

# Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004

Hernando Knobel<sup>a</sup>, Ismael Escobar<sup>b</sup>, Rosa Polo<sup>c</sup>, Luis Ortega<sup>d</sup>, M.<sup>a</sup> Teresa Martín-Conde<sup>e</sup>, José Luis Casado<sup>f</sup>, Carlos Codina<sup>e</sup>, Josefina Fernández<sup>g</sup>, M.<sup>a</sup> José Galindo<sup>h</sup>, Olatz Ibarra<sup>i</sup>, Monserrat Llinas<sup>j</sup>, Celia Miralles<sup>k</sup>, Melcior Riera<sup>l</sup>, Carmina R. Fumaz<sup>m</sup>, Aurea Segador<sup>n</sup>, Ferran Segura<sup>o</sup> y Lourdes Chamorro<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio Medicina Interna. Hospital del Mar. Barcelona. <sup>b</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>c</sup>Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Madrid. <sup>d</sup>Servicio de Farmacia. Hospital de León. <sup>e</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona. <sup>f</sup>Servicio Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>g</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. <sup>h</sup>Unidad Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario. Valencia. <sup>i</sup>Servicio de Farmacia. Hospital de Galdácano. Bilbao. <sup>j</sup>Servicio Enfermedades Infecciosas. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>k</sup>Unidad de Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Xeral-Cies. Vigo. <sup>l</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. <sup>m</sup>Fundación Lluita contra la SIDA. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. <sup>n</sup>Unidad Enfermedades Infecciosas. Hospital Reina Sofía. Córdoba. <sup>o</sup>Unidad VIH-SIDA Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell.

**El cumplimiento incorrecto del tratamiento antirretroviral (TAR) constituye el factor principal de fracaso terapéutico. Los factores que han demostrado estar relacionados con la adherencia de 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 sociofamiliar y las actitudes y creencias del paciente acerca del tratamiento. La monitorización del cumplimiento debe formar parte de la atención habitual del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 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. 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 por VIH. Debe procurarse la máxima disponibilidad del equipo asistencial (médicos, farmacéuticos y profesionales de enfermería) para resolver las dudas y problemas que se presenten a lo largo del tratamiento. En los pacientes en los que no se alcancen niveles de cumplimiento adecuados, se deben intentar estrategias**

**de intervención, basadas en aspectos psicoeducativos y de asesoramiento personal, con capacidad para adaptar el esquema del TAR a los hábitos de vida del paciente y proporcionando estrategias de resolución de problemas. En determinadas situaciones será necesario resolver la comorbilidad, por lo tanto el enfoque debe ser pluridisciplinar. Son aconsejables pautas más sencillas en cuanto a número de comprimidos y a dosis diarias.**

**Palabras clave:** Adherencia. Cumplimiento. Tratamiento antirretroviral.

Recommendations from GESIDA/SEFH/PNS to improve adherence to antiviral treatment (2004)

Since the early days of antiretroviral therapy, adherence has emerged as the milestone of success; in fact, it is the most potent predictor of effectiveness. The main factors related to adherence include the complexity of the therapeutic regimen, adverse effects, psychological problems, alcoholism and active addiction to drugs, lack of social and family support and the patient's beliefs and attitudes about the treatment. Adherence monitoring should be part of the HIV patient's regular care, and should be done with feasible, easily applied methods adapted to the different clinical settings. The minimally acceptable measures should include use of a validated questionnaire, together with data from the Pharmacy Department's drug dispensation registry. All patients that begin HAART or undergo a change of treatment should participate in a treatment education program imparted by health professionals with knowledge and experience in the management of patients with HIV infection. The health team (doctors, pharmacists and nursing professionals) should offer maximum availability

Correspondencia: Dr. I. Escobar.  
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Ctra. de Andalucía, km. 5,400. 28026 Madrid. España.  
Correo electrónico: simonescobar@vodafone.es

Dr. H. Knobel.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar.  
Pº Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona. España.  
Correo electrónico: HKnobel@imas.imim.es

Dra. R. Polo.  
Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida.  
Bravo Murillo, 4. 28015 Madrid. España.  
Correo electrónico: rosapolo@hotmail.com

Manuscrito recibido el 3-12-2004; aceptado el 13-12-2004.

**to solve the doubts and problems that may occur during treatment.**

**When sub-optimal adherence is detected, intervention strategies based on psychological therapy, educational efforts and personal advice should be attempted, in order to adapt the treatment scheme to the patient's habits and provide solutions to the problem of non-compliance. In certain situations, co-morbid conditions will also require attention. Treatment adherence, being a multidimensional problem, needs a multidisciplinary team approach. The choice of therapy, only one aspect of the multidimensional problem of adherence, must be a careful and individualized decision; however, simpler regimens with regard to the number of pills and daily dose are desirable.**

**Key words:** Adherence. Compliance. Antiretroviral Therapy.

## 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<sup>1,2</sup>.

En el momento actual, existen varios motivos para efectuar una revisión y actualización de dicho documento de consenso, basados, en la mayoría de los casos, en las actuales recomendaciones respecto al TAR<sup>3</sup>; fundamentalmente, la disponibilidad de nuevos fármacos y nuevas combinaciones, y la confirmación del papel primordial que desempeña el cumplimiento del TAR en la respuesta antiviral y en variables clínicas como el desarrollo de sida y la mortalidad. Por otra parte, se han producido importantes avances en cuanto a evaluación de la adherencia e intervenciones para mejorar el cumplimiento terapéutico.

Asimismo, otro aspecto relevante es la eficiencia (relación coste/efectividad) de la terapia antirretroviral. Actualmente, y según los datos del Plan Multisectorial 2001-2005 del Ministerio de Sanidad y Consumo<sup>4</sup>, existen en España entre 110.000 y 150.000 personas vivas que padecen la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque probablemente más de la cuarta parte de ellas todavía no ha sido diagnosticada. Los recursos necesarios para tratar a cada paciente vivo con TAR durante un año alcanzan un valor entre 9.500 y 10.000 €. Los estudios realizados en España muestran que entre el 20 y el 50% de pacientes con TAR activo presentan una adherencia inadecuada al mismo<sup>5-8</sup>. 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.

El presente documento ha permitido revisar y emitir unas recomendaciones consensuadas para la mejora del cumplimiento del TAR y tiene como principal objetivo unificar los criterios y ayudar a todos los profesionales sani-

tarios 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.

## Definición de adherencia

Aunque no existe una definición universalmente aceptada, se propone la siguiente para los pacientes con infección por el 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 sólo 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 el 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.

## Factores que influyen en la adherencia

En los últimos años se han publicado múltiples trabajos que estudian las variables predictoras de la adherencia. 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 se pueden clasificar en cuatro grandes grupos: los relacionados con el individuo, con la enfermedad, con el régimen terapéutico y con el equipo asistencial y el sistema sanitario. En la tabla 1 se resumen los diferentes factores implicados en la adherencia al TAR.

### Factores relacionados con el individuo

En general, las características sociodemográficas no son buenos predictores del nivel de adherencia de un individuo. Sin embargo, algunos estudios han relacionado la adherencia con la edad<sup>9-13</sup>, el sexo<sup>5</sup>, la raza<sup>14,15</sup>, el nivel cultural<sup>5,9,10,15</sup> y la situación económica<sup>10,14</sup>.

Otras características como disponer de domicilio fijo y soporte social se han relacionado claramente con una mejor adherencia<sup>5,9,11,16,17</sup>.

TABLA 1. Factores relacionados con la adherencia incorrecta al tratamiento antirretroviral

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

\*Características que de forma más contundente se han relacionado con dificultad para una adhesión correcta.

Los factores de carácter psicológico tienen un papel clave en el cumplimiento. La ansiedad, la depresión y el estrés dificultan la consecución de una adherencia adecuada<sup>9,10,14,15,18</sup>. Dada la elevada prevalencia de estas enfermedades en los pacientes con infección por el VIH es necesario considerar la intervención psicológica y psiquiátrica como parte importante de la asistencia habitual.

La adicción activa a drogas y/o alcohol<sup>9,11,13,16,18-23</sup> también se ha identificado como factor de riesgo relacionado con el mal cumplimiento.

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<sup>12,15-17,24-26</sup>. La capacidad del paciente para entender la relación entre adherencia y resistencia a la medicación también ha mostrado predecir una mejor adherencia<sup>23</sup>.

### Enfermedad

La infección por el 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 infectados por el 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<sup>11,13,15,18,27</sup>. Sin embargo, según los datos obtenidos por Gao et al<sup>28</sup>, 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.

Las percepciones del personal sanitario y de los pacientes ante una enfermedad en la que los conocimientos están en permanente cambio son importantes. Así, en los años 1990, al inicio de la monoterapia con zidovudina (AZT), las expectativas de los pacientes eran altas y la mayoría de estudios reflejaban un grado de adherencia de alrededor del 60-80%<sup>29,30</sup>. Pasados 2 o 3 años, el grado de aceptación y de adherencia bajó de forma considerable al 40 al 60% debido, en parte, a los continuos fracasos del TAR, con lo que las expectativas bajaron de manera considerable<sup>31,32</sup>. Pero a partir de 1996, cuando aparecen los inhibidores de la proteasa (IP) y se inician los tratamientos con terapia combinada, los resultados se tornan optimistas y espe-

ranzadores, las expectativas mejoran y el grado de confianza, aceptación y adherencia vuelve a recuperarse lentamente<sup>33</sup>. Por este motivo, algunos pacientes que no eran cumplidores con la monoterapia pueden ser buenos cumplidores con las nuevas terapias más complejas.

### Régimen terapéutico

En numerosos estudios se ha demostrado que la adherencia al TAR disminuye cuando aumenta la complejidad de éste<sup>9-11,34-36</sup>.

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 incorrecto<sup>37</sup>.

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 muy condicionada por la presencia o ausencia de alimentos en el momento de la toma. El estudio realizado por Nieuwkerk et al<sup>38</sup> mostró que el porcentaje de pacientes no adherentes aumenta de forma considerable cuando en la definición de adherencia también se tienen en cuenta las consideraciones dietéticas.

La aparición de efectos adversos<sup>11,12,14,16,18,19,27,35,39,40</sup> 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 APROCO<sup>11</sup> los pacientes que refirieron un mayor número de síntomas durante los primeros meses de inicio del tratamiento con IP 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 TAR. 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<sup>12,41</sup>. Con el agravante de que una mejor adherencia al TAR se asocia con un mayor riesgo de lipodistrofia.

### Equipo asistencial y sistema sanitario

La relación que se establece entre el equipo asistencial y el paciente es de suma importancia<sup>28</sup>. 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 realista y la toma de decisiones conjuntas en un marco de confianza mutuo<sup>17,42</sup>.

Otros factores relacionados con el sistema sanitario como la accesibilidad al centro, disponibilidad de transporte y de guarderías y conveniencia con los horarios también pueden influir en la adherencia<sup>43</sup>.

**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*).

### Métodos para valorar la adherencia

El método ideal de evaluación de la adherencia debería ser altamente sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, fiable, reproducible, aplicable en diferentes situaciones, además de ser rápido y económico<sup>44</sup>.

Los métodos para la valoración de la adherencia se clasifican en directos e indirectos.

#### Métodos directos

##### *Concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales*

Aunque se considera el método más objetivo, presenta muchas e importantes limitaciones. Si bien se han observado unos niveles de fármaco inferiores en los pacientes no adherentes y una buena correlación entre las concentraciones y los cuestionarios<sup>45,46</sup>, se han encontrado concentraciones plasmáticas consideradas adecuadas en un porcentaje importante del paciente con una baja adherencia autorreferida<sup>27,47</sup>. En algunos estudios, considerando exclusivamente este método como criterio de adherencia, no se han encontrado diferencias significativas respecto al control virológico<sup>48-50</sup> y en otros se ha encontrado una aceptable sensibilidad pero una baja especificidad para identificar la respuesta virológica<sup>51</sup>.

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 investigación<sup>52</sup>.

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.

##### *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.

**RECOMENDACIONES.** Los métodos directos suelen adolecer de baja especificidad, por lo que no deben utilizarse individualmente (*nivel B*). Su utilización sólo se debe considerar 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*).

#### 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 sobrestiman notablemente la adherencia de los pacientes cuando ésta se compara con otros métodos<sup>53-55</sup>.

El principal problema derivado de esta sobrestimación 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 sobrestimación, 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<sup>9,56</sup>. De esta forma, han servido como referencia en algunas publicaciones para establecer la validez de otros métodos<sup>6,57-60</sup>.

No obstante, la utilidad de los MEMS se ha cuestionado, y no sólo 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 dispositivo<sup>61</sup>. 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 considerados 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 debe 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:

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

Se ha utilizado con éxito en otras enfermedades 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 sistemática<sup>62</sup>. 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 sobrestimación de la adherencia cuando se ha comparado con el sistema MEMS<sup>63</sup> o incluso combinándolo con los registros del servicio de farmacia<sup>64</sup>, es un método que por sus características se ha usado frecuentemente como patrón<sup>65,66</sup>.

**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<sup>50,67</sup> y aceptable especificidad y sensibilidad<sup>68,69</sup>. 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.

**RECOMENDACIONES.** Este método es relativamente objetivo, los registros se realizan de forma rutinaria, con independencia 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<sup>6,51,70</sup> también se ha puesto de manifiesto su relativa baja sensibilidad, muy variable según los estudios, al compararlo con métodos más objetivos<sup>64,71</sup> y una especificidad aceptable.

Por otro lado, casi puede afirmarse que hay tantos cuestionarios como estudios de investigación publicados. En la inmensa mayoría no han sido validados, lo cual, 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 dispares<sup>72</sup>.

Entre los cuestionarios validados en población española, cabe destacar el cuestionario SMAQ<sup>6</sup> (tabla 2). 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

TABLA 2. Cuestionario adherencia SMAQ

1. ¿Alguna vez olvida tomar la medicación?  
 Sí  No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?  
 Sí  No
3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?  
 Sí  No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?  
 Sí  No
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?  
 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: sí, 2: no, 3: sí, 4: sí, 5: C, D o E, 6: más de 2 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%.

TABLA 3. 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 Consensuar los medicamentos dosis y pauta con el paciente Posponer el tratamiento hasta conseguir el consenso y el compromiso con el mismo Tratar las situaciones concomitantes (depresión, ansiedad, alcoholismo, drogodependencia) Solicitar el compromiso del paciente en la adherencia al tratamiento
Mantenimiento y soporte	Evaluar la adherencia con el tratamiento Conocer los problemas y ofrecer soluciones Atención accesible (teléfono, hospital de día, consulta externa)

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<sup>64,66</sup>. Probablemente los sistemas tipo MEMS proporcionan valores infraestimados de adherencia<sup>66</sup>.

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 estando vigente la recomendación de combinar varios de ellos para obtener información de la situación real con la mayor exactitud posible<sup>1</sup>.

**RECOMENDACIONES.** Pudiera considerarse un mínimo aceptable la asociación de un cuestionario validado y el registro de dispensación, obtenidos con una frecuencia trimestral (*nivel C*).

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*).

## Estrategias para mejorar la adherencia al TAR

Las estrategias para mejorar la adherencia al TAR se pueden resumir en tres tipos: de apoyo y ayuda, de intervención y en la pauta terapéutica.

### 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, los recursos de personal y los 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 con 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.

### Prescripción del TAR

Tomada la decisión de iniciar el TAR, la prescripción pasa por tres fases diferenciadas: informativa, consenso y compromiso y, finalmente, mantenimiento y soporte. Las características de éstas se resumen en la tabla 3.

### 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 4 se resumen los objetivos del proceso de atención farmacéutica.

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 períodos 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) son muy útiles en los inicios de la

terapia o en aquellas ocasiones en las 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 infectado por el 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 cuáles 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 solventar 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 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 períodos, algunas personas infectadas por el 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 ayudando al paciente a realizar un adecuado ajuste al proceso de enfermedad,

TABLA 4. Programa de atención farmacéutica

Fase	Objetivos
Presentación	Presentación Indicar el procedimiento que deberá seguir el paciente para posteriores dispensaciones
Prospección	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 Conocer el estilo de vida del paciente, horarios y actividades cotidianas para poder, posteriormente, establecer un esquema individualizado de administración de fármacos Averiguar el resto de fármacos que está tomando el paciente y detectar posibles interacciones Evaluar la adherencia
Información	Transmitir al paciente los conocimientos suficientes para conseguir una correcta utilización de los medicamentos y, por tanto, obtener el máximo beneficio optimizando así la terapia antirretroviral 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 Resaltar la importancia de la adherencia al tratamiento
Dispensación y cita para la próxima visita	Dispensación Determinar la fecha de la próxima dispensación Proporcionar un nombre y un número de teléfono para cualquier consulta o duda que se le plantee al paciente una vez fuera del hospital

asegurando así una correcta adherencia al tratamiento. Otras áreas de intervención son los cuadros de ansiedad y 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. Destacar también finalmente que la intervención psicológica resulta de gran utilidad en el manejo y adaptación a efectos adversos asociados al uso de los antirretrovirales que pueden disminuir la calidad de vida del paciente, convirtiéndose entonces en un obstáculo para el seguimiento de la medicación.

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 es también de suma importancia en la problemática del VIH. Una contribución posi-

TABLA 5. 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 TAR 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. ej., anticipación y manejo de efectos adversos)
Factores relacionados con el paciente	No aceptación. Rechazo del diagnóstico. Rechazo del tratamiento (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	Analizar relación paciente-profesional sanitario y mejorar la efectividad de la relación. Negociar y consensuar el plan 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

TAR: tratamiento antirretroviral.

tiva 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 por el 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*).

### Estrategias de intervención

No existe ningún método de intervención mejor que otros para mejorar la adherencia del paciente a cualquier tratamiento farmacológico y parece demostrado que las in-

tervenciones que combinan los componentes cognitivos, conductuales y afectivos son más eficaces que los centrados en uno sólo de estos aspectos<sup>73</sup>. En la tabla 5 se resumen las causas potenciales de mala adherencia y las posibles intervenciones.

Los mejores niveles de evidencia proceden de estudios aleatorizados y controlados. La intervención más frecuente y sencilla es 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<sup>8,45,74-78</sup>.

El tratamiento directamente observado (TDO) es otra estrategia para mejorar la adherencia. Se ha empleado con éxito en el tratamiento de la tuberculosis y se han hecho intentos de adaptarlo a las características del TAR. Diversos estudios han proporcionado resultados preliminares favorables del TDO, a corto y largo plazo<sup>79-81</sup>, pero aún no están bien definidos los programas que mejor se adaptan al TAR, siendo necesario, además, clarificar la duración óptima del mismo, cuáles son los mejores candidatos para ingresar en estos programas y si su relación coste-efectividad es favorable.

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



ciente 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 por el VIH (*nivel C*).

El TDO no puede recomendarse de forma generalizada. Sin embargo, puede tener interés y ser efectivo en pacientes en situaciones especiales (reclusos, marginación social extrema y programas de mantenimiento con metadona) (*nivel C*).

### Estrategias en la pauta terapéutica

Recientemente se han producido avances en la terapia antirretroviral que han 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 creciente interés. 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.

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/Plan Nacional sobre el Sida sobre TAR en el adulto<sup>3</sup>.

**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*).

### Conclusiones

En la figura 1 se esquematiza un algoritmo de decisión que trata de resumir las recomendaciones desarrolladas:

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

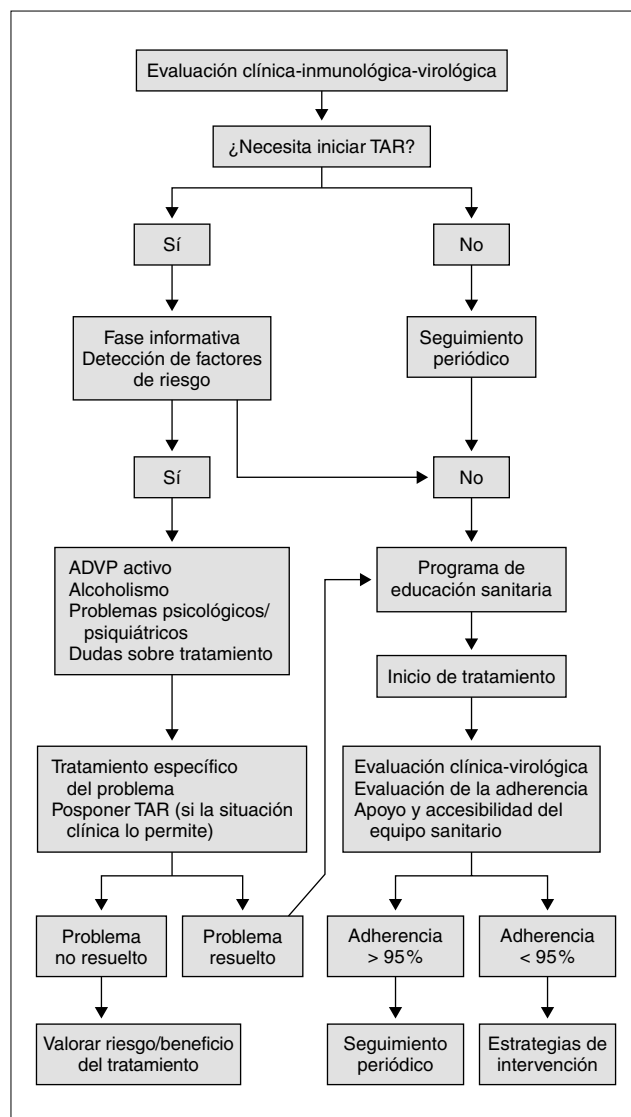


Figura 1. Algoritmo de actuación en el inicio y mantenimiento del tratamiento antirretroviral (TAR). ADVP: adicto a drogas por vía parenteral.

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 por el 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 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 TAR 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 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.

### Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los miembros del Consejo Asesor de la Secretaría Plan Nacional sobre el Sida, a CESIDA (Coordinadora estatal de Sida) y al FEAT (Foro Español de Activistas en Tratamiento) por los comentarios efectuados durante el tiempo que ha estado en la página web de GESIDA. Algunos de ellos se han tenido en cuenta para la redacción final del documento.

### Bibliografía

- 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;23:215-29.
- 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000;18:27-39.
- Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:564-642.
- Plan Multisectorial 2001-2005 (Infección por VIH y SIDA). Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Ministerio de Sanidad y Consumo. España, julio 2001. ([www.msc.es/profesional/preProsalud/sida/planesEstrategicos](http://www.msc.es/profesional/preProsalud/sida/planesEstrategicos))
- Escobar I, Campo M, Martín J, Fernández-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother*. 2003;37:775-81.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González 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;16:605-13.
- Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón MR, Mostaza-Fernández JL, Ortiz de Urbina-González JJ, Rodríguez Marín M, et al. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:491-7.
- Codina C, Tuset M, Delgado O, García B (Grupo VIH-SEFH). Evaluation of a pharmaceutical care program to improve the adherence to antiretroviral therapy. Barcelona, 2002. XIV International AIDS Conference (Abstract MoPeB3291).
- Gordillo V, Del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychologic variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13:1763-9.
- 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;133:21-30.
- 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;2:38-45.
- 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;28:445-9.
- Wilson TE, Barron Y, Cohen M, Richardson J, Greenblatt R, Sacks HS, et al. Adherence to antiretroviral therapy and its association with sexual behavior in a national sample of women with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2002;34:529-34.
- Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28:47-58.
- 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;26:82-92.
- 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;23:386-95.
- Metha S, Moore RD, Graham NM. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*. 1997;11:1665-70.
- 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;19:124-33.
- 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;14:151-5.
- 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;13:1099-107.
- Aloisi MS, Arici C, Balzano R, Noto P, Piscopo R, Filice G, et al. Behavioral correlates of adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:S145-8.
- 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:S149-53.
- Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón MR, Mostaza-Fernández JL, Ortiz de Urbina-González JJ, Rodríguez Marín M, et al. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:491-7.
- 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;12:255-66.
- Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, Moore RD. Adherence to antiretroviral and *Pneumocystis* prophylaxis in HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1998;18:117-25.
- 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 Retroviro*. 1998;18:341-8.
- 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;24:123-8.
- 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;12:387-98.
- Samet JH, Libman H, Steger KA, Dhawan RK, Chen J, Sheitz AH, et al. Compliance with zidovudine therapy in patients infected with human immunodeficiency virus type 1: a cross-sectional study in a municipal hospital clinic. *Am J Med*. 1992;92:495-502.
- Catt S, Stygall J, Catalán J. Acceptance of zidovudine (AZT) in early HIV disease: the role of health beliefs. *AIDS Care*. 1995;7:220-5.
- 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;14:445-9.
- Freeman RC, Rodríguez GM, French JF. Compliance with AZT treatment regimen of HIV seropositive injection drug users: a neglected issue. *AIDS Educ Prev*. 1996;8:58-71.
- 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.
- Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract*. 1990;40:114-6.
- 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:S128-31.
- 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;28:124-31.
- 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;3:161-7.

38. 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.
39. 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.
40. 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;13:185-97.
41. 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;15:2441-4.
42. Altice FL, Friedland GH. The era of adherence to HIV therapy. *Ann Intern Med.* 1998;129:503-5.
43. 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:S98-102.
44. Knobel H. Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antirretroviral en la actualidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:481-3.
45. 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;25:221-8.
46. 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: XIII International AIDS Conference. Durban; 2000. (Abstract MoPpD1055).
47. 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;15:1075-7.
48. 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;119:286-92.
49. Alcoba M, Cuevas MJ, Pérez-Simón 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;33:253-8.
50. 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;120:701-3.
51. 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;33:386-92.
52. 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;73:20-30.
53. Murri R, Antinori A, Ammassari A, Nappa S, Orofino G, Abrescia N, et al. AdCoNA Study Group. Physician Estimates of cAdherence and the Patient-Physician Relationship as a Setting to Improve cAdherence to Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31:S158-62.
54. Bangsberg DR, Hecht FM, Clague H, Charlebois ED, Ciccarone D, Chesney M, et al. Overview Assessment of eAdherence to HIV Antiretroviral therapy. *J Acquir Def Syndr.* 2001;26:435-42.
55. 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;17:1-11.
56. 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;16:2175-82.
57. 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;16:157-72.
58. Wagner GJ, Ghosh-Dastidar B. Electronic monitoring: adherence assessment or intervention? *HIV Clin Trials* 2002;3:45-51.
59. 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;33:1417-23.
60. Hugen PW, 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;30:324-34.
61. 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;35:1010-5.
62. García B. Medición de la adherencia al tratamiento antirretroviral. En: Codina C, Delgado O, editores. Jornadas de adherencia de los pacientes con VIH al tratamiento antirretroviral. Ed. SEFH-GlaxoSmithKline; 2001.
63. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandajai S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med.* 2001;134:968-77.
64. 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;20:484-90.
65. Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials. *HIV Clin Trials.* 2000;1:36-46.
66. Puigventós 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;119:130-7.
67. 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;16:1051-8.
68. Antón R, Borrás J, González M, Martínez M, Ortiz de Urbina V, Jiménez L, et al. Adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH positivos. *Farm Hosp.* 2000;24:377-82.
69. Sing N, Berman SM, Swindells S, Justis JC, Mohr JA, Squier C, et al. Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 1999;29:824-30.
70. Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis.* 2002;185 Suppl 2:S143-51.
71. 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;2:31-7.
72. Gao X, Nau DP. Congruence of three self-report measures of medications adherence among HIV patients. *Ann Pharmacother.* 2000;34:1117-22.
73. 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.
74. 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;17:78-81.
75. 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 Th-PeF8200).
76. 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;39:1151-62.
77. Martin 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;13:467-73.
78. Spire B, Duran S, Sounville M, Lepout C, Raffi F, Moatti JP. Adherence to HAART in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med.* 2002;54:1481-96.
79. 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.
80. 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.
81. 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;34:984-90.