C, Delgado O. Jornadas de adherencia de los pacientes con VIH al tratamiento antirretroviral. Ed. SEFH-GlaxoSmithKline (2001).
- 113.- Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001; 134 (10):968-77.
- 114.- Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (10):484-90.
- 115.- Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials. *HIV Clin Trials* 2000;1 (1):36-46.
- 116.- Puigventos F, Riera M, Delibes C, Peñaranda M, De la Fuente L, Boronat A. Estudios de adherencia a los fármacos antirretrovirales. Una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2002;119 (4):130-7.
- 117.- Hogg RS, Heath K, Bansberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS* 2002;16 (7):1051-8.

- 118.- Gross R, Yip B, Lo Re V 3rd, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis* 2006;194 (8):1108-14.
- 119.- Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 2002;15;185 Suppl 2:S143-51.
- 120.- Martín J, Escobar I, Rubio R, Sabugal G, Cascón J, Pulido F. Study of validity of a questionnaire to assess the adherence to therapy in patients infected by HIV. *HIV Clinical Trials* 2001;2 (1):31-7.
- 121.- Levine AJ, Hinkin CH, Marion S, Keuning A, Castellon SA, Lam MM, et al. *Health Psychol*. Adherence to antiretroviral medications in HIV: differences in data collected via self-report and electronic monitoring. 2006;25 (3):329-35.
- 122.- Gao X, Nau DP. Congruence of three self-report measures of medications adherence among HIV patients. *Ann Pharmacother* 2000; 34 (10):1117-22
- 123.- Nieuwkerk P, Oort F. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 ;38 (4):445-8.
- 124.- Cuevas González MJ, Ortega-Valín L, Pérez-Simón MD, Mostaza Fernández JL, Alcoba Leza M, Martín -Sánchez V-A Prospective Study of Adherence and Virologic Failure in HIV-Infected Patients: Role of a Single Determination of Plasma Levels of Antiretroviral Medications.-*J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)*. 2007; 6 (4):245-50
- 125.- Roter D, Hall J, Merisca M, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance. A meta-analysis. *Med Care* 1998;36:1138-61.
- 126.- Knobel H, Carmona A, López J, Gimeno JL, Saballs P, González A, et al. Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad: impacto de una intervención de asesoramiento individualizado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17 (2):78-81.
- 127.- Carmona A, Knobel H, Casado JL. Improvement of adherence in severe non-adherent patients after the intervention of a treatment adherence counsellor. Barcelona, 2002. XIV International AIDS Conference (Abstract ThPeF8200).
- 128.- Safren SA, Otto MW, Worth JL, Salomon E, Johnson W, Mayer K. Two strategies to increase adherence to HIV medication: life-steps and medication monitoring. *Behav Res Ther* 2001;39 (10):1151-62.
- 129.- Martín J, Sabugal GM, Rubio R, Sainz-Maza M, Blanco JM, Alonso JL. Outcomes of a health education intervention in a sample of patients infected by HIV, most of them injection drug users: possibilities and limitations. *AIDS Care* 2001;13 (4):467-73.
- 130.- Spire B, Duran S, Sounville M, Leport C, Raffi F, Moatti JP . Adherence to HAART in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med* 2002;54 (10):1481-96.
- 131.- Bruin M, Hospers HJ, van den Borne HW, Kok G, Prins JM. Theory- and evidence-based intervention to improve adherence to antiretroviral therapy among HIV-

infected patients in the Netherlands: a pilot study. *AIDS patient Care and STDS* 2005;19 (6):384-94.

132.- Collier AC, Ribaud H, Mukherjee AL, Feinberg J, Fischl MA, Chesney M. A randomized study of serial telephone call support to increase adherence and thereby improve virologic outcome in persons initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;192 (8):1398-406.

133.-Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, Marks G, Crepaz N. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. A meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1: S23-35.

134.- Mannheimer SB, Morse E, Matts JP, Andrews L, Child C, Schmetter B, Friedland GH. Sustained benefit from a long-term antiretroviral adherence intervention. Results of a large randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43 Suppl 1: S41-7.

135.- Conway B, Prasad J, Reynolds R, Farley J, Jones M, Jutha S, et al. Directly observed therapy for the management of HIV-infected patients in a methadone program. *Clin Infect Dis* 2004;38 Suppl 5:S402-8.

136.- Macalino GE, Mitty JA, Bazerman LB, Singh K, McKenzie M, Flanigan T. Modified directly observed therapy for the treatment of HIV-seropositive substance users: lessons learned from a pilot study. *Clin Infect Dis* 2004;38 Suppl 5:S393-7.

137.- Mitty JA, Stone VE, Sands M, Macalino G, Flanigan T. Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: a work in progress. *Clin Infect Dis* 2002;34 (7):984-90.

138.- Altice FL, Maru DS, Bruce RD, Springer SA, Friedland GH. Superiority of Directly Administered Antiretroviral Therapy over Self-Administered Therapy among HIV-Infected Drug Users: A Prospective, Randomized, Controlled Trial *Clin Infect Dis* 2007; 45 (6):770-8.

139.- Pulido F, Ribera E, Moreno S, Muñoz A et al. Once-daily antiretroviral therapy Spanish Consensus Statement. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56 (5):808-18.

