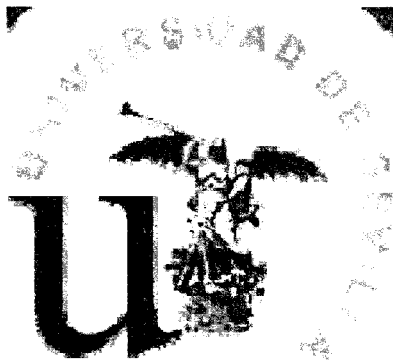


**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACIA**  
**Y**  
**TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**



**CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO**  
**ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH+: IMPACTO**  
**DE UN NUEVO SISTEMA DE DISPENSACIÓN.**

TESIS DOCTORAL

MARGARITA BELTRÁN GARCÍA

SEVILLA

2005.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

---

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 017 número 273 del libro  
correspondiente.

Sevilla, 23-05-05

El Jefe del Negociado de Tesis

*Alfonso de la Torre*

JOAQUÍN HERRERA CARRANZA, Doctor en Farmacia y Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla

y

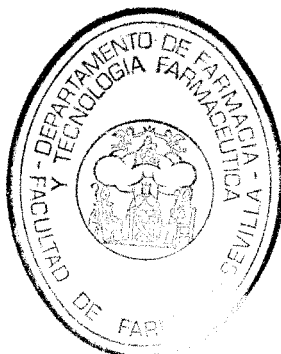
MIGUEL ANGEL MUNIAÍN EZCURRA, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Infecciosas -Medicina Interna- del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

CERTIFICAMOS: Que la presente memoria para aspirar al grado de Doctor, realizada por la licenciada en Farmacia por la Universidad de Sevilla MARGARITA BELTRÁN GARCÍA, cuyo título es: "CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH+: IMPACTO DE UN NUEVO SISTEMA DE DISPENSACIÓN", ha sido realizada bajo la dirección conjunta y reúne los requisitos necesarios para su defensa, juicio y calificación.

Y para que así conste, firmamos el presente a doce de mayo de dos mil cinco.

Dr. Joaquín Herrera Carranza

Dr. Miguel Angel Muniaín Ezcurra



**DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

El presente trabajo ha sido realizado en el Servicio de Farmacia, Unidad de Atención a Pacientes Externos, del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y se presenta como MEMORIA en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla por Margarita Beltrán García, para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Sevilla, a doce de mayo de dos mil cinco.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Margarita Beltrán García', is written over a circular stamp or seal.

Margarita Beltrán García.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. D. Joaquín Herrera Carranza, por aceptar con entusiasmo la dirección de esta tesis, y dedicarme el tiempo y ayuda necesarios para hacer realidad esta ilusión.

Quisiera agradecer al Dr. D. Miguel Ángel Muniain Ezcurra, su inestimable ayuda para facilitarme la recogida de datos así como sus buenos consejos en la dirección de esta tesis.

Quisiera expresar mi gratitud a la Dra. Dña María Dolores Guerrero Aznar por guiarme en mi camino profesional y facilitarme con su motivación en ese camino, el logro de objetivos que sin ella no podría haber conseguido.

Quisiera agradecer a mis padres su esfuerzo constante, espíritu de lucha y tesón los cuales han sido un referente en mi vida y han hecho posible la conclusión de esta tesis.

Quisiera agradecer a D. David Moreno Vélez su disponibilidad y cordialidad a la hora de brindarme su apoyo incondicional.

Quisiera agradecer el apoyo que me han brindado mis amigos con su cariño continuo para poder hacer realidad este anhelo.

Esta tesis inicialmente fue un proyecto de investigación becado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Expediente nº82, publicado en el BOJA nº 11 (26 de enero de 2002). El equipo investigador estaba compuesto por la Dra Margarita Beltrán García -como investigadora principal-, Dra. M<sup>a</sup> Dolores Guerrero Aznar, Dr. Miguel Angel Muniain Ezcurra, Dr Antonio García González, Dr. Miguel Angel Colmenero Ruiz, y Dña Fátima Bilbao Álvarez-Ossorio

**DEDICATORIA**

**A MIS PADRES**





## ÍNDICE

**CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH+: IMPACTO DE UN NUEVO SISTEMA DE DISPENSACIÓN.**

Índice de abreviaturas.....	21
RESUMEN.....	25
INTRODUCCIÓN.....	31
1. INTRODUCCIÓN.....	33
<b>1.1. ORIGEN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH/SIDA.....</b>	<b>33</b>
1.1.1. Los orígenes del virus VIH.....	33
1.1.2. Situación actual de la epidemiología VIH/SIDA .....	34
1.1.2.1. Epidemiología VIH/SIDA en Europa Occidental.....	37
1.1.2.2. Epidemiología VIH/SIDA en España.....	38
1.1.2.3. Epidemiología VIH/SIDA en Andalucía.....	38
1.1.2.4. Epidemiología VIH/SIDA atendida en hospitales públicos de Andalucía.....	40
<b>1.2. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....</b>	<b>42</b>
1.2.1. Éxitos y limitaciones del tratamiento antirretroviral.....	42
1.2.2. Adherencia en el contexto de Atención farmacéutica.....	47
1.2.3. Objetivo terapéutico del TAR.....	50
1.2.4. Implicaciones de una mala adherencia.....	51
1.2.4.1. Incremento de la carga viral y fracaso virológico.....	52
1.2.4.2. Resistencia al tratamiento antirretroviral.....	54
1.2.4.3. Progresión clínica y descenso de linfocitos CD4.....	55
1.2.4.4. Ineficiencia de la terapia antirretroviral.....	57
1.2.5. Importancia real de la adherencia.¿Cuánta adherencia es necesaria?.....	58
1.2.5.1. Valor práctico de la adherencia necesaria.....	58
1.2.5.2. Influencia de la adherencia en el inicio del TAR.....	59
1.2.5.3. Influencia de la adherencia en las interrupciones supervisadas del TAR.....	60
<b>1.3. FACTORES QUE CONDICIONAN LA ADHERENCIA.....</b>	<b>60</b>
1.3.1. Factores relacionados con el individuo.....	61
1.3.2. Factores relacionados con la enfermedad.....	63
1.3.3. Factores relacionados con el régimen terapéutico.....	64
1.3.4. Factores relacionados con el equipo asistencial.....	66
<b>1.4. MEDIDAS DE ADHERENCIA.....</b>	<b>68</b>
1.4.1. Medidas directas.....	69
1.4.1.1. Determinación de niveles plasmáticos de fármacos antirretrovirales.....	69
1.4.1.2. Marcadores biológicos.....	70
1.4.2. Medidas indirectas.....	71

1.4.2.1.	Adherencia autoreferida por el paciente.....	71
1.4.2.2.	Registro de dispensación.....	76
1.4.2.2.	Recuento de la medicación sobrante.....	77
1.4.2.3.	Monitorización electrónica.....	79
1.4.2.4.	Evolución clínica y datos analíticos.....	80
1.4.2.5.	Combinación de medidas de adherencia.....	81
<b>1.5.</b>	<b>ESTUDIOS PREVIOS DE INTERVENCIONES QUE MEJOREN LA ADHERENCIA...</b>	<b>80</b>
1.5.1.	En otras enfermedades crónicas.....	82
1.5.2.	En la enfermedad por VIH +.....	83
<b>1.6.</b>	<b>RECOMENDACIONES PARA OBTENER UNA BUENA ADHERENCIA DEL PACIENTE DURANTE LA VISITA AL HOSPITAL.....</b>	<b>89</b>
1.6.1.	Actividades a realizar antes de iniciar un tratamiento antirretroviral.....	90
1.6.2.	Papel del farmacéutico en seguimiento farmacoterapéutico de pacientes VIH+.....	91
	OBJETIVOS.....	95
	2.OBJETIVO.....	97
2.1.	Objetivo principal.....	97
2.2.	Objetivos secundarios.....	97
	MATERIAL Y MÉTODO.....	101
	3.MATERIAL Y MÉTODO.....	103
<b>3.1.</b>	<b>PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO.....</b>	<b>103</b>
3.1.1.	Ámbito del estudio.....	103
3.1.2.	Población a estudiar.....	104
3.1.3.	Duración del estudio.....	105
<b>3.2.</b>	<b>MÉTODO DE ESTUDIO.....</b>	<b>106</b>
3.2.1.	Diseño del estudio.....	106
3.2.2.	Variables del estudio.....	106
3.2.3.	Instrumentos de medida.....	110
3.2.4.	Recogida de datos.....	111
3.2.5.	Programa de Intervención.....	112
3.2.6.	Evaluación estadística de los resultados.....	116
3.2.7.	Clasificación de las variables.....	120
	RESULTADOS.....	123
	4.RESULTADOS.....	125
<b>4.1.</b>	<b>ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TOTAL DE PACIENTES INCLUIDOS.....</b>	<b>125</b>
4.1.1.	Distribución de pacientes según características basales.....	126
4.1.1.1.	Distribución según características sociodemográficas.....	126
4.1.1.2.	Distribución según características clínicas.....	130
4.1.1.3.	Distribución según características relativas al tratamiento.....	137

4.1.1.4.	Distribución según diversas medidas de adherencia .....	139
4.1.1.4.1.	Distribución según índice de cumplimiento.....	140
4.1.1.4.2.	Distribución según adherencia autoreferida.....	142
4.1.1.4.3.	Distribución según adherencia combinada.....	147
4.1.1.4.4.	Distribución según adherencia autoreferida recalculada.....	149
4.1.2.	Distribución de pacientes según datos del cuestionario.....	154
4.1.2.1.	Distribución según consumo de sustancias de abuso.....	154
4.1.2.2.	Distribución según uso de fármacos concomitantes.....	155
4.1.2.3.	Distribución según soporte familiar y social.....	156
4.1.2.4.	Distribución según grado de información.....	158
4.1.2.5.	Distribución según circunstancias que dificultan el TAR.....	160
4.1.2.6.	Distribución según frecuencia en el olvido o destiempo de tomas.....	162
4.1.2.7.	Distribución según factores de ayuda para mejorar el cumplimiento.....	163
4.1.2.8.	Distribución según conocimiento de consecuencias del incumplimiento.....	164
4.1.2.9.	Distribución según creencia grado de cumplimiento del paciente.....	165
4.1.2.10.	Distribución según razones del abandono del TAR el año pasado.....	168
4.1.2.11.	Distribución según satisfacción sobre la explicación del farmacéutico.....	169
4.1.3.	Distribución de pacientes según datos recogidos tras 6 meses de intervención.....	170
4.1.3.1.	Distribución según valoración de la nueva forma de dispensación.....	170
4.1.3.2.	Distribución según cambio de situación socio-económica-emocional.....	171
4.1.3.3.	Distribución según variables resultado tras 6 meses de intervención.....	173
4.1.3.3.1.	Distribución según índice de cumplimiento.....	173
4.1.3.3.2.	Distribución según adherencia autoreferida.....	175
4.1.3.3.3.	Distribución según adherencia combinada.....	179
4.1.3.3.4.	Distribución según variables clínicas.....	180
<b>4.2.</b>	<b>ANÁLISIS BIVARIANTE: VARIABLES CONTINUAS Y CATEGÓRICAS.....</b>	<b>183</b>
<b>4.3.</b>	<b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN LOGÍSTICA.....</b>	<b>188</b>
<b>4.4.</b>	<b>ANÁLISIS PRE POST-INTERVENCIÓN DE VARIABLES RESULTADO: DE ADHERENCIA Y CLÍNICAS.....</b>	<b>190</b>
4.4.1.	Análisis de circunstancias modificadas tras 6 meses de intervención.....	190
4.4.2.	Análisis pre post-intervención según adherencia combinada.....	192
4.4.3.	Análisis pre post-intervención según variables clínicas.....	193
4.4.4.	Análisis pre post-intervención según adherencia autoreferida, esfuerzo y capacidad..	195
4.4.5.	Análisis pre post-intervención según índice de cumplimiento.....	197
	DISCUSIÓN.....	201
	5.DISCUSIÓN.....	203
	CONCLUSIONES.....	227
	6.CONCLUSIONES.....	229

BIBLIOGRAFÍA.....	233
7.BIBLIOGRAFÍA.....	235
ANEXOS.....	257
8.ANEXOS.....	259



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADV P	Adicto a drogas por vía parenteral
AF	Atención farmacéutica
ARV	Antirretroviral
CAP	Capacidad para cumplir el TAR -punto de corte referido-
CAP*	Capacidad para cumplir el TAR -punto de corte hallado-
CD4	Linfocitos CD4+
CDC	Centro para el control y prevención de enfermedades infecciosas
CMV	Citomegalovirus
Curva ROC	Coordenadas de puntos, con valores de sensibilidad y especificidad.
CV	Carga viral
CVP	Carga viral plasmática
D4t	Estavudina
EC	Ensayo clínico
ECR	Ensayo clínico randomizado
EFV	Efavirenz
ESF	Esfuerzo en cumplir el TAR -punto de corte referido-
ESF*	Esfuerzo en cumplir el TAR -punto de corte hallado-
ESF-CAP	Adherencia autoreferida -puntos de corte referidos-
ESF*-CAP*	Adherencia autoreferida* -puntos de corte hallados-
ESF-CAP-IC	Variable adherencia combinada
FRT	Fracaso del régimen de tratamiento
GC	Grado de cumplimiento
GESIDA	Grupo español para el estudio del SIDA
IC	Índice de cumplimiento
IC95	Intervalo de confianza al 95%
IDV	Indinavir
IP	Inhibidor de proteasa
ITINN	Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido
ITIN	Inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido
Log	Logaritmo neperiano
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
OR	Odds ratio
PRM	Problema relacionado con el medicamento
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PNS	Plan Nacional de Sida
RAM	Reacción adversa a medicamento

SCV	Supresión de la carga viral
SEFH	Sociedad Española de Farmacia de Hospital
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAR	Tratamiento antirretroviral
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
ZDV	Zidovudina
$\chi^2$	chi-cuadrado
3TC	Lamivudina





**RESUMEN****CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH+: IMPACTO DE UN NUEVO SISTEMA DE DISPENSACIÓN.**

**Objetivo:** Determinar si se produce incremento en la adherencia de los pacientes VIH+ seleccionados, tras una intervención: nueva forma de dispensación del tratamiento antirretroviral (TAR).

**Material y método:** El estudio se desarrolló en un hospital general. Se incluyeron pacientes VIH+ a los que durante los meses de enero y/o febrero del año 2002 se les dispensó uno de los TAR seleccionados en el servicio de Farmacia del citado hospital. Se seleccionaron aquellos TAR que cumplían criterios de mayor frecuencia de prescripción y que pudieran ser empaquetados en el modelo de blister –bolsitas selladas e identificadas- disponible.

La intervención consistió en la dispensación de los TAR seleccionados en una presentación distinta a la que nos aporta la industria, agrupados por cada toma diaria y reenvasados en blister. Para determinar el grado de cumplimiento de los pacientes se creó la variable: adherencia combinada, a partir de 2 variables: índice de cumplimiento y adherencia autoreferida.

Se distinguen 3 periodos de estudio: pre-intervención, intervención y post-intervención, de 6 meses de duración cada uno.

Se realizó un análisis descriptivo para las variables demográficas. Se determinó antes y después de la intervención: la adherencia combinada y var

iables resultado clínicas –recuento CD4/ml, Log copias ARN VIH/ml y porcentaje de pacientes con supresión de carga viral-.

Para comparar las variables entre estos 2 periodos se utilizó: prueba de McNemar –para variables cualitativas- y la prueba de comparación de medias para muestras relacionadas –para las cuantitativas-.

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar las variables asociadas con la adherencia combinada y con la respuesta clínica en el periodo pre-intervención.

**Resultados:** La población de estudio fue de 70 pacientes, 86% hombres, con una edad media de  $40 \pm 8,6$  años. Una gran parte sin estudios (40%) y sólo un 50% en situación laboral activa. El 36% tenía un estadio A2 de enfermedad y el 16% en estadio C3. La terapia más dispensada -39%- fue lamivudina+estavudina+efavirenz en 27 pacientes, seguida de lamivudina+estavudina+indinavir y de lamivudina+estavudina+nelfinavir cada una con 21% -14 pacientes-.

Se observó diferencia estadísticamente significativa en la variable adherencia combinada: 41% cumplidores vs al 61,4% cumplidores en periodo pre y postintervención respectivamente ( $p < 0,01$ ). Sin embargo esto no se tradujo en una mejoría clínica: hubo mejoría, aunque no significativa, en el recuento de CD4/ml (494 vs 504); y un incremento en Log copias ARN VIH/ml que incluso llegó a ser significativo (4 vs 5,  $p < 0,01$ ).

No se encontró ninguna variable asociada a la respuesta clínica. Con respecto a la adherencia de los pacientes, sólo se hayaron 2 variables: tipo de TAR –definido como complejo en cuanto a la administración- (OR=3,5; IC95%

1,2-10,31); y consumo de cocaína en los últimos 6 meses (OR=6,9; IC95% 1,3-36,7) como predictoras de una baja adherencia.

**Conclusiones:**

1.- En el presente estudio y tras la intervención descrita, se evidencia un incremento estadísticamente significativo en el número de pacientes con adherencia adecuada. No ocurre lo mismo con las variables clínicas donde no se observa mejoría. Por lo que se pone de manifiesto la existencia de otros factores, y la necesidad de un periodo de estudio más prolongado -quizás un año-, para que el incremento en la adherencia se traduzca en una mejoría en las variables de respuesta clínica –SCV y recuento linfocitos CD4-.



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. ORIGEN Y EPIDEMIOLOGÍA VIH/SIDA

#### 1.1.1. Los orígenes del virus VIH

Desde que se publicó la primera evidencia clínica del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 1981, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha causado una epidemia que se ha extendido por todo el mundo y con consecuencias devastadoras con gran impacto en la salud pública.

A finales del año 2004, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), estimó que el SIDA ha producido la muerte de más de 20 millones de personas en todo el mundo<sup>1</sup>.

Los recientes datos sobre epidemiología molecular señalan claramente que el tipo 1 de VIH evolucionó a partir de la subespecie de chimpancé *Pan troglodytes troglodytes*, que se encontraba presente en esa subespecie durante siglos sin apenas afectarlos. Se originó pues como una zoonosis, el VIH en un momento determinado "saltó" a otra especie e infectó a los seres humanos<sup>2</sup>.

El VIH del tipo 2, la especie menos extendida y menos virulenta del VIH, se parece enormemente en composición genética al virus de inmunodeficiencia simio, el cual es endémico en el macaco *Sooty mangabeys*<sup>2</sup>. El modo más probable de transmisión del VIH-1, de los chimpancés a los seres humanos, fue seguramente la contaminación de una herida sin cicatrizar con la sangre

infectada de un chimpancé, probablemente al ser éste descuartizado para consumirlo como alimento<sup>2</sup>.

La verdadera epidemia comenzó a surgir solamente cuando las condiciones demográficas y sociales permitieron la rápida expansión del virus. Estas condiciones comprenden la migración masiva de las zonas rurales a las urbanas; la destrucción de las unidades familiares debido a la naturaleza migratoria de la búsqueda de empleo, con la consecuente promiscuidad sexual y frecuentes visitas a prostitutas; así como la contaminación de los bancos de sangre<sup>2</sup>. La introducción de esta epidemia en los países desarrollados, tales como Estados Unidos, ocurrió rápidamente después de la denominada “revolución sexual” y afectó inicialmente a los homosexuales en ciudades como Nueva York, San Francisco y Los Angeles durante los años setenta y comienzos de los ochenta.

### **1.1.2. Situación actual de la epidemiología VIH/SIDA**

Globalmente, la infección por el VIH/SIDA constituye en la actualidad la cuarta causa de muerte a nivel mundial. ONUSIDA estima, según cifras demográficas de diciembre 2004, que desde el inicio de la pandemia, más de 60 millones de personas se han infectado por el VIH.

Durante el año 2004, el VIH infectó a 4,9 millones de personas. En la actualidad, unos 39,4 millones de personas están viviendo con el VIH, que en el 2004 se cobró la vida de 3,1 millones de personas<sup>1</sup>.

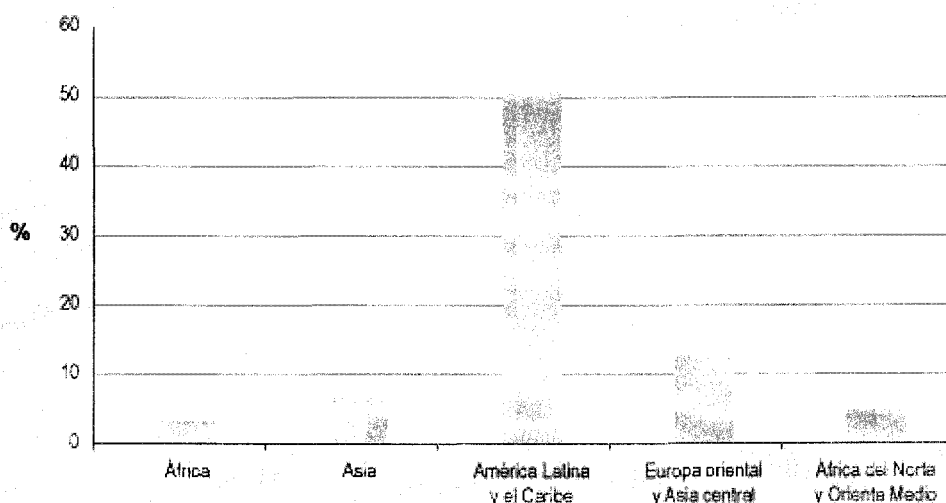
De las personas vivas infectadas estimadas a finales del año 2004, el 95% residen en países en vías de desarrollo, concretamente el 65% (25,4

millones) en el África Subsahariana<sup>1</sup>. En estas circunstancias, el acceso al tratamiento antirretroviral (TAR) y al de otras enfermedades relacionadas con el VIH sigue siendo terriblemente escaso. Entre cinco y seis millones de personas en países de ingresos bajos y medianos necesitan TAR urgente. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que, al final de 2003, sólo unas 400.000 personas (7%) tenían acceso a el en los países en vías de desarrollo. Ver **figura-1.1**

**Figura 1.1. Cobertura de la terapia antirretrovírica para adultos, 2003**

**Cobertura de la terapia antirretrovírica para adultos, final de 2003**

400 000 personas en tratamiento: cobertura del 7%



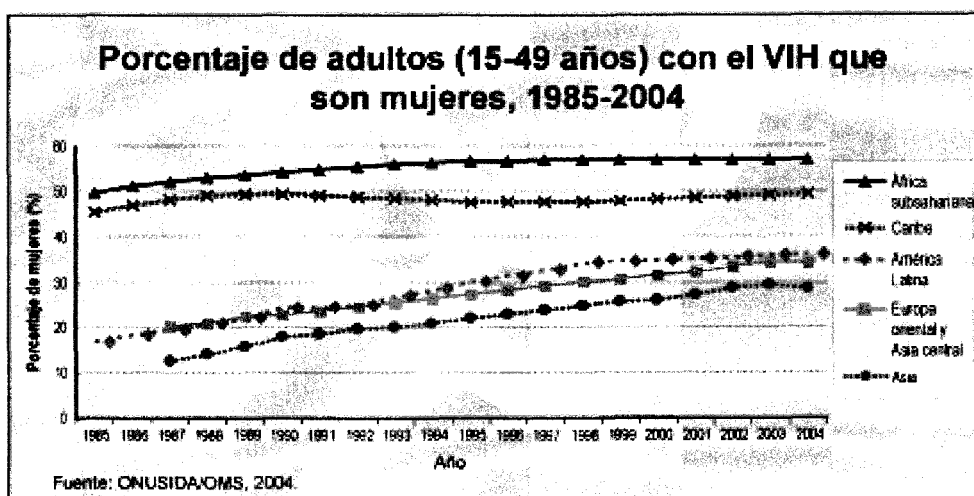
Fuente: ONUSIDA/OMS, 2004

Si bien el número de personas que viven con el VIH ha aumentado en todas las regiones en comparación con los dos años anteriores (39,4 en 2004 frente a 36,6 en 2002), la mayor incidencia se está produciendo en Asia oriental –principalmente China, Indonesia y Vietnam- y central y en la Europa del este –ambas con crecimiento del cuarenta por ciento-, en Ucrania y Rusia, de los que

dos de cada cinco son mujeres frente a la cuarta parte que eran hace dos años<sup>1</sup>.

En relación a las características demográficas de los afectados por la epidemia en países desarrollados, estas han cambiado drásticamente desde la identificación del SIDA en 1981, compuesta en su mayoría de homosexuales varones, hasta hoy día en que los nuevos casos de infección por el VIH son el resultado principalmente del uso de drogas por vía parenteral y de contactos heterosexuales<sup>1</sup>. En este sentido habría que matizar que, la epidemia del SIDA a nivel mundial, está afectando a un número cada vez mayor de mujeres y niñas. En 1997, las mujeres constituían el 41% de las personas con el VIH; en 2004, esa cifra había llegado casi al 50%. En el África Subsahariana este porcentaje se eleva, las mujeres y las niñas constituyen casi el 57% de todas las personas infectadas por el VIH. La razón para esta creciente prevalencia se debe a tener una probabilidad de infectarse de dos a tres veces mayor que el hombre, junto con el comportamiento de alto riesgo de su pareja, sobre el cual tienen poco o ningún control<sup>1</sup>. Ver figura-1.2.

Figura 1.2. Porcentaje de adultos (15-49 años) con VIH que son mujeres, 1985-04.





### **1.1.2.1. La epidemia VIH/SIDA en Europa Occidental**

La epidemia se introdujo en Europa con un retraso de 3-4 años respecto a EE.UU, diseminándose más rápidamente en los países del norte y centro de Europa y posteriormente en los países del Sur, y alcanzando un pico máximo de incidencia a mediados de la década de los ochenta. Mientras que históricamente la mayoría de casos de SIDA en varones homo/bisexuales procedían de los países del Centro y Norte de Europa, los casos en adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), se concentraban en los países meridionales, especialmente en Italia y en España.

La cifra, hasta diciembre de 2004, de casos de SIDA declarados en Europa es de 610.000<sup>1</sup>. En los últimos años, el crecimiento más importante corresponde a personas infectadas por vía heterosexual y dentro de este grupo la mitad de los nuevos diagnósticos se realizaron en personas originarias de países en vías de desarrollo<sup>3</sup>.

### **1.1.2.2. La epidemia VIH/SIDA en España**

España ha sido el país de la Unión Europea con la mayor tasa anual de incidencia de SIDA por millón de habitantes hasta el año 1998, en que fue superada por Portugal. Se estima que en España habría entre 120-150.000 personas con infección VIH<sup>4</sup>. Con un total de 2.190 casos diagnosticados durante el año 2003.

La principal característica diferencial de la epidemia VIH/SIDA en nuestro país respecto a otros de su entorno deriva del predominio de los ADVP como principal grupo de población afectado. Esto originaría en los años ochenta una

disminución de prácticas de riesgo en este colectivo, lo que condicionó el posterior descenso de la proporción de casos en ADVP en la última década (desde el 70% en 1990 al 52% en 2001), junto a un aumento de los casos atribuidos a transmisión heterosexual (desde el 8% en 1990 al 24% en 2001) y un ligero aumento de los últimos años de la categoría de hombres homo/bisexuales (desde el 11% en 1997 al 14% en 2001) <sup>3</sup>.

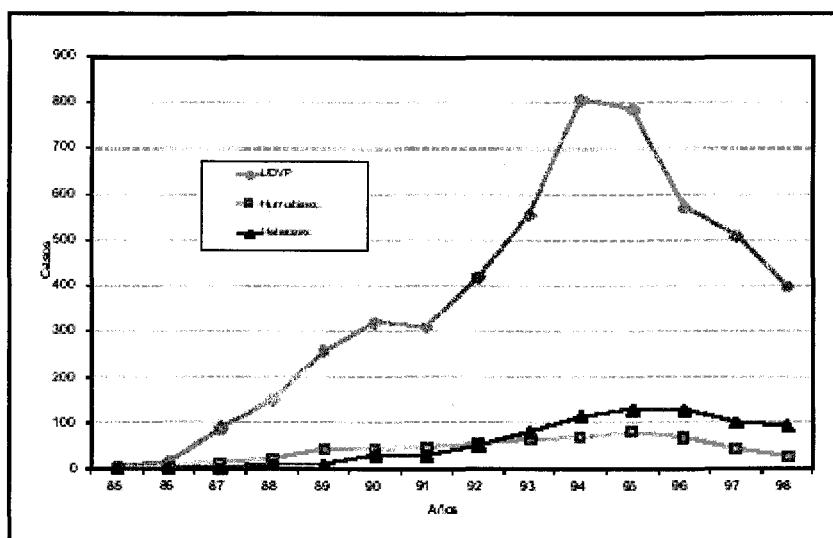
### 1.1.2.3. La epidemia VIH/SIDA en Andalucía

Desde que comenzaron a aparecer los primeros casos en 1981 y hasta el pasado mes de junio de 2004, se han notificado al Registro Nacional un total de 9.476 casos de SIDA en la comunidad, lo que representa el 7% del total de casos declarados a nivel nacional. Asimismo, en lo que va de año, se han diagnosticado en Andalucía un total de 157 casos<sup>5</sup>.

Los datos que a continuación se presentan proceden de estudios transversales multicéntricos que desde 1992, el Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI) viene realizando en pacientes infectados por el VIH atendidos en los hospitales públicos de Andalucía.

Por lo que respecta a las vías de transmisión, la mayoritaria corresponde a la categoría de drogas por vía parenteral, que representa un 58,61% de todos los casos declarados. Las relaciones heterosexuales aportan ya un 25,27%, mientras que las relaciones homosexuales suponen el 8,42%, y finalmente, la llamada vía vertical –es decir, de madre infectada a hijo recién nacido- se sitúa en un 1,1%<sup>5</sup>. Ver **figura 1.3**.

**Figura 1.3.** Casos de SIDA en Andalucía por categorías de transmisión y año de diagnóstico (Fuente: de García León FJ, Galicia García MD. Epidemiología del VIH/SIDA. Situación en Andalucía. Med Fam 2002;2: 133-137).



Es importante destacar que, aunque el número de infecciones y casos se va reduciendo globalmente y en todas las categorías, la proporción de contagios heterosexuales aumenta, al ser mayor el descenso en los ADVP, constituyendo la mujer una población de gran riesgo<sup>5</sup>.

Al igual que en el resto del país, se ha producido un desplazamiento de la edad media al diagnóstico de SIDA en un promedio de diez años (40 años en 2003 respecto a 28 al principio de la epidemia –1985-)¹. Esto sugiere una penetración progresivamente menor de la epidemia en las nuevas cohortes de nacimiento³.

En cuanto a la relación de casos por género, los hombres siguen siendo la mayoría, representando el 79,12% de los afectados<sup>5</sup>, como consecuencia de que el patrón dominante de transmisión está ligado a los ADVP³.

#### **1.1.2.4. Epidemiología VIH/SIDA atendida en hospitales públicos de Andalucía: 1992-2001.**

Características demográficas y epidemiológicas. El 68% de los pacientes atendidos habían adquirido la infección a través del uso de drogas por vía parenteral, el 16,7% por vía heterosexual, el 10,2% eran hombres con prácticas homo/bisexuales de riesgo y el 2,6% se habían infectado a través de hemoderivados o transfusiones contaminadas. El predominio de ADVP condiciona una razón de sexos 3,5:1 y una edad media de 33,7 años. El 44% de las mujeres se habían infectado por vía heterosexual, frente al 9% de los varones.

Se observa un incremento progresivo de la proporción de mujeres al estratificar por año de diagnóstico de infección (el 20,4% del total de pacientes diagnosticados antes de 1990 frente al 28,6% en 2000-2001), así como de la edad media al diagnóstico de infección (24 años antes de 1990 frente a 38 años en 2000-2001) y al diagnóstico de SIDA (26 años frente a 37 años respectivamente). La importancia relativa de las distintas categorías de transmisión ha variado a lo largo de la epidemia, con un aumento progresivo de la proporción de infectados por vía heterosexual y de varones homo/bisexuales (que suponen, respectivamente, el 43,6% y el 20% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en 2000-2001, frente al 28,2% de ADVP)<sup>3</sup>.

Características socio-familiares. El 72% de los pacientes atendidos sólo habían completado estudios primarios o no tenían estudios, y aproximadamente la mitad de los pacientes vivían con sus padres. El 47% de los pacientes tenían una pareja sexual estable en el momento de la encuesta.

Es de destacar que hasta el 68% de las parejas estables de las mujeres infectadas por vía heterosexual eran varones ADVP. El 40% de los pacientes durante los años 1996-2001 se encontraban en una situación laboral activa<sup>3</sup>.

Situación clínico-evolutiva. El 40% de los pacientes atendidos estaban diagnosticados de SIDA. El 69% de los pacientes durante el año 2001 tenían más de 200 linfocitos CD4+/mcl en el momento de la encuesta, constatando la mejoría de la situación inmunológica global observada a partir de 1996. Así la proporción de pacientes con inmunodepresión grave (<50 CD4+/mcl) ha descendido del 26% en 1995 al 9% en 2001, y en 1997, el 27% de los atendidos tenían una carga viral (CV) indetectable (<200 copias/ml por PCR ó equivalente) en el momento del estudio, frente al 48,4% en 2001. No obstante estas cifras están estabilizadas en los últimos años, sugiriendo que la generalización del tratamiento antirretroviral (TAR) de gran actividad en nuestro medio podría estar llegando al techo de su efectividad a nivel poblacional<sup>3</sup>.

Manifestaciones clínicas asociadas. El 22% de los pacientes atendidos padecían o habían padecido tuberculosis, que supone la principal enfermedad indicativa de SIDA (40%). No obstante, en los pacientes diagnosticados de SIDA en el año 2001 incluidos en la encuesta, la neumonía por *Pneumocystis carinii* fue la enfermedad individual indicativa de SIDA más frecuente (20,7%). Otras entidades prevalentes son la candidiasis orofaríngea (36%), la candidiasis esofágica (14% de todos los pacientes incluidos), la neumonía bacteriana (14,4%) y la infección por el virus varicela-zoster (8,3%). En los últimos años ha disminuido la proporción de pacientes en tratamiento con tuberculostáticos (16,3% en 1992 frente al 3,8% en 2001), antifúngicos (24%

frente a 6,3%) o en profilaxis primaria frente a *P. carinii* con cotrimoxazol (34,6% frente a 20,5% respectivamente). En los cuatro últimos años, el 21,6% de los pacientes recibían tratamiento con metadona<sup>3</sup>.

Tratamiento antirretroviral. En los últimos años ha ido disminuyendo la proporción de pacientes que reciben “triterapia convencional” que es la combinación de dos análogos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIN) con un inhibidor de la proteasa (IP). Esta triterapia ha ido disminuyendo desde el año 1998 en que representaba el 75% de los pacientes no hospitalizados, hasta un 33% en 2001; esto unido a un aumento de la combinación de tres ITIN -44% en 2001- o de cuatro ó más fármacos -20% en 2001-. Esto se pone de manifiesto, al observar que el 84% de los pacientes con TAR recibían IP en 1998, frente al 54,2% en 2001, mientras que el 12,3% recibían inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) en 1997 frente al 43,5% en 2001<sup>3</sup>.

## 1.2 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

### 1.2.1. Éxitos y limitaciones del tratamiento antirretroviral

Los fármacos antirretrovirales (ARV) actúan inhibiendo la replicación viral a nivel celular, ver **tabla 1.1**. Concretamente inhiben el correcto funcionamiento de dos enzimas fundamentales para el desarrollo del ciclo viral: la transcriptasa inversa y la proteasa.

Tabla 1.1. Fármacos disponibles en España en el año 2004.

Inhibidores de transcriptasa inversa.	Análogos de nucleósidos	Abacavir, ABC (Ziagen®) Didanosina ddl (Videx®) Estavudina, d4T (Zerit®) Emtricitabina, (Emtriva®) Lamivudina, 3TC (EpiVir®) Zalcitabina, ddC (Hivid®) Zidovudina, AZT (Retrovir®)
	No análogos de nucleósidos	Nevirapina, NVP (Viramune®) Efavirenz, EFV (Sustiva®)
	Análogos de nucleótidos	Tenofovir, TDF (Viread®)
Inhibidores de la proteasa.		Amprenavir, APV (Agenerase®) Atazanavir, ATV (Reyataz®) Indinavir, IDV (Crixivan®) Nelfinavir, NFV (Viracept®) Ritonavir, RTV (Norvir®) Saquinavir, SQV (Invirase®) Saquinavir capsula dura (Fortovase®) Tipranavir* Lopinavir-Ritonavir, LPV-RTV(Kaletra®)
Inhibidores de la fusión (IF)		Enfuvirtide, T-20 (Fuzeon®)

\* En proceso de comercialización

Una de las limitaciones del TAR radica en que, al actuar concretamente sobre el proceso activo de replicación viral, estos fármacos no son efectivos en

cuanto a la eliminación de virus latentes o en fase no replicativa, lo cual hace difícil la erradicación de la infección por el VIH. En este sentido habría que matizar que la erradicación de la infección VIH no puede alcanzarse con regímenes ARV<sup>6</sup>, principalmente porque el pool latente de células CD4 infectadas se estableció durante el estado inicial de la infección aguda<sup>7</sup> y persiste con una prolongada vida media, incluso con la supresión de la carga viral (SCV) mantenida, a <50 copias/ml<sup>8,9</sup>.

Recientemente se ha comercializado un fármaco con un mecanismo de acción diferente a los anteriormente descritos. Se trata de un inhibidor de la fusión entre el virus VIH y la membrana del linfocito CD4. Habrá que esperar para describir el lugar de este fármaco dentro del arsenal terapéutico antirretroviral.

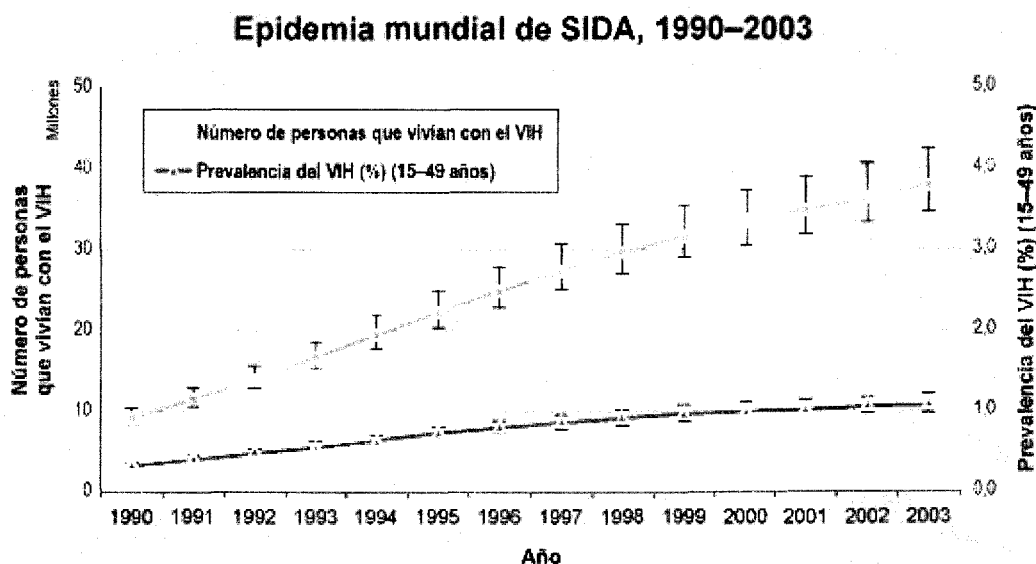
El llamado TAR de gran actividad consiste en la combinación de 3 fármacos ARV, que según las recomendaciones de los expertos<sup>10</sup> deben contener dos ITIN y como tercer fármaco bien un IP, ITIN o un ITINN.

La introducción y generalización del TAR a partir de 1996 produjo un descenso pronunciado en la incidencia de casos de SIDA y en la mortalidad en los países de Europa Occidental. La consecuencia ha sido una reducción en la progresión de la enfermedad, mejoría en la supervivencia y disminución en el número de infecciones oportunistas así como de ingresos hospitalarios de los pacientes por el VIH<sup>11,12</sup>. Así, el número de casos de SIDA diagnosticados en el mundo, durante el año 2001 (9.065) fue sólo la tercera parte de los diagnosticados en 1995 (24.936), y el número de muertes (3.082) menos de la



quinta parte (18.157). No obstante estas tendencias se han ralentizado a partir de 1998<sup>3</sup>. Ver **figura 1.4**

**Figura 1.4. Epidemia mundial de SIDA, 1990-2003.**



Fuente: ONUSIDA/OMS, 2004

A los 20 años del aislamiento del VIH, el desarrollo de nuevos fármacos ha hecho que de ser una enfermedad con una letalidad cercana al 100%, pase a ser una enfermedad infecciosa crónica tratable. Actualmente existen 20 fármacos aprobados para el tratamiento de la infección por VIH/SIDA y que están dirigidos a bloquear diferentes partes del ciclo de replicación viral. El objetivo es la supresión profunda y duradera de la replicación viral para que permita la recuperación del sistema inmune de forma constante e independiente del deterioro alcanzado<sup>13</sup>.

En este sentido habría que señalar que periódicamente se publican normas consensuadas a nivel internacional, para el uso de TAR en adultos y

adolescentes<sup>14</sup>, así como en niños y mujeres embarazadas infectadas con el VIH. Estas normas, cuando se siguen fielmente, logran mejorar, en gran medida, el pronóstico de las personas infectadas con el VIH y reducir el riesgo de transmisión del VIH de la madre al bebé de un modo notable<sup>2</sup>.

Existen numerosos factores que pueden tener una influencia negativa en la consecución de los objetivos terapéuticos deseados, como son el estadio clínico, la cepa viral infectante, la historia de tratamientos previos, la viremia basal y problemas farmacocinéticos, pero de entre ellos cabe destacar, por su importancia, la incorrecta adhesión del tratamiento. La adhesión terapéutica es un potente signo indicador de la respuesta tanto en el contexto de ensayos clínicos (EC) como en estudios de cohortes<sup>15,16</sup>. La adherencia al TAR se cree que es un factor crucial en el mantenimiento de niveles terapéuticos de fármacos, asegurar la SCV, y reducir el riesgo de resistencia a fármacos<sup>17</sup>.

En este sentido, los conocimientos sobre mecanismos de resistencia sugieren que la persistencia de replicación en presencia de fármacos ARV lleva invariablemente a la selección de cepas resistentes. Tanto las terapias menos activas como el incorrecto cumplimiento del tratamiento crean las condiciones de presión selectiva que incrementa la posibilidad de aparición de mutantes resistentes<sup>16,18-20</sup>. Por este papel trascendental se ha calificado a la falta de adhesión como el talón de Aquiles de la terapia ARV<sup>15,21</sup>.

### 1.2.2 Adherencia en el contexto de Atención Farmacéutica

Según el documento de Consenso del Ministerio de Sanidad<sup>22</sup> podríamos definir el término Atención Farmacéutica (AF) como “la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades”.

En este contexto se define, según el Consenso<sup>22</sup>, el seguimiento farmacoterapéutico personalizado como “la 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, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente

Strand y colaboradores<sup>23</sup> definieron en 1990 el PRM como "una experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del paciente"

En el seguimiento farmacoterapéutico del paciente por parte del farmacéutico, se podrán detectar PRM clasificados en tres apartados según el Segundo Consenso Granada de 1998<sup>24,25</sup>:

**Necesidad:**

- PRM 1: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir el medicamento que necesita.
- PRM 2: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.

**Efectividad:**

- PRM 3: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación.
- PRM 4: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación.

**Seguridad:**

- PRM 5: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
- PRM 6: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

En el ámbito de la adherencia, habría que matizar que un cumplimiento incorrecto no se limita a la omisión u olvido de tomas, sino que incluye otros aspectos, como la reducción o incremento de la dosis prescrita, no respetar los intervalos o frecuencias de administración correctas, no ajustarse a los requerimientos de administración en relación con las comidas u otras circunstancias<sup>21,26</sup>. En este caso se produce una terapia subóptima y, como consecuencia no se consiguen los objetivos terapéuticos que el tratamiento pretende.

El incumplimiento terapéutico es considerado por muchos autores como uno de los problemas sanitarios más importantes que existen en la actualidad<sup>27</sup>. En la bibliografía biomédica se encuentran cifras de incumplimiento farmacoterapéutico que oscilan entre el 40 y el 60%<sup>28-29</sup>.

Aunque no existe una definición universalmente aceptada, las recomendaciones sobre adherencia de Gesida/Sefh/Plan Nacional sobre el SIDA<sup>30</sup> proponen 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”

Los términos adherencia y cumplimiento se emplean, con frecuencia, de forma indistinta. Sin embargo algunos autores prefieren el término adherencia, considerando que define una actitud del paciente, refleja un compromiso con respecto a la medicación prescrita por el médico con una participación activa en la elección y el mantenimiento del régimen terapéutico<sup>26,31</sup>. Nosotros utilizaremos indistintamente un término u otro por considerar que son equivalentes en la práctica habitual, aunque últimamente el término adherencia ha adquirido mayor difusión.

El TAR presenta todos los factores pronósticos que dificultan la adherencia: más de un fármaco, más de una toma al día, efectos adversos, tratamientos prolongados y en pacientes asintomáticos<sup>30</sup>. Por ello, conseguir un cumplimiento óptimo es un reto, tanto para el paciente como para el personal sanitario implicado.

### 1.2.3. Objetivo terapéutico del TAR

El primer objetivo del TAR es obtener una SCV máxima y prolongada, restaurar y preservar la función inmunológica, mejorar la calidad de vida y reducir la morbi-mortalidad<sup>14</sup>. De hecho la adopción de estrategias de tratamiento recomendadas a nivel internacional<sup>14</sup>, ha dado lugar a reducciones sustanciales en morbi-mortalidad relacionadas con VIH<sup>12,32-33</sup>.

La viremia o carga viral plasmática (CVP) es un potente indicador pronóstico en la infección HIV<sup>34</sup> y el principal parámetro, junto con el nivel de CD4 plasmático, para evaluar la eficacia del TAR, definir el fracaso del mismo y por tanto para tomar decisiones de cambio de tratamiento<sup>10</sup>.

Los regímenes ARV que incluyen IP han demostrado reducir el ARN plasmático de HIV-1 e incrementar concomitantemente el recuento de células CD4<sup>33</sup>, así como proporcionar beneficios clínicos sustanciales<sup>35</sup>. La sustitución de un IP, como tercer fármaco, por ITINN -nevirapina y efavirenz- o un ITIN, abacavir, han demostrado una eficacia comparable<sup>36-38</sup>.

Es importante obtener una CVP menor de 50/20 copias/ml, ya que se ha comprobado que sigue existiendo replicación viral en el tejido linfático en pacientes cuya CVP se sitúa entre 50 y 500 copias/ml<sup>10</sup>. Por otra parte la adherencia tiene una importancia adicional significativa para la salud pública, puesto que la CV se reduce en los fluidos genitales a la vez que en plasma<sup>39</sup> disminuyendo así el riesgo de transmisión VIH.

Por tanto el objetivo crucial del TAR es la SCV tanto y tan prolongadamente como sea posible<sup>14</sup>, pero debe equilibrarse con la necesidad de preservar opciones terapéuticas efectivas.

Otro de los objetivos del TAR es la restauración inmunológica. El aumento de la cifra de linfocitos CD4+ es lento pero constante en el tiempo. La cifra de linfocitos CD4 es el factor de referencia más importante para iniciar el TAR en pacientes asintomáticos, además de indicar el riesgo que pueden tener los pacientes de desarrollar infecciones oportunistas o tumores, y el momento de iniciar la profilaxis de las infecciones oportunistas<sup>10</sup>.

El objetivo último del TAR es el retraso de la progresión de la enfermedad y aumento de la supervivencia -la respuesta clínica-<sup>10</sup>. La relación directa entre una buena adherencia y la disminución de la morbilidad y la mortalidad ha sido confirmada en varios estudios<sup>40,41</sup>. En general existe una buena correlación entre la respuesta virológica, inmunológica y clínica<sup>35,42</sup>.

Entre los predictores de éxito virológico a largo plazo se incluyen: baja viremia basal, alta CD4 basal<sup>43-44</sup>, reducción enérgica de la CVP en respuesta al tratamiento<sup>44</sup>, y adherencia al régimen de tratamiento<sup>43-44</sup>.

Por otra parte el fracaso del régimen de tratamiento (FRT) es un término amplio que incorpora todas las posibles razones para el fracaso<sup>10</sup>: adherencia, toxicidad, farmacocinética, potencia virológica subóptima y resistencia. En el caso de descartarse como causas de FRT la adherencia, tolerabilidad y farmacocinética es cuando debe considerarse el fracaso virológico, inmunológico y/o clínico<sup>10</sup>.

#### **1.2.4. Implicaciones de una mala adherencia.**

La eficacia del TAR puede limitarse por una pobre adherencia a la medicación, lo cual da lugar a una pérdida de respuesta clínica o virológica,

selección de variantes resistentes a fármacos y fallo a la respuesta a segundos tratamientos<sup>45</sup>. Además una pobre adherencia puede dar lugar a una mala interpretación de la eficacia clínica y a una inapropiada sustitución de fármacos<sup>33</sup>.

#### **1.2.4.1. Incremento de la carga viral y fracaso virológico.**

Se define fracaso virológico cuando se aprecia una CVP detectable (>50/20 copias/ml) tras 24 semanas del inicio del TAR o tras 2 determinaciones consecutivas de CVP detectable después de alcanzar una CVP indetectable<sup>10</sup>.

El fracaso de la adherencia a los regímenes prescritos da como resultado bajos niveles plasmáticos del fármaco, pudiéndose volver rápidamente esas combinaciones inefectivas por la rápida e irreversible selección de variantes genéticas con susceptibilidad disminuida al fármaco<sup>20,46</sup>.

Parece clara la relación entre una pobre adherencia a TAR y la reducción de su efectividad en resultados virológicos -incremento de CVP-, descrita en numerosos estudios<sup>19,20,33,47-54</sup>, así como la aparición de tasas de rebrote<sup>48,50-51</sup>.

La monitorización de pacientes con regímenes conteniendo un IP, mostró que el tomar las píldoras de forma irregular, el no cumplimiento del régimen y otras causas de dosificaciones por debajo de la dosis óptima, llevaron a un dramático rebrote de la CVP suprimida anteriormente<sup>55</sup>.

Parece que, para evitar el fracaso virológico con el tiempo no sólo se requiere que la SCV sea completa<sup>56-57</sup>, sino que además ésta debe ser



mantenida en el tiempo, y así se evitaría el desarrollo de cepas virales resistentes<sup>58</sup>.

El impacto de una pobre adherencia se potencia por el hecho de que variantes resistentes de un fármaco de una clase tienen con frecuencia resistencia cruzada con otros de la misma clase<sup>59</sup>, que junto con el número limitado de fármacos disponible, rápidamente agotados por variantes de resistencia cruzada, dan lugar a una nueva replicación VIH y destrucción inmune. Por tanto, la adherencia es un asunto fundamental en el manejo de pacientes VIH<sup>47</sup>.

Aunque los EC refieren una supresión de la replicación HIV-1 en el 60-90% de pacientes con TAR, en la práctica clínica menos de la mitad de los pacientes alcanzan niveles de RNA indetectables en plasma<sup>60</sup>. Entre los factores implicados en el fracaso virológico encontraríamos además de la baja adherencia, una pérdida de la potencia ARV, resistencia a fármacos o a una combinación de estos factores<sup>19,48-49,57</sup>.

Otros estudios hablan de tratamiento TAR previo, porcentaje de adherencia y CV al inicio, como los más importantes determinantes de respuesta virológica al tratamiento con IP<sup>61</sup>. También se han mencionado diferencias individuales en el metabolismo de los fármacos, interacciones e incluso reacciones adversas a medicamentos (RAM) antirretrovirales como factores que intervienen en el fracaso virológico<sup>49,62</sup>.

En este sentido, habría que considerar que aunque generalmente se utiliza como indicador de adherencia la respuesta virológica, algunos autores consideran que este puede no ser el adecuado cuando se trata de poblaciones

con experiencia, ya que el fracaso virológico puede deberse a otros factores, tales como mutaciones del genotipo viral<sup>33,63</sup>. Contrastando con esto Paterson<sup>64</sup> achaca esta falta de correlación al método de medida de la adherencia utilizado y propone que el método patrón debería ser el sistema MEMS cap.

#### **1.2.4.2. Resistencia al tratamiento antirretroviral**

Además de la importancia que tiene la adherencia para evitar el FRT, y al igual que sucede con otros fármacos antiinfecciosos no debe olvidarse que existe el riesgo de aparición de cepas resistentes<sup>65-66</sup>. Indudablemente esta situación obliga a implantar programas de apoyo dirigidos a mejorar la adherencia de los pacientes con TAR<sup>30</sup>.

Debido a la aparición de resistencias cruzadas entre los fármacos que actúan sobre la misma diana del ciclo replicativo viral, se condiciona que, en los pacientes que han desarrollado resistencias por tratamientos subóptimos, las posibilidades de un tratamiento eficaz sean muy limitadas. La resistencia cruzada es muy común entre los ITINN -también se ve con algunos ITIN- y es amplia entre los IP, esto podría desarrollar un serio problema en un futuro muy próximo<sup>67</sup>. De este modo, se ha descrito la transmisión de cepas VIH resistentes<sup>68</sup> y como consecuencia, el FRT en pacientes que reciben su primer TAR.

La necesidad de altos niveles de adherencia para alcanzar beneficios potenciales del TAR es coherente con la biología del HIV. Niveles subterapéuticos de la medicación ARV están asociados con una continua replicación viral y selección de múltiples mutantes en el gen que codifica la

enzima viral (transcriptasa reversa o proteasa) que es diana de los fármacos utilizados actualmente. El relativo alto índice de mutaciones a cada codón durante la transcripción inversa y el elevado número de linfocitos CD4 infectados hace que probablemente preexistan clones de VIH con múltiples mutaciones que causan resistencia a fármacos. Cuando los pacientes no se adhieren a los fármacos prescritos, los clones VIH con resistencia parcial se expanden y acumulan mutaciones adicionales<sup>47</sup>.

Esto –la resistencia cruzada y acumulada- que a nivel individual es muy importante, adquiere una trascendencia extraordinaria a nivel colectivo, ya que la transmisión de cepas multirresistentes a la comunidad puede minimizar los grandes avances alcanzados con el TAR<sup>65,69</sup>. Pacientes en edad madura y con buen aspecto tienen mayor riesgo para la transmisión, y el riesgo añadido se incrementa si la replicación viral no se suprime<sup>62</sup>.

#### **1.2.4.3. Progresión clínica y descenso de linfocitos CD4**

No existen datos que permitan definir una respuesta inmunológica adecuada. La ausencia de respuesta o el empeoramiento inmunológico significativo suele definirse como el descenso de la cifra de linfocitos CD4+ mayor del 30% de la cifra basal. Esta cifra se ha tomado de forma arbitraria, considerando las variaciones fisiológicas y técnicas de medición según las Recomendaciones Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA 2004<sup>10</sup>.

Paralelamente al aumento de los linfocitos CD4+ hay una disminución de los linfocitos CD8+ y de los marcadores de activación del sistema inmunitario que refleja la disminución de la CV en plasma y tejido linfático<sup>70-71</sup>. Sin

embargo, en algunos pacientes se observa una discordancia entre la respuesta virológica e inmunológica al TAR.

Existen pacientes que incrementan<sup>62</sup> o mantienen<sup>16,72</sup> una cifra estable de linfocitos CD4+ durante periodos más o menos prolongados a pesar de tener una CVP detectable. Una explicación a esto podría ser que pacientes que experimentan fracaso virológico de TAR pueden aún tener beneficios clínicos si la resistencia a múltiples mutaciones en HIV-1 limita sustancialmente la virulencia o la adaptación viral<sup>62</sup>. En otras ocasiones la cifra de linfocitos CD4+ disminuye o no aumenta a pesar de que la CVP es indetectable<sup>73-74</sup>. En este escenario, se podría pensar que exista una CV indetectable en tejido linfático originado por un TAR subóptimo<sup>73</sup>.

Por otra parte la aparición de una infección oportunista relacionada con el sida debe considerarse como un FRT por progresión clínica, y en general está precedido de un fracaso inmunológico y virológico<sup>10</sup>.

Entre las consecuencias de una mala adherencia cabe destacar fracaso terapéutico, seguido por el avance de la infección y la dificultad de encontrar terapias farmacológicas alternativas eficaces ante la aparición de cepas resistentes<sup>75</sup>, lo cual se traduce en una mayor morbilidad y mortalidad<sup>48,76-79</sup>, incluso en pacientes que iniciaron TAR con  $\geq 350$  CD4/ml<sup>77</sup>.

Muchos pacientes que experimentan fracaso virológico y clínico podrían incluirse en 2 grupos. El primer grupo comprende pacientes que han recibido múltiples fármacos ARV durante un periodo prolongado de tiempo y que pueden estar infectados en su mayoría con cepas VIH resistentes a múltiples

fármacos. El segundo grupo comprende pacientes cuya adherencia es mala al TAR. Los 2 grupos no son excluyentes<sup>48</sup>.

#### **1.2.4.4. Ineficiencia de la terapia antirretroviral.**

Otro aspecto que no debe desdeñarse es el económico. El coste de los fármacos ARV en nuestro país se ha valorado alrededor de 6.060-12.121 euros por paciente y año (9.091 euros de media). Si se estima que en España existen un total de 50.000 pacientes en tratamiento y que la tasa de buen cumplimiento del TAR oscila entre el 50-70% de los pacientes, el valor de los medicamentos dispensados a pacientes no cumplidores puede ascender a 182 millones de euros anuales<sup>10</sup>. En una sociedad como la nuestra donde los recursos son limitados, se hace necesario establecer programas que garanticen el uso correcto de los mismos.

En consecuencia, los recursos que se empleen en la financiación de programas de apoyo y soporte orientados a aumentar la adhesión se compensarán sobradamente con el ahorro obtenido en el mejor uso del TAR<sup>17,80</sup>. Incluso se ha sugerido una tendencia poco dispuesta del clínico hacia la prescripción de TAR en pacientes que perciben que son de alto riesgo para una baja adherencia<sup>49</sup>.

### 1.2.5. Importancia real de adherencia ¿cuánta adherencia es necesaria?

#### 1.2.5.1. Valor práctico de la adherencia necesaria

La falta de adherencia al TAR es la primera causa de FRT. las características virológicas del VIH determinan que cuando existen niveles subterapéuticos de los fármacos ARV el virus pueda multiplicarse y desarrollar resistencias<sup>10</sup>.

En los primeros estudios sobre adherencia en pacientes con infección por el VIH se siguieron criterios similares a otras infecciones crónicas y se aceptó como adecuado un cumplimiento mayor del 80%<sup>81</sup>. Sin embargo, a partir de la etapa de los IP, al relacionar grado de adherencia con efectividad del tratamiento se evidencia que breves periodos de bajo cumplimiento o descanso en la medicación se asocian con aumentos de la viremia<sup>20</sup>.

Paterson et al<sup>48</sup> establecieron una clara relación entre grado de cumplimiento del tratamiento con IP, observando la mayor tasa de viremia indetectable (CVP<50 copias/ml) cuando el cumplimiento de los pacientes era superior al 95%<sup>48,77-78</sup>. Por ello, parece claro que la obtención del resultado óptimo del TAR requiere una adhesión casi perfecta y el respeto de los intervalos entre dosis y la relación con las comidas<sup>82</sup>. La cantidad de adhesión necesaria para que el TAR cumpla su papel, probablemente dependa de numerosos factores y ese nivel de eficacia sea diferente para cada caso; se ha optado por una adherencia inferior al 90% de las tomas por la mayor frecuencia que este hecho se asocia con el cese de la supresión viral<sup>48,82-83</sup>.

Las tasas de cumplimientos descritas en enfermedades crónicas oscilan entre el 0 y el 90% con tasa promedio estimadas de 50%<sup>31</sup>. En el contexto de la enfermedad por VIH las tasas de no-adherencia con TAR oscilan entre el 33-60%<sup>84-85</sup>. En España se barajan cifras de adherencia entre el 56-62%<sup>45,47,82,86</sup>.

La adherencia a agentes ARV asume una importancia adicional cuando el esfuerzo por la complejidad del régimen es considerable, debe prolongarse en el tiempo y es frecuente la aparición de efectos adversos a corto y largo plazo. Sin embargo el grado exacto de cumplimiento necesario dependerá del régimen empleado, de la farmacocinética y la farmacodinamia de cada uno de los agentes usados y de factores relacionados con el virus infectante y el paciente<sup>87</sup>.

#### **1.2.5.2. Influencia de la adherencia en el inicio del TAR.**

Hay muchos estudios sobre cuándo iniciar TAR por primera vez, sin embargo no se aprecia que ajusten por nivel de adherencia de los pacientes<sup>88-90</sup>. Esta limitación es muy importante porque una adherencia incompleta se asocia con incremento de mortalidad<sup>77-79</sup>. Según el estudio de Wood<sup>77</sup> una adherencia óptima sería crucial para que el inicio del TAR se retrase hasta el nivel de 200 CD4 en vez de 350 como se propone en las Recomendaciones del 2004<sup>14</sup>. Esto es así porque se ha visto que al comparar pacientes adherentes que iniciaron TAR a  $\geq 350$  y los que iniciaron entre 200-350 CD4 tuvieron una tasa de mortalidad similar (estadísticamente no significativo)<sup>77</sup>.

### **1.2.5.3. Influencia de la adherencia en las interrupciones supervisadas del TAR.**

En relación a las Interrupciones supervisadas del TAR o vacaciones terapéuticas, se trata de una recomendación sobre la suspensión del TAR temporal en aquellos pacientes, con CV indetectable y buena situación inmunológica y clínica, que iniciaron el TAR con recuento de CD4 >350 cél/ml. No existen datos clínicos que avalen esta recomendación o que confirmen la seguridad de esta suspensión. Sí se sabe que los riesgos potenciales incluyen el rebrote de la replicación viral y la vuelta al deterioro inmunológico.

Por otra parte los beneficios que se derivarían serían: estimulación de la respuesta inmune celular en pacientes con CVP indetectable; reversión de mutaciones del VIH, en pacientes con mult fracasado, previo al inicio de un TAR de rescate; reducción de la toxicidad e interacciones; una mejora en la calidad de vida del paciente y en menor grado disminución el gasto sanitario<sup>10</sup>.

## **1.3. FACTORES QUE CONDICIONAN LA ADHERENCIA**

Con el aumento de los cada vez más eficaces tratamientos contra el VIH, se incrementa el interés por la comprensión y manejo de la no adherencia, así como conocer las variables que intervienen al ser un problema multifactorial.

Son muchos los estudios que tratan de identificar factores relacionados con la adherencia pero es escaso el éxito obtenido en la mayoría de los casos.



Por otra parte, 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<sup>30</sup>. En este contexto es preciso señalar que la adherencia es un proceso dinámico, sujeto a variaciones a lo largo del tiempo. Hay muchos estudios que al ser de corte transversal y la gran mayoría de los pacientes con experiencia en el tratamiento, es probable que se hayan detectado los problemas de adhesión a medio-largo plazo y no los propios del inicio y primeras etapas del tratamiento<sup>91</sup>. Esta razón puede explicar el no observar la asociación con la adhesión de variables descritas por numerosos autores<sup>92-93</sup>.

### **1.3.1. Factores relacionados con el individuo.**

En general, las características sociodemográficas como sexo, raza, bajo estado socio-económico o nivel educativo y pasado de adicción a drogas no son predictores fiables de una adherencia subóptima<sup>94</sup>. Al contrario, un alto estado socio-económico y nivel educativo y la ausencia de un pasado de drogas de abuso no predice una adherencia óptima<sup>95</sup>.

Sin embargo, algunos estudios han relacionado la adherencia con la edad<sup>48,86,96-99</sup>, el sexo<sup>100</sup>, la raza<sup>101-103</sup>, el nivel cultural<sup>48,86,100,102,104</sup> y la situación económica<sup>48,101,103</sup>.

Otras características como disponer de domicilio fijo y soporte social han sido claramente relacionadas con una mejor adherencia<sup>21,50,86,96,100</sup>. Los factores psicológico juegan un papel clave en el cumplimiento. La ansiedad, las depresión y el estrés dificultan la consecución de una adherencia

adecuada<sup>48,86,100,101,103,105,106</sup>. Dada la elevada prevalencia de estas enfermedades en los pacientes con infección VIH es necesario considerar la intervención psicológica y psiquiátrica como parte importante de la asistencia habitual. En un estudio realizado en pacientes que recibían zidovudina, la adherencia pasaba del 81 al 52,6% según la ausencia o presencia de dichos factores<sup>107</sup>.

Incluso en las recomendaciones internacionales del 2004<sup>14</sup>, se ha propuesto debido a la alta prevalencia de este tipo de patologías, que en pacientes con una adicción activa, sustancia de abuso o enfermedad mental<sup>108-109</sup> y por sospecha de adherencia subóptima, se puede postponer temporalmente el tratamiento, ya que es más deseable la suspensión del tratamiento completo que la adherencia incierta durante 1-2 meses.

La adicción activa a drogas y/o alcohol también ha sido identificada como factor de riesgo relacionado con el mal cumplimiento por muchos autores<sup>21,47,50,86,91,96,99,105-106,110</sup>.

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>21,50,97,102,106,111</sup>. La capacidad del paciente para entender la relación entre adherencia y resistencia a la medicación también ha mostrado predecir una mejor adherencia<sup>91</sup>.

En definitiva, la adherencia al tratamiento constituye una conducta compleja individual en la que intervienen numerosos factores concomitantes.

### 1.3.2. Factores relacionados con la 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. El seguimiento de la medicación puede resultar complejo cuando la persona está asintomática y no percibe la gravedad en su situación. Por otra parte, la aparición de síntomas potencia la adhesión; sin embargo en personas sintomáticas la remisión de las molestias al tomar la medicación puede relativizar la percepción de riesgo y disminuir la adhesión<sup>30</sup>.

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<sup>96,99,102,105,112</sup>. Sin embargo, según los datos obtenidos por Gao et al<sup>113</sup>, los pacientes en estadio B o C presentan una mejor adherencia que los pacientes en estadio A, ya que se asocian el mal cumplimiento con un mayor riesgo de complicaciones.

Las percepciones del personal sanitario y de los pacientes ante una entidad en la que los conocimientos están en permanente cambio son importantes. Así antes del año 1996, el grado de aceptación y de adherencia estaba en torno al 40-60% debido, en parte, a los continuos fracasos del TAR<sup>114</sup>. Pero a partir de la introducción de los IP y las terapias combinadas, los resultados se tornan optimistas y esperanzadores, las expectativas mejoran y el grado de confianza, aceptación y adherencia aumenta<sup>115</sup>.

La esperanza de autoeficacia del TAR, entendida como la creencia del paciente sobre su capacidad para adherirse al tratamiento, es un factor que se

ha relacionado con la adherencia fuertemente en múltiples estudios<sup>91,106,110,111</sup>, asignando incluso un riesgo de adherencia de 5,3<sup>50</sup> o de 3,33 veces<sup>98</sup> para pacientes con alta creencia en su capacidad.

Sin embargo no hay evidencia de asociación entre la adherencia y la esperanza de resultado del tratamiento positivo o negativo. Esto apoya la teoría de aprendizaje social de Bandurra<sup>116</sup> que viene a decir que la esperanza de autoeficacia es un factor mas determinante en la adherencia, que la esperanza de los resultados. Según esta teoría el esfuerzo, en individuos que creen en su capacidad para adherirse al TAR, sería menor en cuanto a adoptar medidas que faciliten la adherencia. Incluso una sólida creencia en la propia capacidad del paciente puede soportar esfuerzos durante prolongados periodos de tiempo aun a la vista de resultados incierto o repetidamente negativo.

El esfuerzo que le representa a la persona seguir el tratamiento es una variable importante, sobre todo durante el mantenimiento de la terapia. La percepción de beneficio potencial es fundamental en enfermedades crónicas y de curso asintomático<sup>21</sup>. En el estudio de Tuldra<sup>110</sup>, tanto la creencia en la capacidad para cumplir el tratamiento (OR=13,75) como el esfuerzo de cumplirlo (OR=5,38) se asociaron significativamente con la adherencia.

### **1.3.3. Factores relacionados con el régimen terapéutico.**

En numerosos estudios se ha demostrado que la adherencia al TAR disminuye cuando el TAR aumenta su complejidad<sup>48,86,94,96,117</sup>, interfiere con los hábitos -bien en el horario de trabajo o en ciertos momentos de la vida social

del paciente<sup>118</sup>, presenta requerimientos dietéticos<sup>119</sup>, aparecen efectos adversos<sup>50,53,96-97,103,105,112</sup>, o es prolongado en el tiempo<sup>109,117</sup>.

Aunque se asume que reducir la frecuencia de dosis o la carga de pastillas incrementará la adherencia, no en todos los estudios se ha podido demostrar esto<sup>48,111</sup>. Por otra parte algunos estudios sugieren que la no adherencia tiende a incrementarse con el número de administraciones de fármacos al día<sup>53,98</sup> y el número de fármacos distintos<sup>53,100,102</sup> y gran número de dosis al día<sup>102,106</sup>.

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<sup>119</sup> mostró que el porcentaje de pacientes no adherentes aumenta considerablemente cuando en la definición de adherencia también se tienen en cuenta las consideraciones dietéticas.

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>96</sup> los pacientes que refirieron un mayor número de síntomas durante los primeros meses de inicio del TAR 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

signos de lipodistrofia –un efecto secundario del TAR caracterizado por acumulación de grasa en diversas partes del cuerpo- y el fracaso en el mantenimiento de la adherencia<sup>97,119</sup>. Con el agravante de que una mejor adherencia al TAR se asocia con un mayor riesgo de lipodistrofia

#### **1.3.4. Factores relacionados con el equipo asistencial.**

Algunos autores como Wilder<sup>121</sup> defienden que la adhesión terapéutica está en función de la efectividad de la comunicación profesional de la salud y paciente, y de la idoneidad de las recomendaciones terapéuticas, entendiendo como idónea no sólo al contenido de la información dada, sino al cómo se ha dado esa información.

Por otro lado Diamond<sup>122</sup>, expone la importancia del tono afectivo y emocional de la relación terapéutica; una relación basada en la empatía puede ser válida para solucionar los dilemas éticos que surgen en el rechazo del tratamiento y así poder reducir el mismo. Así uno de los aspectos más importantes para el cumplimiento sería una alianza recíproca entre el paciente y el profesional, que se basa en el respeto mutuo y ayudaría al médico y al paciente a tomar decisiones informadas sobre terapia<sup>95,113</sup>.

Por lo que respecta a la información, no se trata de un exceso de esta sino de unas explicaciones que se recuerden de una forma clara y precisa<sup>123</sup>. Se trata pues de una mejora de la calidad de la información entendida, que pasa incluso por un cambio en el paciente de sus creencias o estereotipos erróneos, a través del diálogo razonado. Esto supone para el paciente una

percepción más alta de autoeficacia y control, y por tanto una mejora en la adhesión terapéutica al TAR<sup>123-124</sup>.

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>17,21</sup>.

Por último la satisfacción del paciente es una medida de la prestación de los servicios sanitarios, está condicionada por la relación profesional de salud-paciente y constituye uno de los determinantes centrales de la conducta del cumplimiento<sup>125</sup>.

En general todos los factores anteriores pueden ser modificados por la intervención sanitaria, fundamentalmente una mayor información sobre la importancia de la adhesión, el adecuar el tratamiento al ritmo de vida del paciente, de modo que perciba una mayor facilidad para llevarlo a cabo y la ayuda para el abandono del consumo de drogas ilegales. Incluso en circunstancias muy difíciles, como las personas sin hogar, es factible conseguir una buena adhesión al TAR si se ofrecen servicios e incentivos adecuados a las necesidades del paciente<sup>110,126</sup>.

#### 1.4.MEDIDAS DE ADHERENCIA

Desde hace tiempo se intenta buscar, sin éxito, el mejor para medir la adherencia al tratamiento farmacológico. El método ideal para evaluar la adherencia es la observación directa del paciente en el acto de ingesta del fármaco, método que se está empezando a utilizar para algunos casos en la terapia VIH, pero que, por razones obvias, resulta inviable su generalización en el ámbito asistencial.

Los métodos de medición del grado de adherencia al TAR , no son otra cosa que la aplicación o adaptación de los métodos generales utilizados para otras terapias a la particular del VIH.

Aunque hay un creciente consenso en torno a la importancia de la adherencia, es problemática su medición por no existir un patrón estándar aceptado de manera universal y la dificultad que presenta su medición<sup>33,47,127</sup>. Sin embargo hasta que no haya un método patrón para la adherencia, la evaluación de las medida de adherencia normalmente requiere construir ensayos de validez<sup>128</sup>. Existen varios métodos para medir la adherencia, todos ellos con limitaciones y defectos. Por ello, sería recomendable combinar varios métodos para obtener datos de la situación real con la mayor exactitud posible<sup>33,51-52,54,129,130</sup>. La medida de cumplimiento debe reflejar la toma de la medicación, tanto en unidades galénicas como en tiempo además de medir la consecución de los objetivos planteados (por ejemplo viremia no detectable). El cumplimiento debería expresarse como tasa de adherencia global y, si es posible, medirlo para cada uno de los medicamentos del régimen terapéutico.



El método ideal para detectar la adherencia debería tener una perfecta sensibilidad –identificando individuos con adherencia imperfecta- y especificidad –identificando pacientes con perfecta adherencia-. Es clásico agrupar los métodos para valorar la adherencia en métodos directos e indirectos.

### **1.4.1. Medidas directas**

#### **1.4.1.1. Determinación de niveles plasmáticos de fármacos antirretrovirales**

Consiste en la determinación de concentraciones de fármaco o sus metabolitos en los fluidos orgánicos -plasma, saliva u orina-. En general estos métodos son objetivos, específicos y con ellos se obtienen índices de incumplimiento mayores que con los métodos indirectos, pero también son más sofisticados, caros, además no son fáciles de aplicar por ello se suelen dejar para la investigación. Por otra parte los niveles adecuados de fármaco se han asociado de forma significativa con la respuesta viral y con la adherencia autoreferida por cuestionario<sup>131</sup>.

Se ha utilizado como método patrón en diversos estudios para correlacionar otras medidas de la adherencia, como autoreferencia del paciente<sup>76,110,132</sup>.

Tiene el inconveniente de la variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético de algunos fármacos, de modo que, bajas concentraciones de IP pueden ser la consecuencia de una pobre

farmacocinética individual del paciente<sup>33</sup>, lo que requiere que la interpretación de los resultados se realice por expertos, siendo un método poco práctico<sup>133</sup>.

Duong et al<sup>33</sup> por su parte observó en su estudio, que la mayoría de los pacientes con fracaso virológico y niveles de IP normales tuvieron mutaciones de genotipo viral. Esto sugiere que la monitorización de parámetros farmacocinéticos individuales de IP pueden ser útiles para ajustar dosis y asegurar eficacia terapéutica<sup>33</sup>. Otra limitación es que la concentración sérica de ITIN puede no reflejar concentraciones intracelulares de trifosfatos activos.

Por otra parte, el hecho de encontrar valores correctos de fármaco en plasma el día de la extracción de la muestra no garantiza que el cumplimiento sea continuo. Medir niveles plasmáticos de fármacos con vida media corta como los IP, proporciona sólo datos sobre la dosis de IP tomada el día anterior<sup>33</sup>, sobreestimando la adherencia si los pacientes toman la medicación sólo días antes de la cita médica<sup>106</sup>. Sin embargo varios estudios han demostrado que la valoración de las últimas dosis dan una estimación de adherencia a largo plazo<sup>52,111</sup>.

#### 1.4.1.2. Marcadores biológicos

La medida de volumen corpuscular medio (VCM) como marcador de ZDV o d4T se ha utilizado ya en algunos estudios<sup>33,134-136</sup>. Así en pacientes en los que no se altera dicho parámetro se debe sospechar baja adherencia. Este método tiene limitaciones, no siendo útil en caso de alteraciones hematológicas concomitantes como deficiencia de ácido fólico, vitamina B12, alcoholismo y otras alteraciones hepáticas.

Otros parámetros biológicos utilizados para medir la adherencia son: hiperbilirrubinemia-adherencia al indinavir<sup>137</sup> y niveles plasmáticos de ácido úrico-adherencia a Indinavir<sup>138</sup>. Es importante destacar que en este último método, Duong<sup>33</sup> en su estudio no encontró asociación.

#### **1.4.2.Méridas indirectas**

Suelen ser los más utilizados, por ser sencillos y baratos, si bien tienen el inconveniente de no ser totalmente objetivos –ninguno con fiabilidad del 100%- puesto que la valoración final se ve influida por diversas variables que tienden a sobreestimar el cumplimiento, con lo que sólo se identifican una parte de los malos cumplidores. Pueden existir fuentes de error en las medidas como consecuencia de la variabilidad del observador –elección de palabras en un cuestionario- o del sujeto –fluctuaciones de ánimo-.

##### **1.4.2.1.Adherencia autoreferida por el paciente.**

Las técnicas de cumplimiento autoreferido o autovaloración del cumplimiento se basan en pedir al enfermo que informe acerca de su adherencia. En general incluyen procedimientos como la entrevista directa o respuestas a cuestionarios más o menos estructurados.

Es el método más común, se ha empleado con frecuencia en investigación ARV<sup>47,50,85,106,111</sup> debido a que es fácil de aplicar, reproducible, de bajo costo y puede ayudar a recopilar las razones de la no adherencia de los pacientes<sup>106</sup>.

En general, este método es poco sensible para la no adherencia, muy variable según los estudios<sup>51,54,139-140</sup> y una especificidad aceptable. Por otra parte, sobreestima la adherencia<sup>51,141</sup> cuando se compara con otros métodos de valoración más objetivos como el recuento de comprimidos<sup>142</sup> o los dispositivos electrónicos<sup>48,49,83,142-144</sup>.

En este tipo de medidas se tiene que presuponer que los pacientes recuerdan con precisión su comportamiento y aportan respuestas honestas. Una limitación importante de este método es que los pacientes reflejen sólo la adherencia a corto plazo o una media de adherencia y la puedan sobreestimar<sup>106</sup>. Las cuestiones de adherencia referida aportadas por Duong<sup>33</sup> evalúan el consumo de fármacos a corto y largo plazo lo que nos da una medida más precisa de adherencia autoreferida por el paciente.

No obstante las limitaciones de este método no han sido obstáculo para demostrar su asociación a la respuesta viral<sup>19,33,47,50,52,106,109,145</sup> o los niveles séricos del fármaco<sup>110,112,131-132</sup>. Incluso los pacientes que no tomaron una dosis de fármaco 2 días antes de su visita, tuvieron una viremia detectable<sup>52</sup>.

La adherencia autoreferida se define en estudios de investigación en rangos de 0 hasta 100%<sup>48,111,132,146-147</sup>. Describiéndose rangos de no adherencia del 50% cuando el punto de corte es <80% de la medicación tomada<sup>146</sup>.

Es importante resaltar que según resultados de los EC muestran que el personal sanitario no es muy bueno como predictor de la adherencia<sup>47,48,144,148</sup>. Un dato interesante es que la adherencia referida por el clínico y la autoreferida por el paciente es muy discordante, Haubrich<sup>47</sup> nos refiere un índice kappa de 0,02  $p=0,05$ , con discordancia en 45% (69/157) de los pacientes. En otro

estudio<sup>48</sup> la adherencia referida por médicos y la enfermera no tiene buena correlación con respecto al sistema MEMS, incorrecta en en 41% y 30% de los pacientes respectivamente. En el estudio de Melbourne<sup>144</sup>, 33% de no adherentes se identificaron como adherentes por los sanitarios y el 36% de adherentes se identificaron como no adherentes –siempre respecto a MEMS-. La explicación parece ser que esta medida puede sesgarse porque algunos pacientes exageran su cumplimiento en agradecimiento al médico<sup>48</sup>. En otro estudio<sup>147</sup> se reveló que los sanitarios sobreestiman la influencia de los factores sociales sobre la adherencia. Sin embargo puede tener utilidad para dirigir intervenciones de la misma y en el seguimiento global de estas<sup>47</sup>.

Por otro lado, casi puede afirmarse que hay tantos cuestionarios como estudios de investigación publicados. 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 se ha puesto claramente de manifiesto al aplicar a una misma población cuestionarios diferentes, obteniendo resultados absolutamente dispares<sup>127</sup>.

Entre los cuestionarios validados recientemente en la población española, cabe destacar el cuestionario SMAQ<sup>149</sup>, con 72% y 91% de sensibilidad y especificidad respectivamente. Se trata de 6 preguntas; 4 de ellas son dicotómicas “alguna vez ¿olvida tomar la medicación?” “¿toma siempre los fármacos a la hora indicada?”, “alguna vez “¿deja de tomar los fármacos si se siente mal?”, “¿olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?”; las otras dos son continuas “en la última semana ¿cuántas veces no

tomó alguna dosis?” y ¿desde la última visita ¿cuántos días completos no tomó la medicación?”. Se considera un paciente no adherente cuando en cualquiera de las 6 preguntas la respuesta es en sentido no adherente.

El método de Morisky-Green-Levine<sup>150</sup> se ha utilizado para valorar la adherencia al tratamiento de la hipertensión arterial, y ha sido validado para la población española. Consiste en una serie de 4 preguntas: “¿Se olvida usted de tomar alguna vez los medicamentos? ¿toma los fármacos a la hora indicada? ¿cuando se encuentra bien, deja de tomar los medicamentos?, y si alguna vez las pastillas le sientan mal, ¿deja usted de tomarlas?”. Se considera buen cumplimiento cuando se responde correctamente a las 4 preguntas. Una respuesta inadecuada les incluirá como no cumplidores. Es poco costoso y muy fiable cuando el enfermo asegura no cumplir la medicación. Su sensibilidad es 0,81 mientras que su especificidad es baja -0,44-. Codina<sup>54</sup> utiliza un cuestionario mixto en el que se combinan preguntas del test de Morisky con preguntas relacionadas con el seguimiento durante el último mes. En función del número de días que el paciente había abandonado el tratamiento durante el último mes se cuantificó la adherencia de manera categórica en 95 (1-2 días), 75 (1 semana), 50 (2 semana) 25 (3 semana) y 0% (4 semana). Esta clasificación también la utilizó Chesney<sup>106</sup> en su estudio.

El método Haynes-Sackett<sup>31</sup> tiene en cuenta que las preguntas no generen un sentimiento de culpa o que su confesión sea socialmente aceptable, proponiendo la siguiente forma de preguntar: “La mayoría de los pacientes tienen dificultad en tomar todos los comprimidos todos los días, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos? “ Si la respuesta es afirmativa se

solicita al paciente el número medio de comprimidos olvidados en un periodo de tiempo y se determina el porcentaje de cumplimiento comparado con el número de comprimidos prescritos. Se considera cumplidor aquel enfermo que declara haber tomado entre el 80 y 110% de los prescritos.

Un método propuesto en varios estudios<sup>76,132</sup> consiste en hacer dos preguntas: “¿cuánto se siente de capaz para tomar el tratamiento prescrito?” la respuesta estaría entre valores de 1 a 5, y “¿cuánto esfuerzo le supone tomar la medicación? con valoración de 1 a 100. Los puntos de corte serían 4 y 36 respectivamente, coincidiendo así en los dos estudios. Esta valoración demostró tener una correlación con los niveles plasmáticos del fármaco en un 88% de los casos en el estudio de Tuldra<sup>132</sup>, sin embargo en el estudio de Martín-Fernandez<sup>76</sup> la concordancia de la adherencia –las 2 preguntas positivas- y las citas a dispensación -IC>95%- fue muy débil ( $k=0,24$  95% IC 0,134-0,358). En un estudio posterior de Tuldra et al<sup>110</sup> la adherencia así medida se correlacionó con niveles plasmáticos en 93% de los casos. Según Haubrich<sup>47</sup> parece válido para detectar no-adherencia, aunque poco sensible para medir adherencia.

Otro método consiste en preguntar acerca de las dosis olvidadas. Duong<sup>33</sup> utiliza un cuestionario con 4 preguntas, con las que se evaluó el consumo de fármacos a corto -4 días- y largo plazo -4 últimas semanas- proporcionando una medida más precisa de la adherencia del paciente y se observó la relación significativa con la respuesta virológica. La sensibilidad de esta prueba es de 0,74 y la especificidad 0,54, valor predictivo positivo (VPP) 0,83 y valor predictivo negativo (VPN) 0,40. Martín-Sánchez<sup>91</sup> propone la

combinación de: autoreferencia del paciente de dosis olvidada en los 4 últimos días -no adherentes si dosis tomada es <90% de la dosis prescrita- junto con la cita a dispensación en 3 últimos meses –no adherente si tiene más de 9 días de retraso-. Se establecía cumplidor sólo en el caso que lo fuera a los dos criterios. Liu<sup>51</sup> por su parte sólo pregunta sobre el olvido en la última semana, sobre esto Paterson<sup>48</sup> advierte que puede no ser suficientemente sensible para determinar si el paciente es o no cumplidor.

#### 1.4.2.2. Registro de dispensación.

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 dispensa. Por tanto habría que tener en cuenta las limitaciones de esta medida, cuando hay cambio de dosis<sup>130</sup>, desplazamientos puntuales a otro hospital, ingresos hospitalarios y/o compartir la medicación con algún miembro de la familia, si bien la medicación recogida no tiene por qué equivaler a la medicación ingerida<sup>151</sup>.

Para valorarla se utiliza el Índice de cumplimiento (IC) que se define como:

$$\text{IC} = \frac{\text{las unidades de medicación dispensada}}{\text{las unidades de medicación prescrita}} \times 100$$

Aunque es una variable cuantitativa, el método empleado generalmente es transformarla en variable cualitativa y exigir una tasa muy alta de cumplimiento para valorarlo como correcto. Según diversos estudios el punto



de corte en 95% se correlaciona de forma significativa con la respuesta virológica<sup>48,132</sup>. Con este índice partimos de un error, ya que suponemos que cuando se recoge la medicación se toma en su totalidad como ya indicó Montesinos<sup>151</sup>. Si bien la validez, sensibilidad, especificidad o representatividad de estos métodos de medición no es ideal, parece probado que el punto de corte "90%" se correlaciona de forma significativa con la respuesta virológica<sup>48,82</sup>. Parece lógico establecer este límite como valor que permita clasificar a un paciente como cumplidor (>90%) o cumplidor parcial (<90%)<sup>30</sup>.

Esta medida es fácil de realizar, es objetiva y ha mostrado una correlación adecuada entre cumplimiento y SCV<sup>62,78</sup> y aceptable especificidad y sensibilidad<sup>152,153</sup>.

En una revisión de 41 estudios de adherencia realizados por el método de recogida de medicación se comprobó que los pacientes obtienen menos medicamentos que los prescritos siendo frecuentes las interrupciones de tratamientos<sup>130</sup>. Se ha estudiado la validez de este método en comparación con el recuento de comprimidos, el autocumplimiento y el registro electrónico en la terapia antihipertensiva<sup>154</sup>. Como método patrón se utilizó el registro electrónico -índice de adherencia de 0,92-, registros de dispensación -0,97- y el recuento de formas sólidas que presentó un índice de 0,95.

#### **1.4.2.3. Recuento de la medicación sobrante.**

Consiste en contar el número de unidades de medicamento que tiene el paciente al principio y al final del período estudiado, estimar la diferencia y

determinar la cantidad de medicación prescrita durante el citado periodo. El cálculo del porcentaje de cumplimiento (PC) se realiza mediante la fórmula:

$$PC = \frac{\text{Unidades dispensadas} - \text{Unidades devueltas}}{\text{Unidades prescritas}} \times 100$$

Unidades prescritas

Habitualmente, se define como buen cumplimiento, la toma de 80-100% de número total esperado de comprimidos. En el tratamiento VIH se requiere una adherencia casi perfecta, por ello se considera mala adherencia cuando es menor del 90%.

Aunque es un método simple y objetivo se emplea mucho tiempo en el recuento y la valoración es compleja<sup>51</sup>. Por otra parte puede inducir a una sobreestimación de la adherencia debido a la manipulación en el número de pastillas devueltas por parte del paciente, efecto "pill dumping"<sup>51,140</sup>. Sin olvidar que se requiere por una parte la voluntad del paciente de devolver la medicación sobrante y por otra, la disponibilidad de personal suficiente para contar las unidades devueltas.

La necesidad de colaboración del paciente es la limitación que presentan los estudios basados en esta medida. En el estudio de Codina<sup>54</sup>, hubo un 28% de pérdidas de pacientes que no devuelven la medicación sobrante. Esto puede producir un sesgo, ya que los pacientes incluidos tienen mayor tendencia a colaborar y por tanto presentan mayor adherencia.

Es el método de referencia utilizado en algunos estudios de comparación de métodos indirectos. Codina<sup>54</sup> lo utilizó como método patrón para evaluar su

correlación con otros 2 métodos (citas de dispensación y autoreferencia del paciente), y observó que aunque la concordancia entre los métodos es aceptable (75,1 y 73,2% respectivamente), tanto uno como otro sobreestiman la adherencia respecto al método patrón (recuento de la medicación sobrante) con un 72,5%. También en el estudio ADEPT<sup>143</sup>, realizado con 81 pacientes, las cantidades medias de medicación tomada fueron, según los distintos métodos de valoración, los siguientes: 96% para el cumplimiento autoreferido, 85% para el conteo de comprimidos y un 73% para el sistema electrónico, lo que indica que el recuento es más exacto que el cumplimiento autoreferido para valorar la adherencia

#### **1.4.2.4. Monitorización electrónica.**

Es un método más sofisticado. Actualmente existen dos sistemas: el “Electronic Drug Exposure Monitor” (EDEM, Aardex corporation, Palo Alto, California) y el “Medication Even Monitoring System” (MEMS, Aprex corporation, Union City, California).

El sistema MEMS comprende un frasco de plástico estándar con una tapa electrónica que registra la fecha y hora de apertura del frasco. Los parámetros que se computan para el cumplimiento son número de dosis tomadas diariamente, hora en que las dosis son tomadas e intervalo entre las dosis. Con este sistema se observó hasta un 43% de pacientes que se desviaban más de 2 horas en los intervalos prescritos<sup>144</sup>.

Hasta el momento es el método más objetivo y fiable, teniendo una alta correlación –medido por número pacientes- entre la adherencia (>90%) y la

SCV según refiere Arnstein<sup>83</sup> en su estudio, siendo similar a la observada por Paterson et al<sup>48</sup> ( $r=0,55$ ) y ligeramente inferior a las referidas por Bangsberg et al<sup>49</sup> ( $r=0,81$ ). De esta forma, han servido como medida patrón en algunas publicaciones para establecer la validez de otros métodos<sup>83,149,155</sup>.

Melbourne observó que al comparar el método MEMS con la autoreferencia, ésta última sobreestimaba la adherencia<sup>144</sup>, -90,3 y 97,5% de adherencia media respectivamente-; en el estudio de Golin<sup>143</sup> realizado también en pacientes VIH se obtuvieron resultados similares -80% vs 96%- . La diferencia más importante entre la autoreferencia y MEMS ha sido la de Bangsberg<sup>49</sup> donde la adherencia fue de 89 y 67% respectivamente.

No obstante otros inconvenientes como el tamaño (grande) o el precio hacen que se reserven para EC o estudios de investigación<sup>156</sup>, además la apertura del envase no significa necesariamente la toma del medicamento

#### **1.4.2.5. Evolución clínica y datos analíticos.**

Consiste en observar el resultado del TAR, utilizando para ello la determinación de la CV y/o el recuento de CD4+. Uno de los estudios más interesantes es el publicado por Paterson<sup>48</sup> et al, que tomando como método de certeza el MEMS estudia la validez de CV y el recuento de CD4+ como métodos diagnósticos para estimar la adherencia. Según esto: la sensibilidad y especificidad de la carga viral es de un 72% y un 78% respectivamente, y del recuento de CD4+ es 32% -muy baja- y 79% respectivamente. Esto indica que el recuento de CD4+ no es buen método para detectar incumplidores.

Según las Recomendaciones Gesida/Plan/SEFH<sup>30</sup>, 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.

#### **1.4.2.6. Combinación de medidas de adherencia**

En líneas generales, los cuestionarios, los recuentos de medicación y los registros de dispensación de farmacia, proporcionan valores sobreestimados de adherencia<sup>54,157</sup>. Según Grymonpre<sup>140</sup> el recuento y registro de dispensación presentan valores de sensibilidad para la no adherencia (<0,85) del 0,14 y 0,75 respectivamente. Por otra parte, según una revisión hecha por Puigventos<sup>157</sup>, los sistemas tipo MEMS proporcionan valores infraestimados de adherencia.

Si bien se ha avanzado de forma notable en la caracterización de la especificidad y sensibilidad de los distintos métodos, en su valoración y en el análisis de sus limitaciones y relaciones entre sí, continua estando vigente la recomendación de combinar varios de ellos para obtener información de la situación real con la mayor exactitud posible<sup>30</sup>. En el estudio de Martín-Sánchez<sup>91</sup>, que utiliza la combinación de 2 medidas de adherencia, se observa que al incluir el segundo método se gana sensibilidad –asociada a SCV- a costa de perder especificidad.

Para la combinación de varios métodos de medida Liu<sup>51</sup> propone una medida de adherencia compuesta –CAS-, que si bien se construye a partir de tres medidas - MEMS, recuento de pastillas y autoreferencia del paciente- su objetivo es aminorar en lo posible la debilidad inherente a cada medida individual. El CAS tiene como ventaja un menor número de valores perdidos y

es la medida que más fuertemente se relaciona con la SCV (OR 1,26 IC 95% 1,16-1,37) frente a las medidas individuales. El inconveniente es que resulta una medida muy poco práctica puesto que su valor se calcula a partir de otras 3 medidas de adherencia<sup>51</sup>.

## **1.5. ESTUDIOS PREVIOS DE INTERVENCIONES QUE MEJOREN LA ADHERENCIA.**

### **1.5.1. En otras enfermedades crónicas**

No existe ningún método de intervención aislado que sea significativamente 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 aspectos<sup>159</sup>.

Los estándares éticos para la investigación sobre adherencia se pronunciaron acerca de que los esfuerzos por incrementar la adherencia deben ser juzgados por su beneficio clínico, y no simplemente por sus efectos sobre rangos de adherencia<sup>160</sup>. Según esto Haynes<sup>161</sup> hizo una revisión de ensayos clínicos randomizados (ECR) donde se incluyeron estudios que describían una intervención de mejora de adherencia a los fármacos prescritos, al menos durante 6 meses de seguimiento. Se incluyeron para su evaluación 39 ECR, de los cuales: con respecto a los tratamientos a corto plazo, una de tres intervenciones –realizadas en tres ECR- encontraron un efecto sobre el

cumplimiento y sobre los resultados clínicos, en cuanto a los tratamientos a largo plazo, dieciocho de 36 intervenciones, realizadas en 30 ECR, se asociaron con mejorías en el cumplimiento, pero solamente 16 intervenciones produjeron una mejora en los resultados del tratamiento.

Las intervenciones que fueron efectivas a largo plazo fueron complejas y no muy efectivas. Incluían combinaciones de cuidados elementales, información, consejos, recordatorios, autovigilancia, asesoramiento, terapia familiar y otras formas de supervisión o atención sanitaria adicional por el equipo de salud (médico, enfermera, farmacéutico u otros). Incluso la intervención considerada más efectiva no conduce a una mejoría sustancial en el cumplimiento y en los resultados del tratamiento. Tan sólo 2 correspondían a la patología VIH<sup>110,162</sup>.

En su revisión Haynes<sup>161</sup> concluye que los métodos actualmente disponibles para mejorar el cumplimiento en problemas crónicos de salud, son en su mayoría complejos y no muy efectivos. Se necesitan abordajes innovadores para ayudar a que los pacientes sigan las prescripciones de los medicamentos.

### **1.5.2. En la enfermedad por VIH+.**

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<sup>110,162-166</sup>.

Según la revisión de Haynes<sup>161</sup>, sólo dos intervenciones tuvieron relevancia en mejorar el cumplimiento y los resultados del TAR en pacientes VIH. Se trataba de un consejo individualizado de la enfermedad y la adaptación del tratamiento al estilo de vida<sup>162</sup> y programas psicoeducacionales<sup>110</sup>. Los autores concluyeron que con los niveles de cumplimiento alcanzables actualmente no pueden lograr beneficios completos del tratamiento y que se necesitan intervenciones o innovaciones para ayudar al paciente en el seguimiento de su prescripción.

En el estudio de Tuldra<sup>110</sup> donde se evalúa una intervención psicoeducativa, -realizada por un psicólogo- principalmente dirigida a mejorar el conocimiento y las costumbres de los pacientes en el manejo de la medicación con el fin de incrementar la autoefectividad -creencia en su capacidad para tomar la medicación-. Tuldra evaluó los efectos en pacientes VIH que recibían un TAR. Los pacientes recibieron explicaciones sobre las razones para comenzar el TAR y la relevancia de una adherencia adecuada para prevenir la replicación de mutaciones virales y el desarrollo de resistencias a fármacos ARV. Las dudas del paciente sobre el consumo de la medicación se resolvieron y el esquema de dosis se desarrolló con la ayuda del paciente. Se enseñó a los mismos a manejar su medicación y a abordar problemas como olvido, retraso, RAM, y cambios en la rutina diaria. Se aportó un número de teléfono para resolver dudas que aparecieran antes de la siguiente cita. Durante las visitas de seguimiento se reforzó la adherencia verbalmente y se desarrollaron estrategias para resolver problemas que aparecían. En el análisis por intención a tratar, no se encontraron mejoras ni en la adherencia ni en los resultados



clínicos (el valor de  $p$  estaba ligeramente por encima de 0,05). Sin embargo, cuando se hizo un análisis por protocolo, la intervención produjo una mejoría en el cumplimiento del TAR a las 48 semanas y un incremento en la proporción de pacientes con CV inferior a 400 copias/ml. La pérdida de significación estadística, cuando se hizo el análisis por intención a tratar, puede ser reflejo de una menor potencia para detectar diferencias por el relativo pequeño tamaño de cada brazo ( $n=55$  para intervención,  $n=61$  para el control). Como guía general<sup>161</sup> con un simple grupo de intervención y uno control, se necesitaría incluir al menos 60 pacientes por grupo si quieren tener al menos una potencia para detectar una diferencia absoluta del 25% en el porcentaje de pacientes evaluados con adecuada adherencia. Este estudio es claramente poco potente para detectar esa diferencia debido al pequeño tamaño de la muestra. El análisis por protocolo es sospechoso cuando en algún estudio de adherencia se ignoran a pacientes que abandonan el tratamiento, la forma más severa de no adherencia. La adherencia se midió por auto-referencia en cada visita y también se midió el nivel plasmático de IP que si era  $<0,01\text{mg/dl}$  indicaba no cumplimiento. La medida de resultado clínico fue la SCV.

El estudio de Knobel<sup>162</sup>, refirió una mejoría significativa en el cumplimiento al TAR, así como una significativa reducción de CV en pacientes que reciben asistencia psicológica incluyendo información detallada sobre el tratamiento y adaptación del TAR al estilo de vida del paciente. Se randomizaron 2:1 (control:intervención) 170 pacientes. A los 60 pacientes se les proporcionó por parte de un farmacéutico un asesoramiento y valoración individualizado que consistió en la adaptación del tratamiento al estilo de vida

del paciente, información detallada sobre el TAR, apoyo telefónico para cuestiones o PRM y visitas mensuales a la unidad de día VIH. La adherencia se midió cada 2 meses usando 2 métodos: entrevista estructurada y recuento de pastillas. Se observó reducción de CV e incremento en recuento de CD4/ml. La adherencia exitosa, definida como el cumplimiento de al menos el 90% de las dosis indicadas de TAR, se alcanzó en el 76% del grupo de intervención y del 52,7% del grupo control (RR 1,45 IC del 95% 1,15-1,82). El éxito del cumplimiento predijo significativamente la viremia no detectable a las 24 semanas (RR 1,88, IC del 95% 1,35-2,62). Cuando se analizó el efecto directo de la intervención en lograr la viremia no detectable a las 24 semanas, la asociación no fue significativa (RR 1,19, IC del 95% 0,93-1,59). Aunque este estudio confirmó una relación entre alcanzar el 90% o más de cumplimiento y posteriormente lograr la desaparición de la CV detectable a las 24 semanas, fracasó en concluir que la participación en la intervención predecía significativamente la SCV. Esto parece ser debido al tamaño moderado de la muestra, que limitó el poder del estudio y al hecho que más de la mitad del grupo control alcanzó el éxito en el cumplimiento sin la intervención. No obstante, si consideramos los resultados potencialmente negativos del no cumplimiento, la tendencia beneficiosa de esos resultados debe resaltarse<sup>167</sup>.

Esto sugiere que un farmacéutico puede aumentar la proporción de pacientes que alcancen el 90% o más de cumplimiento, dándole a los pacientes información detallada acerca de su régimen y esquema de TAR, de forma sostenida, que señale e intente superar las barreras al cumplimiento, dando seguimiento mediante ayuda telefónica. También se demostró una

relación entre este nivel de aceptación y la SCV a las 24 semanas después de comenzado el tratamiento.

De la lectura de esta revisión Cochrane (Haynes) puede extraerse dos conclusiones según Ruiz <sup>168</sup>. Por una parte, la escasa validez externa de una revisión basada en sólo dos estudios. Por otra, llama poderosamente la atención la ausencia, tanto de estudios correctamente diseñados, como la falta de evaluación de los resultados obtenidos. La respuesta a este hecho hay que buscarla en que las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia al tratamiento incrementan el coste de la asistencia en tiempo y dinero y, a pesar del interés de los hospitales por reducir el coste que conlleva este problema, no ha sido definida una política sanitaria que específicamente lo abordara. En la práctica esto se ha traducido, una vez más, en actividades de carácter voluntario de muchos profesionales sanitarios que propiciaron o iniciaron actividades dirigidas a mejorar esta adherencia.

Por otra parte escasean los estudios donde la intervención suponga facilitar el cumplimiento, en cuanto a adaptar el TAR a las necesidades del ritmo de vida de los pacientes. Encontramos un estudio de Cabeza et al <sup>169</sup> donde ya se aporta esta idea, pero donde las formas reenvasadas en dosis unitarias o blister se presentan de forma continua –en tiras- siguiendo el ritmo de las tomas, esto es: desayuno seguido de almuerzo y cena. Pensamos que esto puede dar lugar a error cuando hay olvido de una toma, ya que habría que retirar el blister no tomado. En nuestro trabajo disponemos cada blister de toma horaria -desayuno, almuerzo y cena-, agrupados en cajas separadas e identificadas. Con esto se permite detectar e identificar mejor el olvido ya que

cada caja –correspondiente a cada toma horaria- contendrá el número de blister no tomados, al final del periodo de dispensación.

La forma de presentación de los ARV que nos aporta la industria presenta muchos inconvenientes que se intentarán corregir con esta nueva forma de presentación:

- Los frascos contienen gran número de unidades lo cual dificulta el transporte del tratamiento y el control del olvido de una toma o unidad por toma.
- El número de unidades por frasco o caja no es la misma en todos los ARV, así al final del periodo de dispensación sobran y/o faltan medicamentos.
- La devolución de medicamentos ARV no resulta factible por el riesgo de manipulación.

Así mismo se está estudiando otra estrategia para mejorar la adherencia, el tratamiento directamente observado (TDO). Esto ha sido empleada con éxito en el tratamiento de la tuberculosis y se han hecho intentos de adaptarlo a las características del TAR. Varios estudios han proporcionado resultados preliminares favorables del TDO, a corto y largo plazo<sup>170,171</sup> pero aún no están bien definidos los programas que mejor se adaptan al TAR.

## **1.6.RECOMENDACIONES PARA OBTENER UNA BUENA ADHERENCIA DEL PACIENTE DURANTE LA VISITA AL HOSPITAL**

Las estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral se pueden agrupar en 3 tipos diferentes<sup>30</sup>:

- Estrategias de apoyo y ayuda
- Estrategias de intervención
- Estrategias de pauta terapéutica

En general deben estar dirigidas al paciente, independientemente de su nivel de adherencia, y estar centradas en la educación sanitaria, la comunicación y el apoyo psicosocial. 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, enfermería etc.

Las estrategias de intervención individualizadas, como hemos visto anteriormente, basadas en intervenciones 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, deben implementarse en los centros sanitarios de manera plurimultidisciplinar, ya que han demostrado ser eficaces para incrementar la adherencia al tratamiento y mejorar la respuesta del mismo.

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. Se debe simplificar el TAR a pautas que hayan demostrado igual o mejor seguridad y eficacia, en

pacientes con supresión virológica mantenida alcanzada con una pauta compleja.

### 1.6.1. Actividades a realizar antes de iniciar un tratamiento antirretroviral

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 las mismas se resumen en la **tabla 1.2**.

## Tabla 1.2. RECOMENDACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN

(modificada de Recomendaciones Gesida/Sefh/PNS<sup>30</sup>)

FASE	OBJETIVOS
<b>Informativa</b>	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
<b>Consenso y compromiso</b>	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.
<b>Mantenimiento y soporte</b>	Evaluar la adherencia con el tratamiento Conocer los problemas y ofrecer soluciones Atención accesible (teléfono, hospital de día, consulta externa)

### **1.6.2. Papel del farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes VIH+.**

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 detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación, de forma continuada, sistemática y documentada, en colaboración con el propio paciente y con el resto de profesionales sanitarios. En la **tabla 1.3** se resumen los objetivos del proceso de atención farmacéutica.

En este contexto, habría que señalar 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.

*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. 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.*

**Tabla 1.3. PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
(modificada de Recomendaciones Gesida/Sefh/Plan<sup>30</sup>)**

FASE	OBJETIVOS
<b>Presentación</b>	<p>Presentación</p> <p>Indicar el procedimiento que deberá seguir el paciente para posteriores dispensaciones.</p>
<b>Prospección</b>	<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>
<b>Información</b>	<p>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.</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>
<b>Dispensación y cita para la próxima visita</b>	<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>



**Hipótesis**

Esta nueva forma de dispensación mejora la adherencia porque aporta mayor comodidad y facilidad en la toma de medicación, además de sensibilizar al paciente sobre un mayor apoyo del sistema sanitario hacia su colectivo. Esto hace que podamos obtener de ellos mayor conciencia sobre la importancia de la adherencia y como consecuencia un incremento de esta.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1.OBJETIVO PRINCIPAL:**

Determinar si se produce incremento en el número de pacientes VIH+ seleccionados con adherencia adecuada al TAR -en relación a la variable: adherencia combinada-, tras una intervención: nueva forma de dispensación del TAR -reenvasados en blister-, conteniendo cada uno el total de comprimidos a administrar en cada toma horaria.

Determinar si esa mejoría se observa en las variables clínicas –número de pacientes con SCV y recuento de linfocitos CD4+/ml-, así como en las distintas variables utilizadas para medir el cumplimiento.

### **2.2.OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

2.2.1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y relativas al tratamiento en los pacientes VIH+ seleccionados en el periodo pre-intervención.

2.2.2. Describir y calcular el grado de adherencia preintervención -adherencia combinada-, así como las dos medidas utilizadas para su cálculo –índice de cumplimiento y adherencia autoreferida-, en los pacientes del estudio.

2.2.3. Establecer la relación entre adherencia combinada y los resultados virológicos –SCV- en los pacientes VIH+ seleccionados, en el periodo preintervención.

- 2.2.4. Estimar la correlación entre las dos medidas de adherencia utilizadas – índice de cumplimiento y adherencia autoreferida- en el periodo preintervención.
- 2.2.5. Determinar los puntos de corte en cada una de las 2 variables que determinan la adherencia autoreferida preintervención, utilizando el IC preintervención como medida patrón.
- 2.2.6. Comparar la distribución de adherencia autoreferida\* - según puntos de corte hallados en el estudio- con la adherencia autoreferida –según puntos de corte referidos por la bibliografía- en los pacientes seleccionados durante el periodo preintervención.
- 2.2.7. Describir la opinión de los pacientes VIH+ seleccionados, respecto a determinados factores que pueden influir en su adherencia al TAR.
- 2.2.8. Describir la valoración de los pacientes respecto a la nueva forma de dispensación al final del periodo de intervención.
- 2.2.9. Describir el tipo de modificación socio-económica y emocional de los pacientes entre el inicio y el final del periodo de intervención.
- 2.2.10. Describir y calcular el grado de adherencia post-intervención - adherencia combinada-, así como las dos medidas utilizadas para su cálculo –índice de cumplimiento y adherencia autoreferida-, en los pacientes del estudio.
- 2.2.11. Describir las variables de respuesta clínica -copias ARN VIH/ml, supresión de carga viral, Log copias ARN VIH/ml y recuento CD4/ml-, de los pacientes VIH+ seleccionados en el periodo pre y post-intervención.

- 
- 2.2.12. Determinar aquellos factores asociados con el cumplimiento - adherencia combinada- en los pacientes VIH+ seleccionados, durante el periodo preintervención.
- 2.2.13. Determinar aquellos factores asociados con la respuesta clínica – SCV- en los pacientes VIH+ seleccionados, durante el periodo preintervención.
- 2.2.14. Determinar si la modificación de determinadas variables de la situación socio-económica y del estado emocional, entre el inicio y el final del periodo de intervención, puede influir en el cambio del grado de adherencia –adherencia combinada- de los pacientes VIH+ seleccionados entre esos dos periodos.
- 2.2.15. Determinar aquellos factores predisponentes, que condicionan el incremento de adherencia –adherencia combinada- tras la intervención, en los pacientes VIH+ seleccionados, entre los 2 periodos de estudio.

**MATERIAL Y MÉTODO**

---

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

#### **3.1 PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO**

##### **3.1.1. Ámbito del estudio**

Este trabajo se realizó en el Área Hospitalaria Virgen Macarena de Sevilla, la cual atiende a una población de 614.431 habitantes –según datos de la memoria del año 2003-.

El Servicio de Farmacia del Hospital Virgen Macarena cuenta con una consulta de dispensación de medicamentos de uso hospitalario, actividad que se realiza en el marco del programa de dispensación PROSEREME V. Los pacientes que aquí se atienden pertenecen fundamentalmente a los siguientes servicios clínicos: Aparato Digestivo, Hematología, Enfermedades Infecciosas, Medicina Interna, Nefrología, Neurología, Oncología Médica y Reumatología. Las patologías en la que se dispensan los medicamentos de “Uso Hospitalario” son: anemia y neutropenia postquimioterapia, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis B y C, insuficiencia renal crónica, VIH y otras patologías que puntualmente requieran dichos medicamentos.

Durante el año 2002 se atendieron a un total de 1885 pacientes externos, de los cuales 685 (36,33%) correspondieron a la patología VIH+

### **3.1.2. Población a estudiar**

#### **3.1.2.1. Selección de pacientes:**

Tamaño muestral: Para detectar una diferencia estadísticamente significativa del 20% con una potencia del 67% y un error alfa de 0,05 se necesitan 70 pacientes. El cálculo se realizó con el programa n Query Advisor version 4.0. Para evitar posibles pérdidas de información que debido al diseño del estudio –sin grupo control- no se podrían compensar, se incluyeron inicialmente 102 pacientes.

#### **3.1.2.2. Criterios de inclusión:**

Se incluyeron todos los pacientes VIH+ que durante los meses de enero y/o febrero del año 2002 recogieron alguno de los TAR seleccionados en el servicio de Farmacia del citado hospital.

Los TAR tenían que ser de gran actividad, esto es que contengan 3 fármacos: 2 inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, y un inhibidor de proteasa o un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido.

De estos, se seleccionaron aquellos que cumplían criterios de mayor frecuencia de prescripción y que pudieran ser empaquetados en el modelo de blister disponible. Las combinaciones que se seleccionaron fueron:

- Lamivudina 150mg/12h + Estavudina 40mg/12h + Indinavir 800mg/8h.
- Lamivudina 150mg/12h+ Estavudina 40mg/12h+ Efavirenz 600mg/24h.
- Lamivudina 150mg/12h+ Estavudina 40mg/12h+ Nelfinavir 750mg/8h.
- Lamivudina 150mg/12h+ Zidovudina 250mg/12h+Nevirapina 200mg/12h



- Lamivudina 150mg/12h+ Zidovudina 250mg/12h+ Efavirenz 600mg/24h.
- Lamivudina 150mg/12h+ Abacavir 300mg/12h+ Nelfinavir 750mg/8h.

### **3.1.2.3. Criterios de exclusión:**

1- Pacientes cuya pauta de dosificación difirió de la diseñada al inicio del estudio, tal es el caso de:

- Nelfinavir 250mg, cuando la administración de nelfinavir se cambió de 3 cápsulas cada 8 horas a 5 cápsulas cada 12 horas. En caso de que esto ocurra durante la intervención se comentará con el médico para que continúe con la prescripción inicial durante la intervención.
- Estavudina, cuando la administración de estavudina se cambió de 40 mg a 30 mg cada 12 horas. Si esto ocurre durante la intervención, se continuó con la intervención en el paciente, modificando el contenido del blister dispensado.

2- Pacientes que no recojan personalmente el TAR del servicio de Farmacia en las 3 primeras visitas o dispensaciones, durante el periodo de intervención.

3- Pacientes que presenten imposibilidad psíquica de contestar al cuestionario.

### **3.1.3. Duración del estudio**

El estudio se inició en marzo de 2002, con la selección retrospectiva de pacientes y el comienzo de la intervención, y finalizó en febrero de 2003 al

concluir el periodo de post-intervención. Además durante el estudio se definen los siguientes periodos:

- periodo pre-intervención, desde septiembre de 2001 hasta febrero de 2002,
- periodo de intervención, desde marzo de 2002 hasta que a todos los pacientes reclutados se les realizó la intervención del estudio, durante un periodo de 6 meses de duración a todos y cada uno de ellos, y
- periodo post-intervención, desde septiembre de 2002 hasta 6 meses tras finalizar la intervención en todos los pacientes, que será como mínimo hasta febrero de 2003.

## **3.2. MÉTODO DE ESTUDIO**

### **3.2.1. Diseño del estudio**

Estudio cuasi-experimental, pre –post intervención sin grupo control.

### **3.2.2. Variables del estudio**

#### **3.2.2.1. Variables principales o resultado o dependientes**

##### **3.2.2.1.1. Variables para medir el cumplimiento del TAR.**

**1- Adherencia combinada (ESF-CAP-IC)**, se creó para valorar la adherencia en la población de estudio y definir a los pacientes como cumplidores (adherencia adecuada) e incumplidores. Su valor vendrá dado por la suma de valores de las variables recodificadas: índice de cumplimiento y adherencia autoreferida. Según esto, se designó a un paciente como incumplidor cuando la

suma de las variables: IC y adherencia autoreferida fue  $\geq 1$ , y se designó a un paciente como cumplidor cuando la suma fue  $= 0$ .

**2- Índice de cumplimiento** que se calcula como número de comprimidos dispensados en un periodo de tiempo dividido por el número de comprimidos que teóricamente había que dispensar en ese mismo periodo multiplicado por 100.

Aunque es una variable cuantitativa, el método empleado generalmente es transformarla en variable cualitativa y exigir una tasa muy alta de cumplimiento para valorarlo como correcto. Así un paciente se designó como incumplidor cuando el índice de cumplimiento es inferior al 90%, y se le asignó el valor de 1, por el contrario se designó como cumplidor cuando el índice de cumplimiento es mayor o igual al 90% y se le asignó el valor de 0.

**2- Adherencia autoreferida (ESF-CAP)** por el paciente. Para calcularlo se han utilizado dos preguntas realizadas en el contexto del cuestionario principal de inicio, y final de la intervención:

a- ¿Cuánto esfuerzo le supone cumplir el TAR? La respuesta es un valor entre 1 y 10 -valor mínimo 1 y máximo 10-.

b- ¿Se cree capaz de cumplir el TAR?, cuantifíquelo. La respuesta es un valor entre 1 y 5 -valor mínimo 1 y máximo 5-.

Como son variables cuantitativas, para transformarlas en cualitativas se necesita un punto de corte, para cada escala, que defina por encima o por debajo de el, la designación del paciente como cumplidor o incumplidor. Para

ello, se han utilizado los mismos puntos de corte de los estudios que aplicaron este mismo método: 3 y 4 para las preguntas anteriores respectivamente<sup>76,132</sup>.

Para valorarlo se han recodificado las variables según cada punto de corte en la escala:

a- ¿Cuánto esfuerzo le supone cumplir el TAR? La variable se denomina: esfuerzo en cumplir el TAR (ESF); se asignó el valor 0 –cumplidor- cuando  $ESF \leq 3$  y el valor 1 –incumplidor- cuando  $ESF > 3$ .

b- ¿Se siente capaz de cumplir el TAR? cuantifíquelo. La variable se denomina: capacidad en cumplir el TAR (CAP); se asignó el valor 0 –cumplidor- cuando  $CAP \geq 4$  y el valor 1 –incumplidor- cuando  $CAP < 4$ .

Para poder valorar la adherencia autoreferida se creó una nueva variable: ESF-CAP, el cálculo de su valor vendrá dado por la suma de las dos variables recodificadas:  $ESF + CAP$ . Así a un paciente se le designó como incumplidor cuando la suma de las dos variables recodificadas,  $ESF + CAP \geq 1$ , y como cumplidor cuando  $ESF + CAP = 0$ .

**4- Adherencia autoreferida\* (ESF\*-CAP\*).** Su valor se calcula según el mismo procedimiento que para el cálculo de la variable ESF-CAP; sólo que los puntos de corte, utilizados para cada una de las 2 preguntas, se hallaron utilizando como método patrón el IC, como ya lo hizo anteriormente Martin-Fernández<sup>76</sup> en su estudio. Para ello, se construye una curva ROC, expresándose las coordenadas de la curva, así como sus respectivos valores de sensibilidad y 1-especificidad. Se seleccionó en cada una de las variables, aquel punto de corte cuya suma de valores de sensibilidad y especificidad fuera máximo.

### **3.2.2.1.2. Variables clínicas.**

Recuento de linfocitos CD4/ml. Copias de ARN VIH/ml (carga viral), Log copias de ARN VIH/ml y número de pacientes con SCV. Según la sensibilidad del aparato de medida, variará la capacidad de detección de la carga viral. En este estudio se considera CV indetectable o SCV cuando el número de copias de ARN VIH/ml <200.

### **3.2.2.2. Variables secundarias o independientes**

#### **3.2.2.2.1. Variables sociodemográficas y psicosociales:**

Sexo, edad, conducta de riesgo, nivel de estudios, situación laboral, estado civil o situación familiar, sensación de soporte familiar y social.

#### **3.2.2.2.2. Variables clínicas**

Estadío de la enfermedad y enfermedades oportunistas. Para la clasificación de estas se han utilizado las recomendadas por el CDC del año 1993 - **anexo 1**- vigentes en la actualidad.

#### **3.2.2.2.3. Variables relativas al tratamiento antirretroviral**

Tipo de TAR, tiempo desde el diagnóstico VIH+, tiempo desde inicio del TAR y tiempo desde inicio del TAR actual.

#### **3.2.2.2.4. Variables de datos obtenidos a través del cuestionario -anexo 2-**

Consumo activo de drogas, tabaco y/o alcohol; toma de fármacos concomitantes; grado de información sobre la enfermedad; circunstancias que

le dificultan cumplir el TAR; frecuencia en olvido, toma a destiempo o alguna otra equivocación; factores que le ayudarían a mejorar el cumplimiento; conocimiento sobre las consecuencias de no cumplir el TAR; grado de adherencia que cree tener, grado de cumplimiento que cree necesario para la eficacia del TAR; y consideración sobre la explicación del fármaco.

#### **3.2.2.2.5. Variables que se pueden modificar con el tiempo:**

Se ha preguntado acerca de: inclusión en programa de metadona, estilo de vida, ingreso hospitalario o enfermedad grave, suspensión temporal del TAR por consejo médico –RAM-, ingreso en casa de acogida, vivienda, situación laboral, consumo de droga, situación afectiva, tipo de TAR.

### **3.2.3. Instrumentos de medida**

3.2.3.1. Cuestionario estructurado previamente validado, ver **anexo-2**.

3.2.3.2. Registro informatizado de las dispensaciones de TAR a pacientes VIH+, mediante el programa del servicio de Farmacia, Landtools versión 2.0. En este programa se encuentran los datos de identificación de los pacientes. Existe además un apartado destinado a observaciones y otro para la dispensación. En este último hay una línea para cada fármaco dispensado donde se incluye el nombre de la especialidad, pauta posológica, fecha y cantidad dispensada.

3.2.3.3. Pruebas analíticas:

El recuento de linfocitos CD4+/ml se ha determinado mediante la técnica de citometría de flujo (Becton Dickinson®, San Jose, California).

La carga viral o copias de ARN VIH/ml se ha determinado a través de la técnica de la reacción en cadena de polimerasa de la transcriptasa inversa o PCR, Amplicor® HIV (Roche). Para facilitar el manejo de su valor se ha calculado el logaritmo neperiano de copias de ARN VIH/ml.

### 3.2.4 Recogida de datos

La selección de los pacientes se realizó a partir del registro informatizado de dispensaciones de TAR, del servicio de Farmacia.

Durante el periodo de intervención, coincidiendo con la primera o segunda visita se realizó el cuestionario principal, ver **anexo-2**. Durante este mismo periodo y en cada visita de dispensación de los pacientes, el farmacéutico preguntó acerca de la situación de las variables seleccionadas que podían modificarse con el tiempo, constatándose así la continuidad o cambio del valor de estas variables durante el periodo de intervención.

La adherencia autoreferida, se obtuvo en dos ocasiones dentro del periodo de intervención: al inicio de este -en la primera o segunda dispensación y coincidiendo con la realización del cuestionario principal- y al final del periodo de intervención -en la última o penúltima dispensación-. Sin embargo a efectos prácticos a la 1º medida la denominaremos como adherencia autoreferida preintervención y a la 2º como adherencia autoreferida postintervención, aunque ambos valores se hayan recogido durante el periodo de intervención.

La otra medida de cumplimiento, el índice de cumplimiento, se ha obtenido a partir de los registros del programa informático de dispensación de medicamentos ARV del servicio de Farmacia en 2 periodos: en el periodo de

preintervención y en el de intervención. A efectos prácticos a esta 2º medida la hemos denominado IC postintervención, si bien se recoge a partir de los datos del periodo de intervención.

Las variables clínicas -copias de ARN VIH/ml, número de pacientes con SCV, Log copias de ARN VIH/ml y recuento de linfocitos CD4/ml- se han obtenido durante 2 periodos: el periodo preintervención y el periodo postintervención.

A partir de la historia clínica, previa aprobación por el Comité de Ética del hospital, se obtuvieron el resto de los datos que se describen en el estudio.

### **3.2.5. Programa de intervención.**

Se han distinguido 2 periodos: de preintervención y de intervención en base a la forma de dispensación del TAR prescrito.

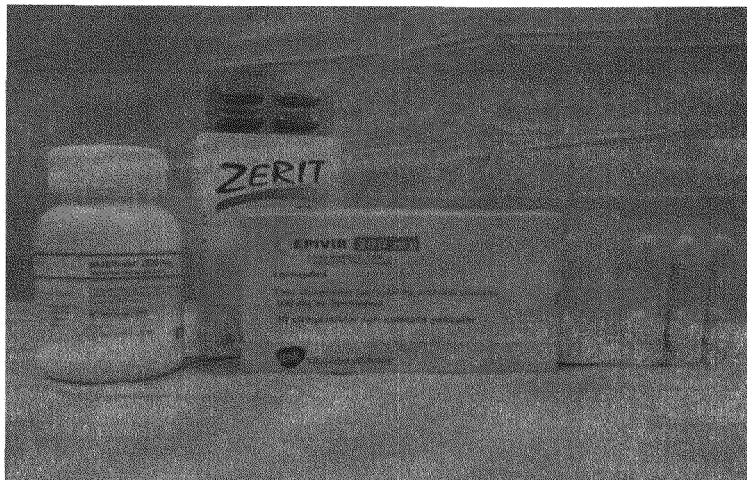
En el periodo preintervención, la medicación se dispensó tal como la suministra la industria, en botes o cajas independientes conteniendo cada uno el número completo de fármacos para 1 mes de tratamiento. La dispensación del tratamiento consiste en 2 o 3 botes o cajas de fármacos para 30 días ver **figura 2.1 y 2.2.**

En el periodo de intervención, se procedió a dispensar la misma medicación prescrita para 1 mes de tratamiento pero agrupada por los fármacos que componen cada toma diaria y reenvasada en blister –bolsitas selladas e identificadas-. Según la pauta horaria prescrita, la medicación por día de tratamiento se repartió en dos –desayuno y cena- o tres –desayuno, almuerzo y cena- blister, ver **tabla 2.1.**





**Figura 2.1.-** Modo tradicional dispensación de TAR n°1.



**Figura 2.2.-** Modo tradicional dispensación de TAR n°2.

Todos los blister de cada toma -del tratamiento dispensado- se envasaron en cajas perfectamente identificadas con el nombre de cada toma – 2 o 3 según la modalidad horaria del tratamiento-, y para simplificar se denominó “dieta” a cada uno de los tipos de TAR, **ver figura 2.3 y 2.4.**



**Figura 2.3.-** Nueva forma de dispensación de TAR n°1.



**Figura 2.4.-** Nueva forma de dispensación de TAR n° 2.

Tabla 2.1: Reenvasado de antirretrovirales en blister

**DIETA-1,**

se compone de:

2 CRIXIVAN® 400 MG	2 CRIXIVAN® 400 MG	2 CRIXIVAN® 400 MG
1 EPIVIR® 150 MG		1 EPIVIR® 150 MG
1 ZERIT® 40 MG		1 ZERIT® 40 MG

**DIETA-2,**

se compone de:

1 EPIVIR® 150 MG	3 SUSTIVA® 200 MG
1 ZERIT® 40 MG	1 EPIVIR® 150 MG
	1 ZERIT® 40 MG

**DIETA-3,**

se compone de:

3 VIRACEPT® 250 MG	3 VIRACEPT® 250 MG	3 VIRACEPT® 250 MG
1 EPIVIR® 150 MG		1 EPIVIR® 150 MG
1 ZERIT® 40 MG		1 ZERIT® 40 MG

**DIETA-4,**

se compone de:

1 EPIVIR® 150 MG	1 EPIVIR® 150 MG
1 ZIDOVUDINA® 250 MG	1 ZIDOVUDINA® 250 MG
	3 SUSTIVA® 200 MG

**DIETA-5,**

se compone de:

3 VIRACEPT® 250 MG	3 VIRACEPT® 250 MG	3 VIRACEPT® 250 MG
1 EPIVIR® 150 MG		1 EPIVIR® 150 MG
1 ZIAGEN® 300 MG		1 ZIAGEN® 300 MG

**DIETA-6,**

se compone de:

1 VIRAMUNE® 200 MG	1 VIRAMUNE® 200 MG
1 EPIVIR® 150 MG	1 EPIVIR® 150 MG
1 ZIDOVUDINA® 250 MG	1 ZIDOVUDINA® 250 MG

En ambos periodos un farmacéutico informó detalladamente sobre el tratamiento y la enfermedad -pauta posológica, posibles efectos secundarios, interacciones- y resolución de cualquier duda sobre el tratamiento y/o la enfermedad, se aportó un folleto explicativo con el esquema del tratamiento -anexo-3- y además se puso a disposición de los pacientes un teléfono de

consulta en el servicio de Farmacia. En el periodo de intervención el farmacéutico además explicó detalladamente la nueva forma de dispensación.

Para evitar que la intervención difiera entre los distintos pacientes, se ha dedicado a todos el mismo tiempo: 20-30 minutos, en explicar y hacer el cuestionario principal, y 10 minutos en las siguientes visitas. Tanto la información que se aporta, como la realización de los cuestionarios se han llevado a cabo siempre por la misma persona, una farmacéutica.

### **3.2.6. Evaluación estadística de los resultados**

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS versión 10.0 para Windows®. Se ha tomado la probabilidad de error (p) menor de 0,05, es decir, una seguridad mayor del 95% para asignar diferencias significativas.

#### **3.2.6.1. - Análisis descriptivo**

- Datos cualitativos: medidas de frecuencia absoluta y relativa
- Datos cuantitativos: medidas de tendencia central y de dispersión

La estadística descriptiva de las variables estudiadas se ha realizado según su carácter, las variables cuantitativas se expresan como media arimética e intervalo de confianza al 95%, y las variables cualitativas como proporción o porcentaje.

El número de sujetos participantes en el estudio (n=70) permite, en aquellos casos en los que se considere adecuado, la asunción de que las variables cuantitativas se distribuyen de acuerdo con la distribución normal. En

aquellas variables cuantitativas donde la distribución de los valores es claramente asimétrica se expresan como mediana y el percentil 5 y 95.

Las variables cualitativas se distribuyen de acuerdo con una distribución binomial o de Poisson, pero dado que para todas aquellas categorías con probabilidad superior al 1% (la totalidad de los estudiados) se cumple que  $n.p > 5$ , también se puede asumir la distribución normal de los valores obtenidos.

En aquellas variables expresadas con formato de fecha, para transformarla en una variable cuantitativa y poderla manejar como tal, se ha utilizado como fecha de referencia el 15/03/2002.

### **3.2.6.2. - Análisis bivalente o comparación de variables**

- Variables cuantitativas:

El análisis de la variable resultado en función de variables cuantitativas continuas, se ha realizado de modo distinto según se pueda asumir o no la distribución normal de las variables y según el número de grupos a comparar (dos o más de dos).

► Dos grupos de una variable cuantitativa, con distribución normal. Se ha utilizado el test "t student" para muestras relacionadas, donde se comparan las medias de dos grupos de casos.

- Variables cualitativas:

Tablas de contingencia, significación: Chi-cuadrado; magnitud: OR

Para relacionar las variables cualitativas se han elaborado tablas de contingencia NxM en las que se determina el valor de Chi-cuadrado y, en los casos en que se ha considerado necesario, las correcciones de Yates (para

todas las tablas 2x2) y la determinación del test exacto de Fisher si el valor observado para una de las casillas es bajo.

La prueba Chi-cuadrado (tablas de contingencia) contrasta la hipótesis de que las variables de fila y columna son independientes, sin indicar magnitud o dirección de la relación. Para las tablas 2x2, se calcula la prueba exacta de Fisher cuando una tabla (que no resulte de perder filas o columnas en una tabla mayor) presente una casilla con una frecuencia esperada menor que 5. Para las restantes tablas 2x2 se ha calculado el Chi-cuadrado corregido de Yates.

También se ha determinado la Odds Ratio (OR) y el intervalo de confianza para las distintas categorías de las variables cualitativas o cuantitativas transformadas –recodificadas-.

Para determinar el grado de concordancia entre los dos métodos de medida de adherencia utilizados en el estudio –índice de cumplimiento y adherencia autoreferida- se ha creado una tabla de contingencia, y para valorarlo se ha utilizado el índice kappa.

### **3.2.6.3. - Análisis multivariante**

Como técnica de análisis multivariante se ha utilizado la regresión logística múltiple. Se han hecho 2 análisis, uno tomando como variable dependiente la adherencia combinada y otro la SCV; como variables independientes se eligieron inicialmente todas aquellas que han mostrado asociación en el análisis bivariante y aquellas otras que aparecen descritas en la bibliografía aunque no muestren asociación en un principio. Se ha utilizado la regresión

logística, selección de variables hacia delante, por significación clínica y estadística.

Este modelo permite introducir variables de ajuste para controlar la confusión y puede contener términos de interacción. Esta técnica es la de elección en todas aquellas investigaciones cuyos predictores sean una mezcla de variables categóricas y cuantitativas.

#### **3.2.6.4. Análisis pre-post intervención**

En las medidas de cumplimiento del TAR: adherencia combinada y las 2 medidas indirectas: índice de cumplimiento y adherencia autoreferida; se ha comparado la proporción de pacientes con cumplimiento adecuado antes y después de la intervención, mediante el test de Mc Nemar -para muestras apareadas-.

En las variables resultado clínicas: copias ARN VIH/ml, log copias ARN VIH/ml, número de pacientes con SCV y recuento de linfocitos CD4/ml; se aplica según la naturaleza de la variable distinto tipo de test:

- Si se trata de SCV, se compara el porcentaje de pacientes con SCV antes y después de la intervención, se aplica el test de Mc Nemar -para muestras apareadas-.
- si se trata de variables con distribución normal, el test "t Student" para 2 muestras relacionadas.
- si se trata de variables con distribución no normal, el test no paramétrico para 2 muestras relacionadas.

### 3.2.7. Clasificación de las variables

Tabla 2.2.- Variables resultado o variables dependientes.

Naturaleza de la variable	Escala de la medición	Variable
Cuantitativa	<b>Continua</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Copias ARN VIH/ml</li> <li>- Log copias ARN VIH/ml</li> <li>- Recuento linfocitos CD4/ml</li> </ul>
	<b>Ordinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esfuerzo en cumplir el TAR</li> <li>- Capacidad para cumplir el TAR</li> </ul>
	<b>Nominal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Índice de cumplimiento</li> </ul>
Cualitativa	<b>Dicotómica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adherencia combinada</li> <li>- Adherencia autoreferida</li> </ul>



**Tabla 2.3.- Variables independientes.**

Para mayor especificación de las categorías consultar **anexo-2**.

Naturaleza de la variable	Escala de la medición	Nombre de la variable
Cuantitativa	<b>Continua</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad (años)</li> <li>- Tiempo desde diagnóstico VIH +</li> <li>- Tiempo desde inicio del TAR</li> <li>- Tiempo desde inicio del TAR actual</li> </ul>
Cualitativas	<b>Dicotómica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo</li> </ul>
	<b>Policotómica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Razones de la no inclusión de pacientes</li> <li>- Enfermedad oportunista</li> <li>- Conducta de riesgo</li> <li>- Nivel estudios</li> <li>- Situación laboral</li> <li>- Estado civil</li> <li>- Estadio de enfermedad</li> <li>- Tipo de TAR</li> <li>- Consumo de sustancias de abuso</li> <li>- Administración concomitante de fármacos</li> <li>- Soporte familiar y social</li> <li>- Grado de información</li> <li>- Circunstancias que le dificultan cumplir el tratamiento</li> <li>- Frecuencia en incumplimiento o mal cumplimiento del horario</li> <li>- Factores que le ayudarían a mejorar el cumplimiento</li> <li>- Conocimiento sobre las consecuencias de no cumplir el TAR</li> <li>- Creencia sobre el grado de cumplimiento del paciente</li> <li>- Creencia sobre el grado de cumplimiento para la eficacia del TAR</li> <li>- Abandono del tratamiento</li> <li>- Consideración sobre la explicación del farmacéutico.</li> <li>- Modificación del estado socio-económico y emocional durante periodo de estudio.</li> </ul>

**RESULTADOS**

---

## 4.- RESULTADOS

### 4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TOTAL DE PACIENTES INCLUIDOS

**Tabla 4.1 Frecuencia y porcentaje de razones de la exclusión en el estudio de pacientes previamente seleccionados.**

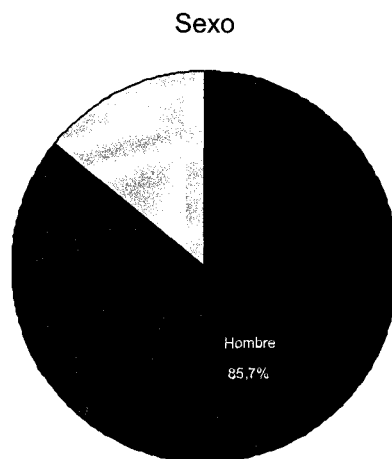
Razones de la exclusión		
	Frecuencia	Porcentaje
No asiste a citas de dispensación	10	31,3
No acude en periodo de inclusión	7	21,9
Cambio a otro TARGA	7	21,9
Negativa a incluirse en el estudio	7	21,9
Inclusión en hemodiálisis	1	3,1
Total	32	100,0

De los 102 pacientes que se seleccionaron inicialmente para el estudio, sólo se pudieron incluir a 70 por diversas razones que se exponen en la **tabla 4.1**. Entre estas, la mayoría -75%- fue por imposibilidad de los pacientes de realizar el cuestionario: 10 (31%) porque no venían personalmente a recoger la medicación sino que enviaban a algún familiar, 7 (22%) por referir tener mucha prisa y no poner interés en la realización del cuestionario y otros 7 (22%) por no recoger la medicación del servicio de Farmacia durante los cuatro primeros meses de intervención. Otro motivo de la exclusión fue que la medicación real que tomaba el paciente no se ajustaba a la que previamente se había seleccionado, esto ocurrió en 8 pacientes (25%): cambio a otro TAR en 7 pacientes -5 cambios de dosis de estavudina y nelfinavir, y 2 cambios por fracaso terapéutico-; y un caso de ajuste de dosis en insuficiencia renal en paciente sometido a hemodiálisis.

#### 4.1.1. Distribución de pacientes según las características basales

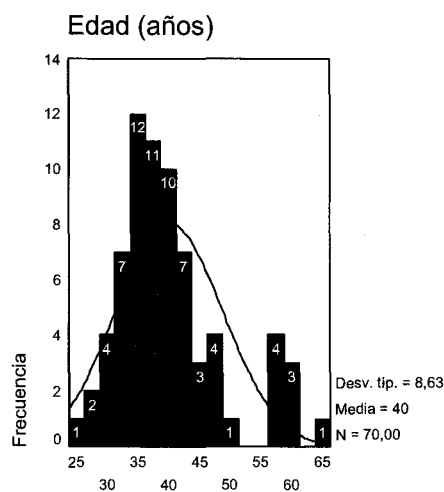
##### 4.1.1.1. Distribución según características sociodemográficas

Figura 4.1. Distribución porcentual de pacientes según el sexo



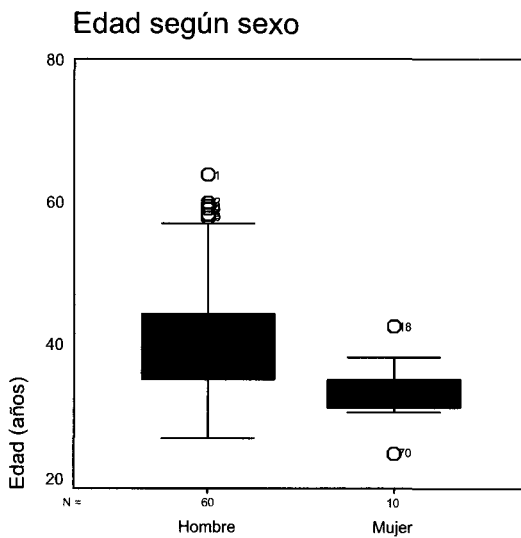
En la población de estudio se observa una mayoría de hombres, 60 – 86%- frente a las mujeres, como se puede apreciar en la **figura 4.1.**

Figura 4.2. Histograma de frecuencias de la edad (años)



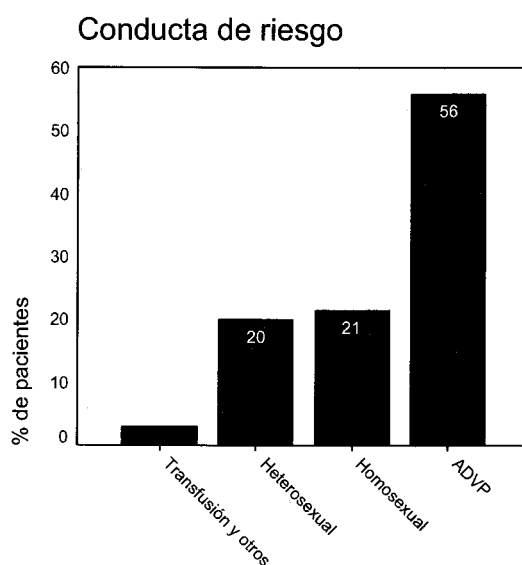
Respecto a la edad, el grupo mayoritario es de 35 a 44 años, con una edad media de 40 años (IC95% 38,01-42,13) y una distribución normal -**figura 4.2.-**

**Figura 4.3. Distribución de edad según sexo**



Si se separa la edad según el sexo se observa que la edad media de los hombres -41,10- es más elevada que la de las mujeres -33,85-, ver **figura 4.3**.

**Figura 4.4. Distribución porcentual de la conducta de riesgo para la infección VIH+.**

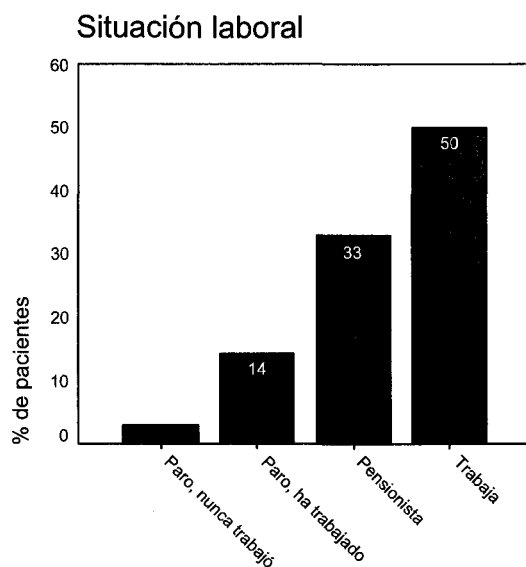


La conducta de riesgo más frecuente es haber sido ADVP, en 39 pacientes –56%-, debido principalmente al mayor porcentaje de hombres de que se compone nuestra población de estudio, seguido de la vía sexual en 29 pacientes –41%- repartido equitativamente entre la heterosexual –14- y la homosexual –15-. Sólo hubo un paciente cuyo origen de la infección VIH+ se situaba en una transfusión sanguínea, y otro paciente con causa desconocida según refería el paciente –ver **figura 4.4.-**.

**Tabla 4.2. Frecuencias y porcentaje del nivel de estudios de los pacientes**

Nivel de estudios			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Sin estudios (<8 años)	28	40,0
	Educación básica (8 años)	20	28,6
	Formación profesional	10	14,3
	Universitarios medios	8	11,4
	Universitarios superiores	4	5,7
	Total	70	100,0

En el nivel de estudios de los pacientes –**tabla 4.2.-**, destaca el alto porcentaje de pacientes sin estudios –40%– que en muchos casos no llegan a saber leer y escribir, y por tanto no les serviría toda la información escrita sobre el TAR que habitualmente se aporta cuando se dispensa este tipo de medicación.

**Figura 4.5. Distribución porcentual de la situación laboral de los pacientes**

El rango de edad de los pacientes está entre 25 y 64 años, por tanto se trata de población laboralmente activa, sin embargo sólo el 50% –35– de éstos

trabaja, lo que indica la gran repercusión económica que tiene esta enfermedad, ver **figura 4.5**.

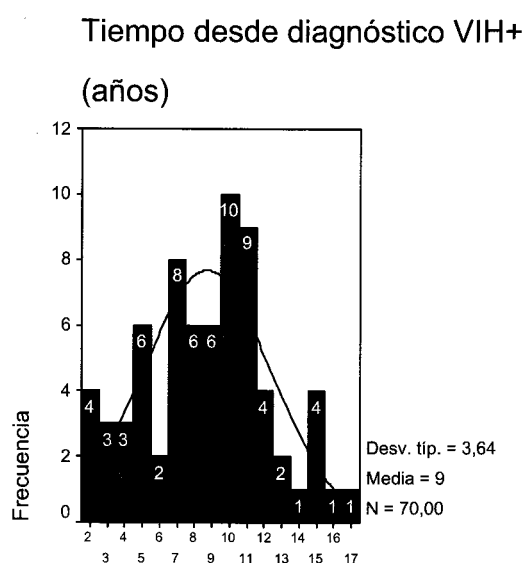
**Tabla 4.3. Frecuencias y porcentaje del estado civil de los pacientes**

Estado civil			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Soltero	31	44,3
	Casado	20	28,6
	Convive con pareja	12	17,1
	Separado	6	8,6
	Viudo	1	1,4
	Total	70	100,0

El 46% de los pacientes –32- tiene un/a compañero/a sentimental, el resto de los pacientes carece de ello o tiene otro tipo de soportes emocionales, ver **tabla 4.3**.

#### 4.1.1.2. Distribución según características clínicas

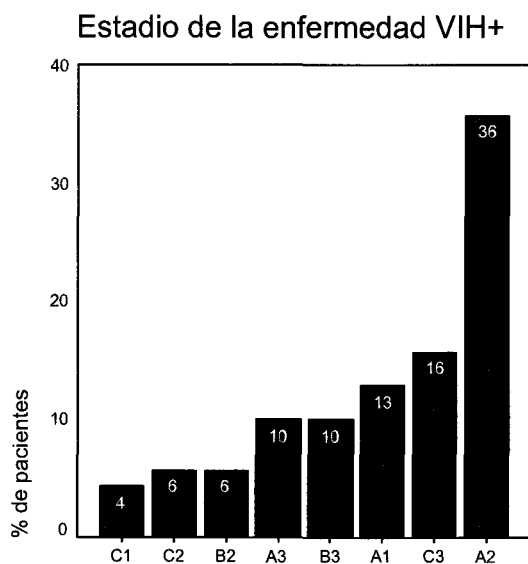
**Figura 4.6. Histograma de frecuencias de años desde el diagnóstico VIH+.**





La población estudiada tiene una media de casi nueve años –8,7- desde el diagnóstico de VIH+ (IC95% 7,83-9,56), y una distribución normal, como se puede apreciar en la **figura 4.6**.

**Figura 4.7. Distribución porcentual de los estadios de la enfermedad VIH+ en los pacientes**

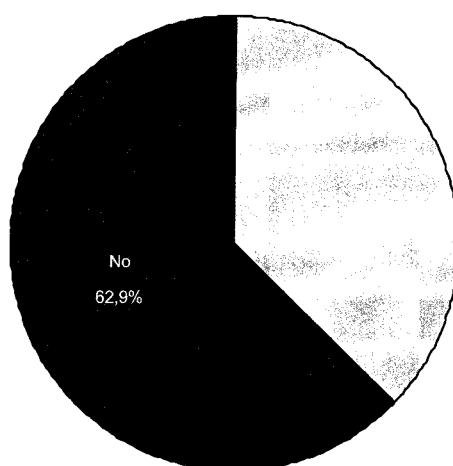


Según las guías CDC del año 1993 y siguiendo las recomendaciones americanas, los estadios definitorios de SIDA serían los estadios A3, B3 además de los 3 estadios del C. Por ello, en conjunto, el porcentaje de pacientes con alguno de los estadios definitorios de SIDA, sería de un 45,7% - 32 pacientes-, ver **figura 4.7**.

El estadio mayoritario de la enfermedad fue el A2 con 25 pacientes - 35,7%- siendo este estadio no definitorio de SIDA.

**Figura 4.8. Distribución porcentual de pacientes VIH+ con enfermedades oportunistas indicativas de SIDA.**

Enfermedades oportunistas



Hubo 26 pacientes con estadio C definitorio de SIDA (37%), ver **figura 4.8**.

**Tabla 4.4. Frecuencias y porcentajes de tipo de enfermedades oportunistas indicativas de SIDA en pacientes VIH+.**

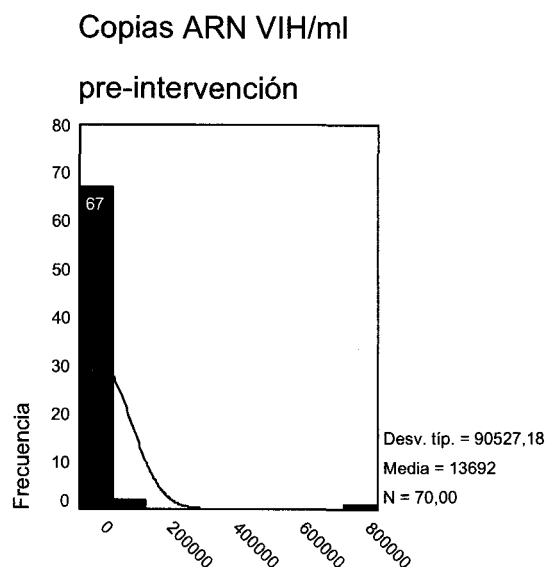
Tipo de enfermedad oportunista		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Candidiasis esofágica	5	19,2
	Neumonía por Pneumocistis	4	15,4
	Sarcoma de Kaposi	3	11,5
	Toxoplasmosis cerebral	3	11,5
	Tuberculosis extrapulmonar	2	7,7
	Tuberculosis pulmonar	2	7,7
	Neumonía bacteriana recurrente	2	7,7
	MAC extrapulmonar	2	7,7
	Linfoma de Burkitt	1	3,8
	Herpes simple	1	3,8
	Polirradiculoneuritis por CMV	1	3,8
	Total	26	100,0

De entre las enfermedades definatorias de SIDA, la más prevalente fue la candidiasis esofágica, 5 casos -19%-, seguido de 4 neumonías por *Pneumocistis* y 4 tuberculosis -15,4% cada una-, ver **tabla 4.4**.

También se manifestaron otras enfermedades oportunistas, de estas la mayoritaria fue la candidiasis -9 pacientes-, que fue del tipo orofaríngea en 4 pacientes, y orofaríngea combinada con otras patologías en 5 pacientes -2 con herpes zoster, 1 con sarcoma de Kaposi, 1 con toxoplasmosis cerebral y 1 con polirradiculoneuropatía por CMV-. Este último además tenía candidiasis esofágica. Además 2 pacientes tuvieron hepatitis B y C, 4 hepatitis C y 1 hepatitis B.

Durante el periodo de estudio, no se detectó la aparición de una nueva enfermedad oportunista definatoria de SIDA en los pacientes.

**Figura 4.9. Histograma de carga viral en periodo pre-intervención.**



En cuanto a la carga viral que presentaron los pacientes en el intervalo de 6 meses hasta el inicio de la intervención, el valor de la mediana fue de

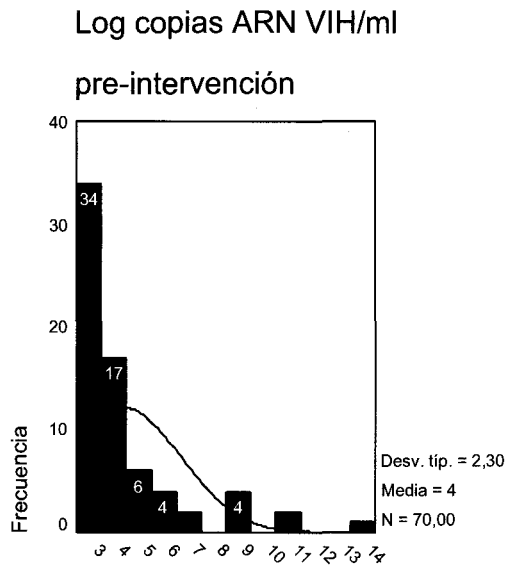
44,5 copias de ARN VIH/ml (percentil 5 y 95; 19 y 41.010). En la **figura 4.9**, se puede apreciar que su distribución difiere de una normal.

**Tabla 4.5. Frecuencia y porcentaje de pacientes con supresión de carga viral en periodo pre-intervención.**

Supresion carga viral			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Si	56	80,0
	No	14	20,0
	Total	70	100,0

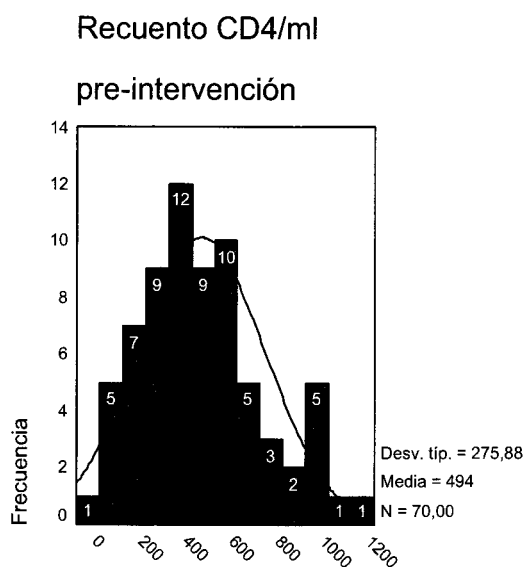
Durante un tiempo la técnica de PCR sólo tenía sensibilidad para detectar hasta 200 copias de ARN VIH/ml. Posteriormente la sensibilidad aumentó a 50 y luego a 20, por tanto para ver el número de pacientes con supresión de carga viral en el periodo pre-intervención se hará referencia a pacientes con <200 copias ARN VIH+/ml. La distribución de dichos pacientes quedaría como aparece en la **tabla 4.5**. con un 80% de los pacientes con SCV y con sólo 4 pacientes con carga viral superior a 10.000 copias

**Figura 4.10. Histograma de frecuencia del Log CV en periodo pre-intervención.**



Para poder manejar mejor la variable carga viral, se transforma a su logaritmo neperiano y así se convierte en una variable con distribución más próxima a la normal. Del logaritmo neperiano de la carga viral se puede decir que tiene una mediana de 3,79 (percentil 5 y 95; 2,94 y 10,26) –**figura 4.10.-.**

**Figura 4.11. Histograma de frecuencias del recuento de linfocitos CD4/ml en el periodo pre-intervención**



En cuanto al recuento de linfocitos CD4/ml en los pacientes del estudio durante el periodo de pre-intervención, la media es de 494 linfocitos CD4/ml (IC95% 428- 560), y presenta una distribución normal. Por otra parte, el 81,42% de los pacientes incluidos tenían más de 200 linfocitos CD4/ml, según se aprecia en la **figura 4.11**.

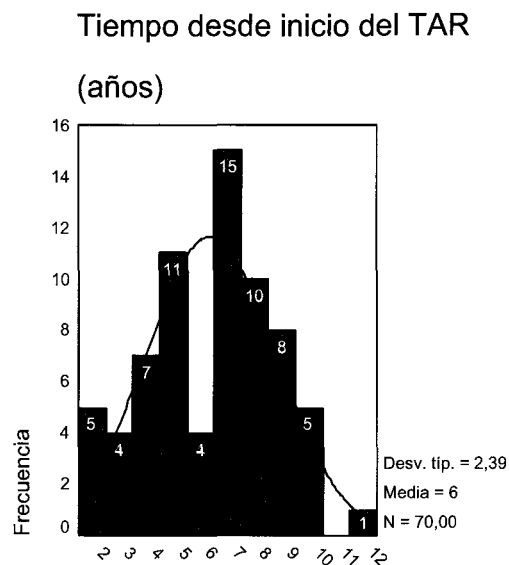
#### 4.1.1.3. Distribución según características relativas al tratamiento

**Tabla 4.6. Frecuencias y porcentajes de tipos de TAR dispensados a los pacientes VIH+ seleccionados**

<b>Tipos de TARGA dispensados a los pacientes del estudio.</b>			
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Válidos	Lamivudina+estavudina+efavirenz (3TC+d4T+EFV)	27	38,6
	Lamivudina+estavudina+nelfinavir (3TC+d4T+NFV)	15	21,4
	Lamivudina+estavudina+indinavir (3TC+d4T+IDV)	15	21,4
	Lamivudina+zidovudina+efavirenz (3TC+ZDV+EFV)	11	15,7
	Lamivudina+zidovudina+nevirapina (3TC+ZDV+NVP)	1	1,4
	Lamivudina+abacavir+nelfinavir (3TC+ABV+NFV)	1	1,4
	<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>

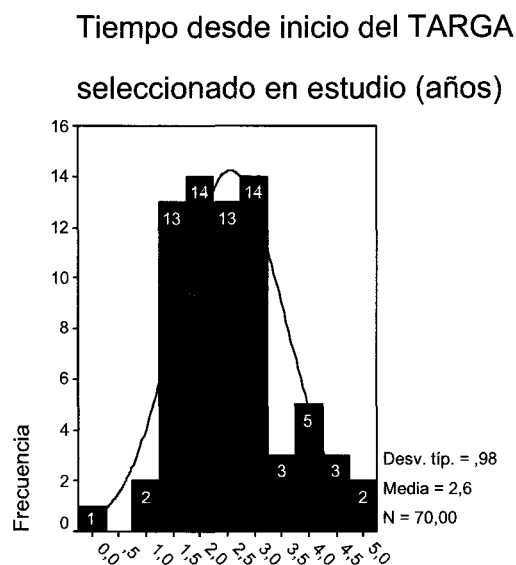
El TAR más frecuente dispensado a los pacientes del estudio fue 3TC+d4T+EFV en un 39% de los pacientes –ver **tabla 4.6**, esta terapia es la más recomendada según la guía del CDC 2002 en pacientes con SCV y recuento linfocitos CD4  $\geq$  200, que es el caso de la mayoría de los pacientes de nuestro estudio.

**Figura 4.12. Histograma de frecuencias: años desde el inicio del TAR**



La media de años desde el inicio del TAR es de 6 años (IC95% 5,81-6,95) y su distribución es normal, como se puede apreciar en la **figura 4.12**.

**Figura 4.13. Histograma de frecuencias: años desde inicio de TAR actual**





Respecto a los años que lleva en tratamiento con el TAR actual, la media es de 2,6 años (IC95% 2,32-2,79), y presenta una distribución próxima a la normal como se aprecia en la **figura 4.13**.

#### 4.1.1.4. Distribución según diversas medidas de adherencia

Para valorar la adherencia en nuestra población de estudio se utiliza la combinación de 2 métodos indirectos: índice de cumplimiento y adherencia autoreferida. A modo de resumen se exponen los resultados de este apartado en el siguiente cuadro:

Variables [Características]	Frecuencia (%)
<b>Total de pacientes estudiados</b>	<b>70</b>
<b>Medidas de Adherencia</b>	
Indice Cumplimiento	
$\geq 90\%$	40 (57,1%)
$< 90\%$	30 (42,9%)
Adherencia autoreferida	44 (62,9%)
ESF (punto corte $\leq 3$ )	52 (74,3%)
CAP (punto corte $\geq 4$ )	56 (80%)
Adherencia combinada (ESF-CAP-IC)	29 (41,4%)
<b>Medidas de adherencia según el IC como medida patrón</b>	
Adherencia autoreferida*	49 (70%)
ESF* (punto corte $\leq 4$ )	52 (74,3%)
CAP* (punto corte $\geq 2$ )	67 (95,7%)

#### 4.1.1.4.1. Distribución según índice de cumplimiento

Tabla 4.7. Frecuencias y porcentajes del IC pre-intervención, expresado como variable cualitativa.

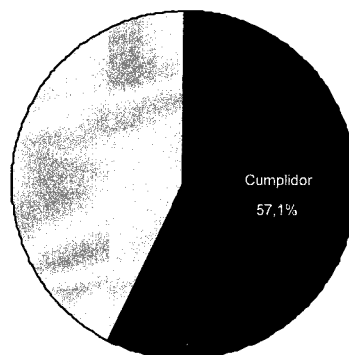
Índice cumplimiento basal. Expresado como variable cualitativa.				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	100	40	57,1	57,1
	83	10	14,3	71,4
	66	9	12,9	84,3
	33	6	8,6	92,9
	50	5	7,1	100,0
	Total	70	100,0	

Si se trata el IC como una variable cualitativa, entre los pacientes seleccionados, sólo 40 pacientes -el 57%- tendrían un cumplimiento adecuado (IC>90%) según los registros de dispensación de TAR del servicio de Farmacia -ver tabla 4.7.-.

Figura 4.14. Distribución porcentual de pacientes cumplidores según el IC

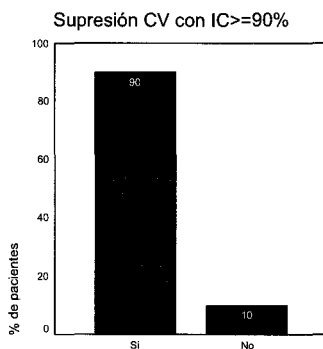
Distribución de Cumplimiento según

IC>=90%

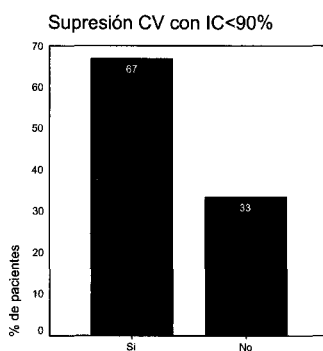


Si se recodifica la variable IC en el punto de corte  $\geq 90\%$ , se observa un 57% de pacientes con cumplimiento adecuado, ver **figura 4.14**.

**Figura 4.15. Distribución porcentual de pacientes con SCV entre los pacientes que tienen un cumplimiento adecuado ( $IC > 90\%$ )**



**Figura 4.16. Distribución porcentual de pacientes con SCV entre los pacientes que tienen cumplimiento inadecuado ( $IC < 90\%$ ).**



Se observa una diferencia en el porcentaje de pacientes con SCV según el nivel de adherencia –medido por el IC-. Siendo el porcentaje de pacientes con SCV del 90% en pacientes cumplidores y del 67% en no cumplidores, ver **figuras 4.15 y 4.16**.

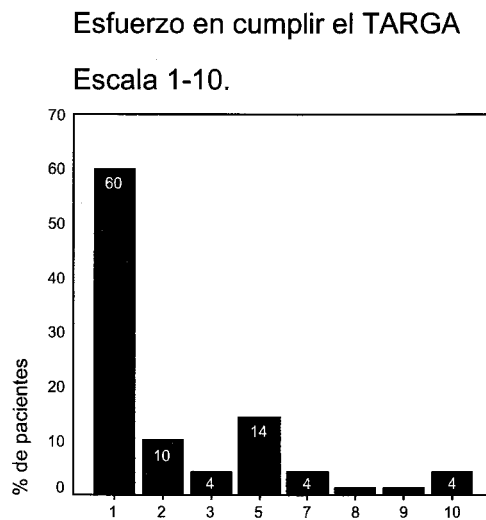
#### 4.1.1.4.2. Distribución según adherencia autoreferida

La adherencia autoreferida, se valoró a través de 2 preguntas:

1- ¿Cuánto esfuerzo le supone cumplir el TAR? La respuesta es un valor entre 1 y 10 (valor mínimo 1 y máximo 10)

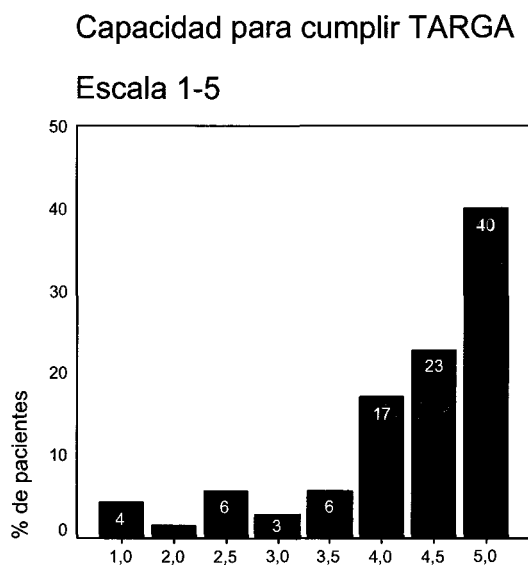
2- ¿Se cree capaz de cumplir el TAR? cuantifíquelo. La respuesta es un valor entre 1 y 5 (valor mínimo 1 y máximo 5)

**Figura 4.17. Distribución porcentual de los valores de esfuerzo en cumplir el TAR referidos por los pacientes. Expresado como variable cualitativa**



En general, la respuesta mayoritaria en la primera pregunta, fue el 1 – esfuerzo mínimo- en un 60% -42- de los pacientes, ver **figura 4.17**.

**Figura 4.18. Distribución porcentual de los valores de capacidad para cumplir el TAR referido por los pacientes. Expresado como variable cualitativa.**



Respecto a la capacidad para cumplir el tratamiento referido por los pacientes, la respuesta mayoritaria fue el 5 –el valor máximo-, en un 40% -28 pacientes-, ver **figura 4.18**.

Para valorar la adherencia autoreferida por el paciente mediante las 2 preguntas, se recodifican los valores según los siguientes puntos de corte:

1- ¿Cuánto esfuerzo le supone cumplir el TAR? La variable se llama ESF y la escala comprende valores de 1-10 (punto de corte  $\leq 3$ ), se asignará el valor 0 –cumplidor- cuando  $ESF \leq 3$  y el valor 1 –incumplidor- cuando  $ESF > 3$ .

2- ¿Se siente capaz para cumplir el TAR? cuantifíquelo. La variable se llama CAP y la escala comprende valores de 1-5 (punto de corte  $\geq 4$ ), se asignará

el valor 0 –cumplidor- cuando  $CAP \geq 4$  y el valor 1 –incumplidor- cuando  $CAP < 4$ .

**Tabla 4.8. Frecuencia y porcentaje de pacientes cumplidores según esfuerzo en cumplir el TAR.**

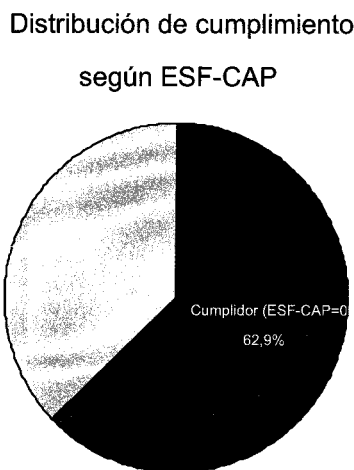
<b>Cumplimiento según: esfuerzo en cumplir el TARGA recodificado.</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Cumplidor ( $ESF \leq 3$ )	52	74,3
	Incumplidor ( $ESF > 3$ )	18	25,7
	Total	70	100,0

**Tabla 4.9. Frecuencia y porcentaje de pacientes cumplidores según capacidad para cumplir el TAR.**

<b>Cumplimiento según: capacidad para cumplir el TARGA recodificada.</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Cumplidor ( $CAP \geq 4$ )	56	80,0
	Incumplidor ( $CAP < 4$ )	14	20,0
	Total	70	100,0

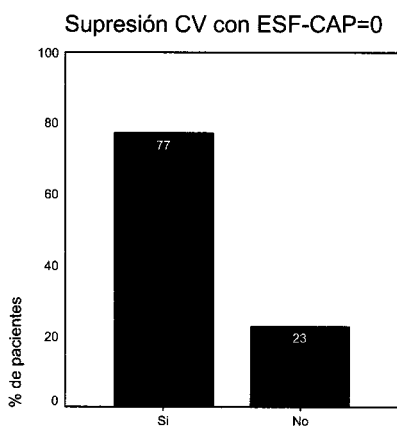
Según la pregunta sobre el esfuerzo, un 74% expresó un esfuerzo leve para cumplir el TAR –**tabla 4.8.**-, por lo que le fue asignada la categoría de cumplidor. Respecto a la otra pregunta, sobre la capacidad, la mayoría –un 80%- expresó una alta capacidad para cumplir el TAR –ver **tabla 4.9.**-, por lo que le fue asignada la categoría de cumplidor.

**Figura 4.19. Distribución porcentual de la adherencia autoreferida por los pacientes.**

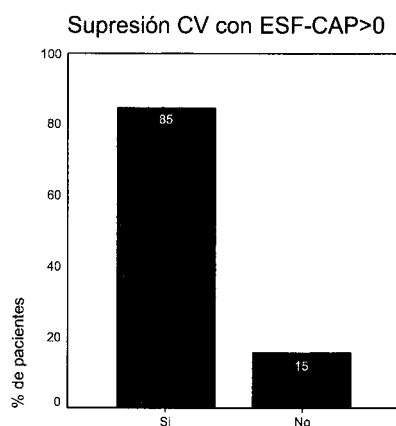


Para poder valorar la adherencia autoreferida se crea una nueva variable: ESF-CAP, el cálculo de su valor vendrá dado por la suma del valor de las dos variables ESF+CAP, asignándole al valor 1, la categoría de incumplidor y al valor 0, la de cumplidor. Según esto –**figura 4.19.**–, un 63% de los pacientes –44– serían cumplidores.

**Figura 4.20. Distribución porcentual de pacientes con SCV entre los pacientes que tienen un cumplimiento adecuado (ESF-CAP=0)**



**Figura 4.21. Distribución porcentual de pacientes con SCV entre los pacientes que tienen cumplimiento inadecuado (ESF-CAP>0).**



Se observa una diferencia en el porcentaje de pacientes con SCV según el nivel de adherencia –medido por la adherencia autoreferida-. Siendo llamativamente superior el porcentaje de pacientes con SCV entre los no cumplidores –86%- frente a los cumplidores –77%, ver figuras 4.20 y 4.21.

**Tabla 4.10. Tabla de contingencia de IC versus ESF-CAP**

**Tabla de contingencia: índice de cumplimiento (IC) y adherencia autoreferida (ESF-CAP)**

Recuento		ESF-CAP		Total
		Cumplidor (ESF-CAP=0)	Incumplidor (ESF-CAP>0)	
IC	Cumplidor (IC≥90%)	29	11	40
	Incumplidor (IC<90%)	15	15	30
Total		44	26	70

Para determinar el grado de concordancia entre los dos métodos de medida de adherencia utilizados en nuestro estudio –índice de cumplimiento y adherencia autoreferida-, se crea una tabla de contingencia –**tabla 4.10.**-, y



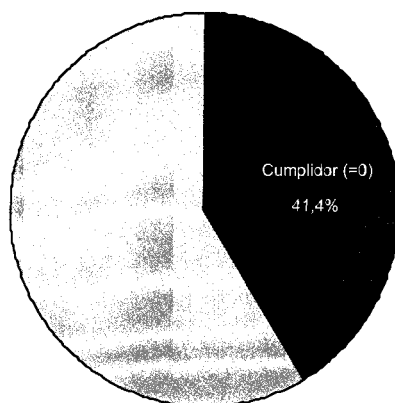
para valorarlo se utiliza el índice kappa. Un valor kappa=0,229 (sig=0.054), indica que las 2 medidas utilizadas para valorar la adherencia tienen cierto grado de concordancia aunque este sea bajo.

#### 4.1.1.4.3. Distribución de pacientes según adherencia combinada

Se crea una nueva variable: adherencia combinada, que es la suma de los valores de las variables: IC y ESF-CAP, de forma que un paciente se asignará a la categoría de cumplidor si el valor es = 0 y a la de incumplidor si es > 0.

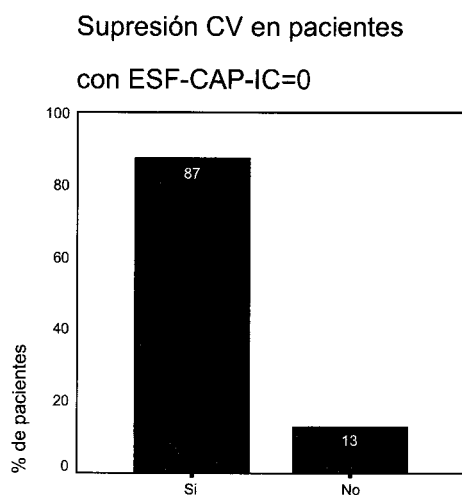
**Figura 4.22. Distribución porcentual de pacientes según la adherencia combinada**

Distribución de cumplimiento según  
ESF-CAP-IC

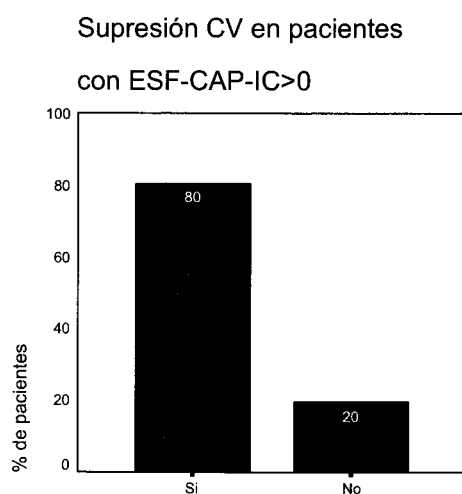


Según esta nueva variable, el 41% de los pacientes –29– serían cumplidores, ver **figura 4.22**.

**Figura 4.23. Distribución porcentual de pacientes con SCV entre los que tienen un cumplimiento adecuado.**



**Figura 4.24. Distribución porcentual de pacientes con SCV entre los que tienen cumplimiento inadecuado.**



Si se analiza la distribución porcentual de la SCV –**figuras 4.23. y 4.24.**-, según este tipo de pacientes -cumplidores o incumplidores-, observamos que en pacientes con cumplimiento adecuado –29-, el 87% -23- alcanzan la SCV, y sin embargo en pacientes con cumplimiento inadecuado –41- alcanzan la SCV

el 80% -33-. Con lo que se pone de manifiesto que el cumplimiento es un factor muy importante pero que existen más factores que contribuyen al resultado virológico.

#### **4.1.1.4.4. Distribución según la adherencia autoreferida recalculada.**

Para poder asignar la categoría de cumplidor o incumplidor en relación a un valor, en la escala de las 2 preguntas que componen la variable adherencia autoreferida, es necesario establecer un valor que actúe de punto de corte en cada una de las 2 escalas.

En el apartado anterior se han utilizado los puntos de corte que refiere la bibliografía. En este apartado se van a hallar nuevamente los puntos de corte, en cada una de las 2 escalas de valores de las variables, utilizando para ello como método estándar o patron, el índice de cumplimiento de nuestro estudio.

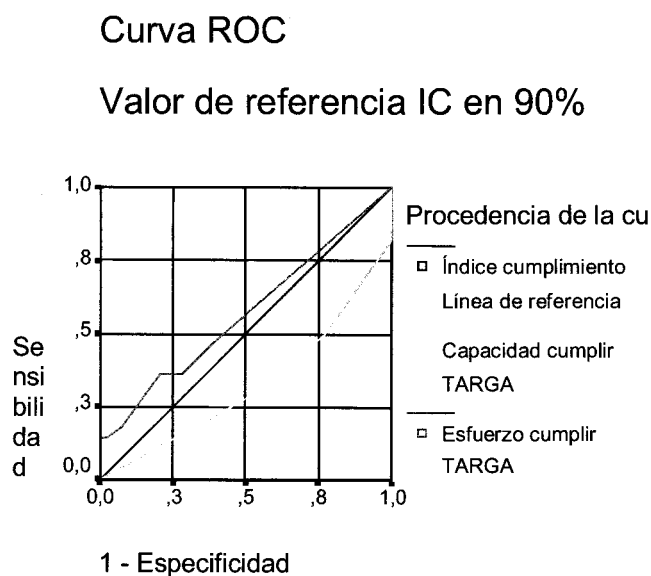
**Tabla 4.11. Curva ROC con IC como medida patrón, construida con valores de ESF y CAP para la curva.**

Curva ROC. Área bajo la curva					
Variables resultado de contraste	Área	Error tip. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Esfuerzo en cumplir el TARGA (ESF)	,566	,073	,357	,424	,709
Capacidad para cumplir el TARGA (CAP)	,326	,068	,016	,193	,460

La variable (o variables) de resultado de contraste: ESF y CAP tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

- a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

**Figura 4.25. Representación gráfica de la curva ROC.**



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Tabla 4.12. Coordenadas de la curva ROC según los valores de las dos variables (ESF y CAP)**

Coordenadas de la curva			
Variables resultado de contraste	Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
Esfuerzo en cumplir el TARGA	,00	1,000	1,000
	1,50	,464	,385
	2,50	,357	,282
	4,00	,357	,205
	6,00	,179	,077
	7,50	,143	,026
	8,50	,143	,000
	9,50	,107	,000
Capacidad para cumplir el TARGA	11,00	,000	,000
	1,000	1,000	1,000
	2,250	,964	1,000
	2,750	,821	1,000
	3,250	,786	,974
	3,750	,714	,923
	4,250	,500	,769
4,750	,286	,513	
6,000	,000	,000	

La variable (o variables) de resultado de contraste: ESF y CAP tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El menor valor de corte es el valor de contraste observado mínimo menos 1, mientras que el mayor valor de corte es el valor de contraste observado máximo más 1. Todos los demás valores de corte son la media de dos valores de contraste observados ordenados y consecutivos.

**Tabla 4.13. Tabla de valores de sensibilidad y especificidad en las variables ESF y CAP según el punto de corte**

#### ESFUERZO

Coordenada	Sensibilidad	Especificidad	Suma
<=2	0,464	0,615	1,079
<=3	0,357	0,718	1,079
<=4	0,357	0,795	1,152
<=6	0,179	0,923	1,102
<=8	0,143	0,974	1,117

#### CAPACIDAD

Coordenada	Sensibilidad	Especificidad	Suma
>=2	0,964	0,00	0,964
>=3	0,786	0,026	0,812
>=4	0,500	0,23	0,731

Para hallar las distintas coordenadas de cada variable (ESF y CAP), se construye una curva ROC –**figura 4.25.** y **tablas 4.11. y 4.12.-**, en la que además se expresan los valores de sensibilidad y especificidad para cada coordenada –**tabla 4.13.-**.

Se seleccionaron los puntos de corte: 4 para la variable ESF y 2 para la variable CAP, en base a la suma de sus correspondientes valores de sensibilidad y especificidad. Así se asigna para la variable ESF el valor de 0 –cumplidor- cuando el valor de la misma es  $\leq 4$ , y el valor de 1 –incumplidor- en el resto de valores. En caso de la variable CAP, se asignará el valor de 0 –cumplidor- cuando el valor de la misma es  $\geq 2$ , y el valor de 1 –incumplidor- en el resto de los valores.

**Tabla 4.14. Frecuencia y porcentaje de la variable ESF según la nueva recodificación**

<b>Cumplimiento según: esfuerzo en cumplir el TARGA* recodificado</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
Cumplidor (ESF $\leq$ 4)	52	74,3
Incumplidor (ESF $>$ 4)	18	25,7
Total	70	100,0

Según la nueva recodificación de la variable ESF\*, el 74% de los pacientes son cumplidores, ver **tabla 4.14.**

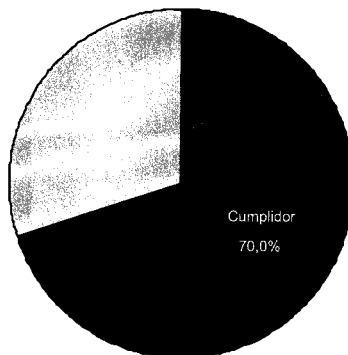
**Tabla 4.15. Frecuencia y porcentaje de la variable CAP según la nueva recodificación**

Cumplimiento según: capacidad para cumplir el TARGA* recodificado		
	Frecuencia	Porcentaje
Cumplidor (CAP $\geq$ 2)	67	95,7
Incumplidor (CAP<2)	3	4,3
Total	70	100,0

Según la nueva recodificación de la variable CAP\*, el 96% de los pacientes son cumplidores, ver **tabla 4.15**.

**Figura 4.26. Distribución porcentual de pacientes según el valor de la nueva adherencia autoreferida (ESF\*-CAP\*)**

Distribución de cumplimiento según ESF\*-CAP\*



Se crea la nueva variable adherencia autoreferida\*, mediante la suma de las variables ESF\* y CAP\*, asignándose la categoría de cumplidor si el valor es=0, y la de incumplidor si el valor es  $\geq$ 1. Según esto se obtiene un porcentaje del 70% de pacientes cumplidores –49-, ver **figura 4.26**.

Por tanto, el número de pacientes cumplidores según la adherencia autoreferida es ligeramente mayor –49 (70%)- cuando se calculan los puntos de corte, utilizando el IC como método patrón, que cuando se utilizan los puntos de corte que se refieren en la bibliografía –44 (63%)-.

#### **4.1.2. Distribución de pacientes según datos del cuestionario.**

##### **4.1.2.1. Distribución de pacientes según consumo de sustancias de abuso.**

Variables [Características]	Frecuencia (%)
Total de pacientes estudiados	68
<b>Consumo de drogas o sustancias de abuso</b>	
Tabaco	49 (72%)
Ninguno (excepto tabaco)	35 (51,5%)
Cannabis/hachis	19 (28%)
Cocaína	12 (18%)
Alcohol	9 (13%)
Heroína	7 (10%)
Drogas de diseño	0 (0%)

Entre los 68 pacientes que respondieron a esta parte del cuestionario, un 70% fuma tabaco de forma habitual. Respecto al consumo de sustancias de abuso, un 51% negó tomar cualquiera de las sustancias de abuso habituales.

La sustancia de abuso consumida con más frecuencia entre los pacientes es cannabis/hachis en un 28%. también afirmaron tomar cocaína el 18%, alcohol el 13% y heroína el 10% de los pacientes. No hubo ningún paciente que refiriera tomar drogas de diseño.



Teniendo en cuenta que el consumo de alcohol habitual se concibe cuando se ingiere >30g/día, esto es 3 cervezas o 3 vasos de vino al día, o 1 copa y 1 cerveza al día. La distribución de pacientes que afirman tener un consumo habitual del mismo es de un 13%.

#### 4.1.2.2. Distribución según uso de fármacos concomitantes.

Variables [Características]	Frecuencia (%)
Total de pacientes estudiados	68
<b>Administración de fármacos concomitantes</b>	
Ninguno	17 (25%)
Metadona	18 (26%)
Otros fármacos	18 (26%)
Ansiolíticos	13 (19%)
Tratamiento para RAM	11 (16%)
Antimicrobianos	8 (11%)
Antidepresivos	9 (13%)
Vitaminas	4 (6%)

De los 68 pacientes que respondieron a esta pregunta, un 25% afirmaron no tomar ningún fármaco concomitante. Entre los fármacos que los pacientes refirieron tomar, el más frecuente fue metadona -26%-, y el menos frecuente fueron vitaminas -6%-. También refirieron tomar ansiolíticos -19%-, antimicrobianos -12%-, fármacos para tratar las RAM -16%-, antidepresivos -13%- y otros fármacos -26%-. En este grupo de otros se encuentran: laxantes, antiácidos, protectores de estómago, hipocolesteromiantes del grupo de las estatinas y antiepilépticos.

#### 4.1.2.3. Distribución de pacientes según soporte familiar y social

Variables [Características]	Frecuencia (%)
Total de pacientes estudiados	67
<b>Sensación de soporte familiar y social</b>	
Compartir domicilio	60 (90%)
Personas de convivencia conocen su enfermedad	51 (76%)
Recibir apoyo de los que saben que es VIH+	59 (88%)
Existencia de algún otro enfermo VIH+ en su domicilio	14 (21%)
Hablar con normalidad de enfermedad en ambiente familiar	49 (73%)

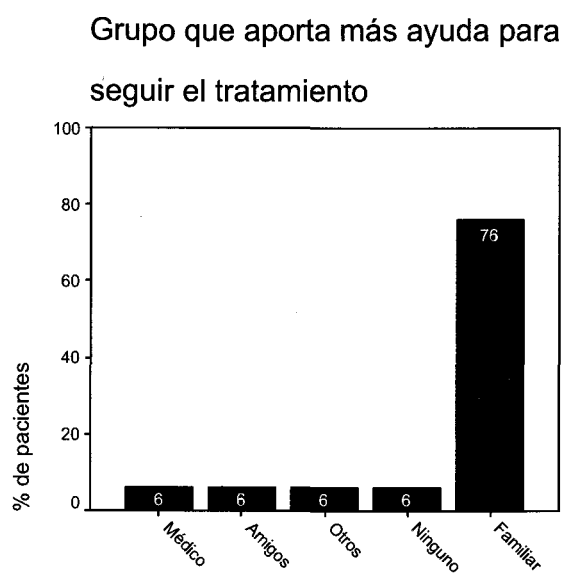
Para conocer la sensación de soporte familiar y social que perciben los pacientes, se les hicieron varias preguntas. De los pacientes que respondieron a estas preguntas, un 14% -9- refirieron que las personas con las que conviven no conocen su enfermedad VIH+ o la conocen sólo algunos de ellos; un 12% -8- refirió no recibir apoyo o recibirlo sólo de algunas personas que conocen su enfermedad VIH+, el 21% -14- afirmó convivir con otro enfermo VIH, y el 27% -18- indicó no hablar con normalidad sobre la enfermedad VIH en el ambiente familiar.

**Tabla 4.16. Frecuencia y porcentaje de pacientes según conflictos en la convivencia**

Conflictos en la convivencia				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Ninguno	29	41,4	43,3
	Económico-laboral	26	37,1	38,8
	Falta de comunicación	11	15,7	16,4
	Otros	1	1,4	1,5
	Total	67	95,7	100,0
Perdidos	-9	3	4,3	
Total		70	100,0	

Entre los conflictos en la convivencia que refieren los pacientes, el más frecuente es el económico-laboral, 39% –**tabla 4.16**–, también se refirió la falta de comunicación en el 39%.

**Figura 4.27. Distribución porcentual según grupo de más ayuda para seguir el TAR.**



Por otra parte la mayoría de los pacientes, el 76% -51- afirma que la familia es el grupo que aporta más ayuda para seguir el TAR –**figura 4.27**–.

#### 4.1.2.4. Distribución según grado de información

**Tabla 4.17. Frecuencia y porcentaje de pacientes según el grado de información sobre la enfermedad VIH+**

Grado de información sobre la enfermedad VIH+				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Mucho	13	18,6	19,4
	Poco o nada	14	20,0	20,9
	Bastante	40	57,1	59,7
	Total	67	95,7	100,0
Perdidos	-9	3	4,3	
Total		70	100,0	

Respecto a la información sobre la enfermedad VIH, de los 67 pacientes que respondieron, sólo al 21% de los pacientes les parece haber recibido poca información –**tabla 4.17-**, al resto le parece adecuada.

**Tabla 4.18. Frecuencia y porcentaje de pacientes según conocimiento sobre el objetivo del TAR**

Conocimiento sobre el principal objetivo del TAR				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Ganar peso y apetito	1	1,4	1,5
	Curación de enfermedad	4	5,7	6,0
	Prolongar la vida	18	25,7	26,9
	Disminución de CV y aumento de CD4	44	62,9	65,7
	Total	67	95,7	100,0
Perdidos	-9	3	4,3	
Total		70	100,0	

En cuanto a conocer cuál es el principal objetivo del TAR, los pacientes refirieron la respuesta adecuada en el 66% –**tabla 4.18-**.

**Tabla 4.19. Frecuencia y porcentaje de pacientes sobre la creencia de la eficacia de su TAR**

<b>Creencia sobre eficacia de su TARGA</b>				
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>
Válidos	Poco o nada	1	1,4	1,5
	Bastante	24	34,3	35,8
	Mucha	42	60,0	62,7
	Total	67	95,7	100,0
Perdidos	-9	3	4,3	
Total		70	100,0	

La creencia sobre la eficacia del TAR en cada paciente fue adecuada casi en la totalidad de ellos, 98% –**tabla 4.19-**.

**Tabla 4.20. Frecuencia y porcentaje de pacientes según el responsable de sus toma de medicamentos**

<b>Responsable de la toma de medicamentos del paciente</b>				
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>
Válidos	El paciente junto con pareja	3	4,3	4,5
	Un familiar/pareja	7	10,0	10,4
	El propio paciente	57	81,4	85,1
	Total	67	95,7	100,0
Perdidos	-9	3	4,3	
Total		70	100,0	

El paciente refirió no ser responsable único de la toma de medicamentos en el 15% -**tabla 4.20-**.

**Tabla 4.21. Frecuencia y porcentaje de pacientes según recuerde el nombre de los fármacos**

Recordatorio del nombre de fármacos				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	2	2,9	3,0
	Si	65	92,9	97,0
	Total	67	95,7	100,0
Perdidos	-9	3	4,3	
Total		70	100,0	

Sólo 2 pacientes afirmaron no recordar el nombre de los fármacos que tomaban –**tabla 4.21**-.

#### 4.1.2.5. Distribución según circunstancias que dificultan el TAR

Variables [Características]	Frecuencia (%)
Total de pacientes estudiados	66
<b>Hay circunstancias que le dificultan poder cumplir el TAR</b>	<b>58 (88%)</b>
<b>¿Le dificulta el cumplimiento?</b>	
Posibilidad de daño órganos	30 (46%)
Posibilidad de RAM	25 (38%)
Número comprimidos/día	24 (36%)
Llevar consigo siempre los medicamentos	22 (33%)
Imposibilidad de tomar medicamentos en privado	18 (27%)
Características del medicamento	9 (14%)
Número tomas/día	5 (8%)
Horario de tomas	5 (8%)
Relación medicamentos-comida	5 (8%)
Posibilidad de interacciones	3 (5%)
No creer en eficacia del TAR	1 (2%)
Número comprimidos por toma	0 (0%)

**Tabla 4.22. Frecuencia y porcentaje de pacientes según considere difícil cumplir el TAR**

¿Considera difícil poder cumplir el tratamiento antirretroviral?				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Mucho	1	1,4	1,5
	Bastante	6	8,6	9,1
	Poco	7	10,0	10,6
	Nada	52	74,3	78,8
	Total	66	94,3	100,0
Perdidos	-9	4	5,7	
Total		70	100,0	

En relación a la dificultad para cumplir el TAR, un 11% de los pacientes afirmaron que consideraban difícil cumplirlo adecuadamente –**tabla 4.22**-. Sólo 8 pacientes afirmaron que no había ninguna circunstancia que les dificultara cumplir el TAR, el resto especificaron alguna circunstancia.

Entre las circunstancias que con más frecuencia refirieron los pacientes, que les dificultaba el cumplimiento del TAR fueron: posibilidad de daño de órganos, 46%; posibilidad de aparición de RAM, 38%; número de comprimidos al día, 36%; tener que llevar consigo los medicamentos, 33%; no poder tomar medicamentos en privado, 27%. También se refirieron aunque con menor frecuencia otras circunstancias como: las características organolépticas de los fármacos, 13%; número de tomas al día, 8%; horario de las tomas, 8%; relación medicamentos-alimentos, 8%; posibilidad de interacciones, 5%. Llama la atención que ni el no creer en la eficacia del TAR, 2%; ni el número de comprimidos por cada toma, 0%; se consideren por parte del paciente circunstancias que dificultan el cumplimiento del TAR.

#### 4.1.2.6. Distribución según frecuencia en olvido o destiempo de tomas.

Variables [Características]	Frecuencia (%)
Total de pacientes estudiados	67
<b>Frecuencia en olvido, destiempo o error en la toma de medicamentos</b>	
Olvidar tomar 1 pastilla	
Muy a menudo	3 (5%)
Algunas veces	8 (12%)
Nunca o casi nunca	56 (84%)
Tomar a destiempo 1 pastilla	
Muy a menudo	2 (3%)
Algunas veces	23 (34%)
Nunca o casi nunca	42 (63%)
Cometer alguna otra equivocación	
Muy a menudo	1 (1%)
Algunas veces	2 (3%)
Nunca o casi nunca	64 (91%)

Respecto a estas preguntas, sólo un 17% de los pacientes afirmaron tener algún olvido en la toma de medicamentos del TAR. En cuanto a la toma a destiempo de pastillas, un 37% de los pacientes reconoció haberle ocurrido en alguna ocasión. En relación a cometer otra equivocación del tipo de no tener en cuenta los requerimientos dietéticos o el número de pastillas a tomar, lo reconoció sólo el 4% de los pacientes.



#### 4.1.2.7. Distribución según factores de ayuda para mejorar el cumplimiento.

VARIABLES [Características]	Frecuencia (%)
Total de pacientes estudiados	67
<b>Factores que ayudarían a mejorar el cumplimiento</b>	
Cree que ayuda a mejorar el cumplimiento:	
Usar artículos de ayuda (blister)	49 (73%)
Apoyo de la familia	49 (73%)
Disponer de teléfono de consulta	43 (64%)
Disponer de más tiempo de consulta con farmacéutico	41 (61%)
Disponer de más tiempo de consulta con médico	34 (51%)
Disponer de más tiempo de consulta con enfermería	34 (51%)
Adecuar los S.Farmacia para pacientes ambulatorios	30 (45%)
Disponer de más información sobre enfermedad VIH	25 (37%)
Tener estabilidad emocional	17 (25%)
Disponer de hoja informativa personalizada	9 (13%)
Menor número de tomas diarias	9 (13%)
Mayor insistencia del médico	8 (12%)
Relacionarse con otros enfermos VIH+	7 (10%)
Menor número de pastillas en cada toma	7 (10%)
Apoyo del personal sanitario	4 (6%)
Disponer de resultados de analítica con rapidez	3 (5%)

Para determinar los factores que le ayudarían a los pacientes a cumplir mejor el TAR, se le ofrecen una serie de factores para que el paciente lo indique, de entre ellos cabe destacar por referirse con mayor frecuencia: usar artículos de ayuda –blister-, 73%; recibir el apoyo de la familia, 73%; disponer de un teléfono de consulta, 64%; disponer de más tiempo de consulta con el farmacéutico, 61%; disponer de más tiempo de consulta con el médico, 51%; disponer de más tiempo de consulta con enfermería, 51%; adecuar los servicios de Farmacia para pacientes ambulatorios, 45%; disponer de más información sobre enfermedad VIH, 37%; y tener estabilidad emocional, 25%. Por otra parte los factores que se refieren con menor frecuencia son: disponer

de hoja informativa personalizada, 13%; menor número de tomas diarias, 13%; mayor insistencia del médico, 12%; relacionarse con otros enfermos VIH+, 10%; menor número de pastillas en cada toma, 10%; apoyo del personal sanitario, 6%; y disponer de resultados de analítica con rapidez, 5%.

#### 4.1.2.8. Distribución según conocimiento de consecuencias del incumplimiento

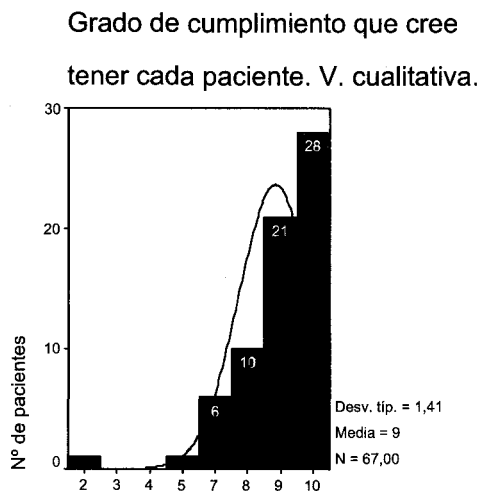
Variables [Características]	Frecuencia (%)
Total de pacientes estudiados	67
<b>Conocimiento sobre las consecuencias de no cumplir el tratamiento</b>	
Sí	57 (85%)
¿Sabía que si no cumple adecuadamente el tratamiento?:	
El TAR deja de funcionar y el paciente empeora	61 (91%)
El virus se vuelve resistente al fármaco	56 (84%)
La enfermedad se desarrolla más rápido	55 (82%)
Se reducen las posibilidades de cambio de TAR	39 (58%)
Se puede transmitir el virus resistente	27 (40%)

En relación al conocimiento sobre las consecuencias de no cumplir el TAR, sólo un 15% de los pacientes afirmó desconocerlas. Respecto a las consecuencias, cabe destacar que un 60% no conocía que se puede transmitir el virus resistente, y que un 42% desconocía que se reducen las posibilidades del cambio de TAR. En cuanto a otras consecuencias hubo un alto porcentaje de pacientes que conocían que: el virus se vuelve resistente al fármaco, 84%; que la enfermedad se desarrolla más rápido, 82%; y que el tratamiento deja de funcionar y el paciente empeora, 91%.

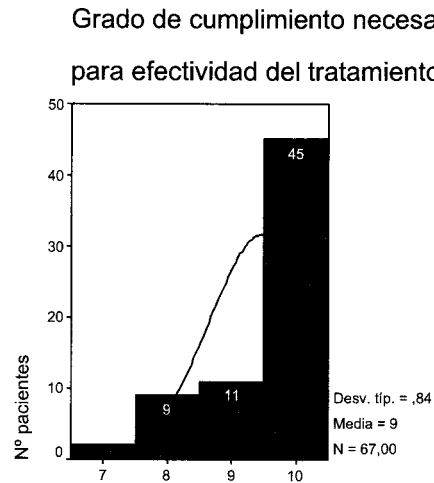
#### 4.1.2.9. Distribución según creencia del grado de cumplimiento del paciente.

Si se tratan como variables cuantitativas, en relación a la pregunta sobre el grado de cumplimiento (GC) que cree tener el paciente, presenta una mediana de 9 (percentil 5 y 95%; 6,4 y 10) y en la pregunta sobre cuál debe ser el GC para la efectividad del TAR, la mediana es superior: 10 (percentil 5 y 95%; 8 y 10) .

**Figura 4.28. Histograma de frecuencias sobre el grado de cumplimiento que el paciente cree tener**

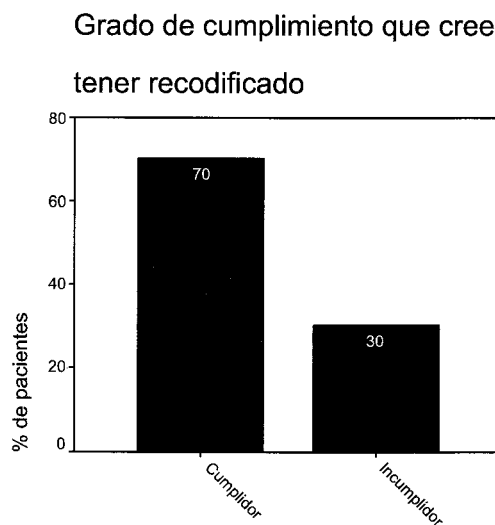


**Figura 4.29. Histograma de frecuencias sobre el grado de cumplimiento que el paciente cree necesario para la efectividad del TAR**



Si se tratan como variables cualitativas, tanto en una como en otra variable, el valor más frecuente fue el valor máximo –10-, en un 42% -28- y 67% -45- respectivamente –ver figuras 4.28 y 4.29-.

**Figura 4.30. Distribución de pacientes según grado de cumplimiento que el paciente cree tener recodificado**



Si se recodifica la variable: grado de cumplimiento que cree tener cada paciente –GC-, asignando la categoría de cumplidor si  $GC \geq 9$  y a la de incumplidor si  $GC < 9$ , tal como refiere la bibliografía. Se obtiene la distribución que se observa en la **figura 4.30.**, con el 70% de los pacientes –49- que creen tener un cumplimiento adecuado.

**Figura 4.31. Distribución porcentual de pacientes según grado de cumplimiento necesario para la eficacia de su TAR recodificado.**



Si se recodifica la variable: grado de cumplimiento que cree necesario para la eficacia de su TAR; de manera similar a la anterior. Se obtiene la distribución que se observa en la **figura 4.31.** Se resalta el hecho de que un 20% de los pacientes –14- creen que la eficacia del TAR se consigue con cumplimientos inadecuados.

#### 4.1.2.10. Distribución según razones del abandono del TAR el año pasado.

Tabla 4.23 Frecuencia y porcentaje de las razones de pacientes para suspender el TAR en alguna ocasión el año pasado.

Razones para suspender el tratamiento en alguna ocasión el pasado año.				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Si, olvido	1	1,4	1,5
	Si, problema de desplazamiento	2	2,9	3,0
	Si, cansarse del tratamiento	4	5,7	6,0
	Si, RAM	10	14,3	14,9
	Si, problema de salud	11	15,7	16,4
	No lo dejó	39	55,7	58,2
	Total	67	95,7	100,0
Perdidos	-9	3	4,3	
Total		70	100,0	

Respecto a las razones que alegan para haber suspendido el TAR en alguna ocasión el año pasado –**tabla 4.23**–, un 25% son razones no justificadas (olvido, problemas de desplazamiento, cansarse del tratamiento, aparición de una RAM). Hubo un 16% de pacientes que tuvieron un problema de salud y tuvieron que suspenderlo por consejo médico, el resto, 58%, refiere no haberlo suspendido durante el pasado año.

En el presente estudio sólo hubo 3 pacientes que dejaron de venir en el transcurso del periodo de intervención, el resto siguieron viniendo.

#### 4.1.2.11. Distribución según satisfacción sobre explicación del farmacéutico

**Tabla 4.24. Frecuencia y porcentaje de pacientes sobre la satisfacción por las dudas resueltas por el farmacéutico.**

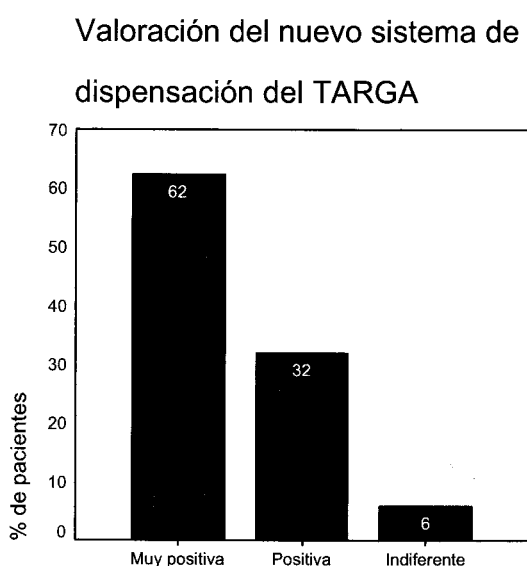
<b>Satisfacción del paciente por dudas resueltas por el farmacéutico</b>				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Si, algo	16	22,9	23,9
	Si, mucho	23	32,9	34,3
	Si, bastante	28	40,0	41,8
	Total	67	95,7	100,0
Perdidos	-9	3	4,3	
Total		70	100,0	

Todos los pacientes refirieron estar satisfechos en mayor o menor grado por las dudas resueltas por el farmacéutico, siendo del 76% los pacientes que estaban plenamente satisfechos –**tabla 4.24-**.

### 4.1.3. Distribución de pacientes según datos recogidos tras 6 meses de intervención.

#### 4.1.3.1. Distribución según valoración de la nueva forma de dispensación.

Figura 4.32.



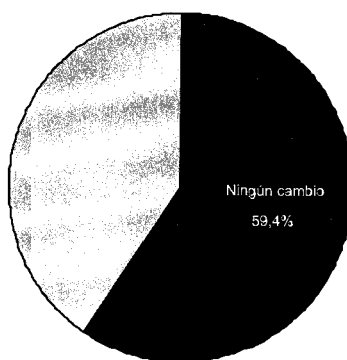
Los pacientes que respondieron a esta cuestión –67- valoraron este nuevo sistema de dispensación –**figura 4.32.**– como positivo o muy positivo tras los 6 meses de intervención (94%). Sólo hubo 4 pacientes –6%– que expresaron su indiferencia a este respecto. Entre los motivos que alegaron para esa valoración positiva fueron la comodidad para transportar las pastillas y todo lo que conlleva: poder estar fuera de casa en las horas de toma de medicación, poder tomar los medicamentos en privado, no depender tanto de la medicación y poder hacer vida más o menos normal.



#### 4.1.3.2. Distribución según cambio de situación socio-económica-emocional.

**Figura 4.33.**

Modificación de la situación  
socio-económica-emocional



Para poder descartar circunstancias socio-económicas y emocionales que pudieran haber influido en la modificación de las variables clínicas y de cumplimiento, medidas entre los 2 periodos de estudio; se preguntó acerca del cambio o variación en el estado de estas circunstancias entre el inicio y el final del periodo de intervención. Sólo hubo 1 paciente que no respondió a esta cuestión, y de entre los que lo hicieron, sólo 28 pacientes (40%) afirmaron sufrir un cambio en alguna de estas circunstancias –**figura 4.33**–.

**Tabla 4.25. Frecuencia y porcentaje del tipo de modificación de la situación socio-económica y del estado emocional de los pacientes**

<b>Modificación de estado socio-económico-emocional durante el periodo de intervención</b>				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Cambio de TAR	7	25,0	25,0
	Cambio afectivo	5	17,9	17,9
	Consume o deja la droga	4	14,3	14,3
	Cambio de vivienda	3	10,7	10,7
	Cambio situación laboral	3	10,7	10,7
	Inclusión centro religioso	2	7,1	7,1
	Inclusión en programa metadona	1	3,6	3,6
	Cambio de estilo vida (ordenada)	1	3,6	3,6
	Ingreso hospitalario o enfermedad grave	1	3,6	3,6
	Suspensión del TAR por consejo médico	1	3,6	3,6
	Total	28	100,0	100,0

De entre las modificaciones, la más frecuente fue el cambio de TAR con un 7%, seguido de un cambio afectivo -5%- y que haya iniciado o dejado de consumir droga -4%-, ver **tabla 4.25**.

Las RAM se contemplaron sólo en el caso de que fueran graves – suspensión del TAR por consejo médico o enfermedad grave- ya que, de otro modo el porcentaje de pacientes susceptibles de sufrir alguna molestia por los fármacos del TAR podía enmascarar el efecto de los demás factores. En este sentido habría que resaltar que sólo se detectó una RAM –prurito y exantema- que dió lugar a una suspensión temporal del fármaco –abacavir- durante 3 días e inicio de un nuevo fármaco –efavirenz-.

#### 4.1.3.3. Distribución según variable resultado tras 6 meses de intervención

A modo de resumen se exponen los resultados de este apartado en el siguiente cuadro:

Variables [Características]	Frecuencia (%)	
	Media/ Mediana	IC95%/ Percentil5,95
Total de pacientes estudiados		70
<b>Adherencia combinada (ESF-CAP-IC) post-intervención</b>		<b>43 (61,4%)</b>
Índice de cumplimiento (IC) tras 6 meses		
$\geq 90\%$		54 (77,1%)
Adherencia autoreferida (ESF-CAP) post-intervención		49 (70%)
ESF ( $\leq 3$ )		54 (77,1%)
CAP ( $\geq 4$ )		60 (85,7%)
Cambio en Cumplimiento (pre-postintervención)		20 (28,6%)
Copias ARN VIH/ml tras 6 meses	16230,46	(19-386.000)
Log copias ARN VIH/ml tras 6 meses	4,9601	(2,94-12,86)
Recuento de linfocitos CD4/ml tras 6 meses	503,87	(26-1152)

##### 4.1.3.3.1. Distribución según índice de cumplimiento.

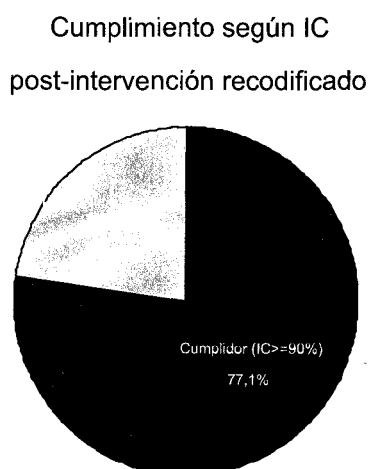
Tomando el IC como variable cuantitativa, esta presenta una mediana de 100 (percentil 5 y 95%; 42,35 y 100).

**Tabla 4.26. Frecuencias y porcentaje del IC post-intervención.**

Índice de cumplimiento post-intervención. Expresado como variable cualitativa.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	16	2	2,9	2,9	2,9
	33	1	1,4	1,4	4,3
	50	4	5,7	5,7	10,0
	66	4	5,7	5,7	15,7
	83	5	7,1	7,1	22,9
	100	54	77,1	77,1	100,0
Total		70	100,0	100,0	

Si se trata como variable cualitativa, entre los pacientes seleccionados, se observa que el 77% presenta un cumplimiento adecuado ( $IC > 90\%$ ), según los registros de dispensación del TAR del servicio de farmacia –ver **tabla 4.26.** y **figura 4.32.**

**Figura 4.34. Distribución porcentual de valores de IC post-intervención recodificado**



Si este porcentaje de cumplidores, en el periodo post-intervención, 77% - **figura 4.34-** se compara con el porcentaje de cumplidores en el periodo pre-intervención, 57% -**figura 4.14-** se observa un incremento en el mismo.

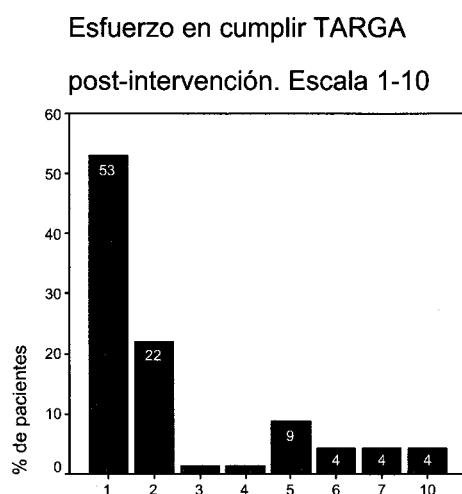
#### 4.1.3.3.2. Distribución según adherencia autoreferida

Respecto a la valoración de la adherencia autoreferida, a través de 2 preguntas:

1- ¿Cuánto esfuerzo le supone cumplir el TAR? La respuesta es un valor entre el 1 y 10 (valor mínimo 1 y máximo 10)

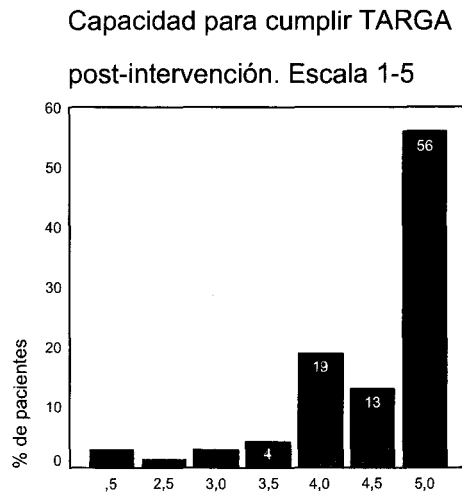
2- ¿Se cree de capaz para cumplir el TAR? cuantifíquelo. La respuesta es un valor entre el 1 y 5 (valor mínimo 1 y máximo 5)

**Figura 4.35. Distribución porcentual de valores de esfuerzo en cumplir el TARGA post-intervención referido por los pacientes.**



De forma similar a como ocurrió en el periodo pre-intervención, la respuesta mayoritaria fue el valor 1 –esfuerzo mínimo- en un 53% de los pacientes, ver **figura 4.35**. Sin embargo como se puede apreciar, este porcentaje es ligeramente inferior al referido en el periodo pre-intervención, 60%, ver **figura 4.17**.

**Figura 4.36. Distribución porcentual de valores de capacidad post-intervención para cumplir el TARGA referido por los pacientes.**



Respecto a la capacidad para cumplir el TARGA referido por los pacientes, la respuesta mayoritaria fue el 5 –valor máximo–, en un 56% –38–, ver **figura 4.36**. Si lo comparamos con el porcentaje referido en el periodo pre-intervención, 40% –28– se observa que es superior, ver **figura 4.18**.

Para valorar la adherencia autoreferida por el paciente mediante estas 2 preguntas, se hizo de manera similar a como se hizo en el periodo anterior, recodificando los valores según los puntos de corte referidos en la bibliografía.

**Tabla 4.27. Frecuencias y porcentaje de valores de ESF post-intervención recodificado**

Cumplimiento según: esfuerzo en cumplir el TARGA post-intervención recodificado.				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Cumplidor (Esf<=3)	54	77,1	77,1
	Incumplidor (Esf>3)	16	22,9	22,9
Total		70	100,0	100,0

Según esto, respecto a la pregunta sobre el esfuerzo, un 54% expresó un esfuerzo leve para cumplir el TAR –**tabla 4.27.**-, por lo que se asignó la categoría de cumplidor.

**Tabla 4.28. Frecuencias y porcentaje de valores de CAP post-intervención recodificado**

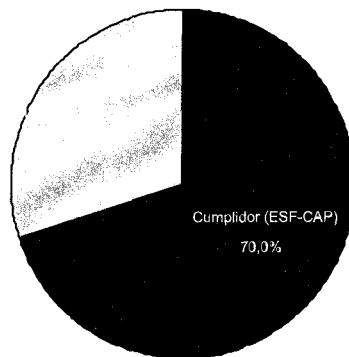
<b>Cumplimiento según: capacidad para cumplir TARGA post-intervención recodificada.</b>				
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>
Válidos	Cumplidor (CAP $\geq$ 4)	60	85,7	85,7
	Incumplidor (CAP $<$ 4)	10	14,3	14,3
Total		70	100,0	100,0

En relación a la otra pregunta, sobre la capacidad, la mayoría –un 86%- expresó una alta capacidad para cumplir el TAR –**ver tabla 4.28.**-, por lo que se asignó la categoría de cumplidor.

Respecto a los periodos pre y post-intervención se observa un incremento en el porcentaje de pacientes que refirieren un esfuerzo pequeño en cumplir el TAR, asignados a la categoría de cumplidor, se pasa del 74 al 77% -**ver tablas 4.8 y 4.27.**- Y un incremento en el porcentaje de pacientes que refieren tener alta capacidad para cumplir el TAR –asignados por tanto a la categoría de cumplidor-, se pasa de un 80 a un 86% -**ver tablas 4.9 y 4.28.**-

**Figura 4.37. Distribución porcentual de valores de ESF-CAP post-intervención**

Cumplimiento según ESF-CAP  
post-intervención



De forma similar a como se hizo en el periodo pre-intervención, para valorar la adherencia autoreferida, se crea una nueva variable: ESF-CAP, el cálculo de su valor vendrá dado por la suma del valor de las dos variables ESF+CAP, asignándole al valor  $\geq 1$ , la categoría de incumplidor y al valor 0, la de cumplidor. Según esto –**figura 4.37**- un 70% de los pacientes serían cumplidores.

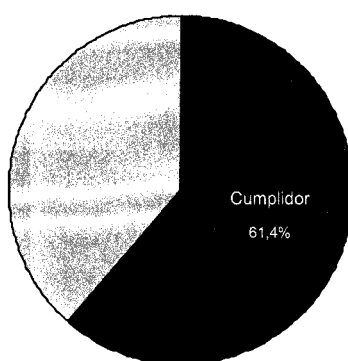
Se observa por tanto, un incremento desde el periodo pre al post-intervención del porcentaje de pacientes que se les habría asignado la categoría de cumplidor, del 63% -44- al 70% -49- -ver **figuras 4.19 y 4.35**-.



#### 4.1.3.3.3. Distribución según adherencia combinada

**Figura 4.38. Distribución porcentual de valores de ESF-CAP-IC post-intervención**

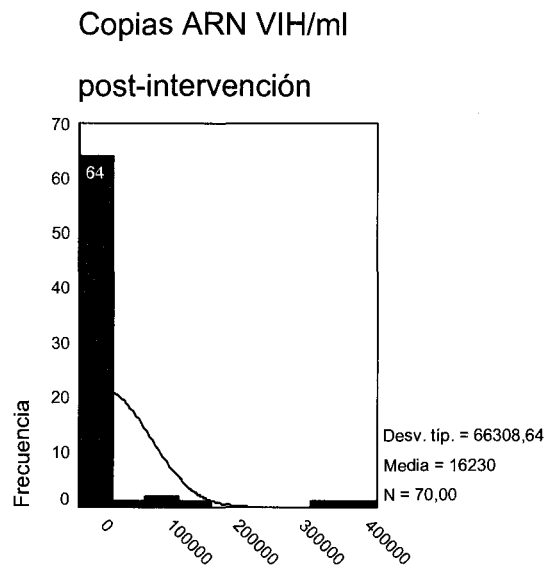
Cumplimiento según ESF-CAP-IC  
post-intervención



Según la adherencia combinada, variable creada a partir de la suma de los valores de las variables: IC y ESF-CAP; se estima que el 61% de los pacientes cumplen adecuadamente el TAR –**figura 4.36**-. Se observa por tanto un incremento del porcentaje de pacientes cumplidores según esta nueva variable, entre los periodos pre y post-intervención, 41% -29- frente al 61%-43-, ver **figuras 4.22 y 4.38**.

#### 4.1.3.3.4. Distribución según variables clínicas

**Figura 4.39. Histograma de carga viral en periodo post-intervención**



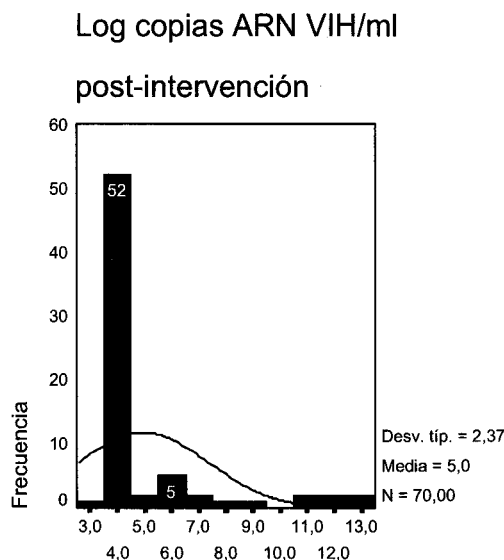
Si se observan los resultados clínicos en el periodo postintervención, la carga viral tras la intervención tiene una mediana de 49 copias ARN VIH/ml (percentil 5 y 95; 49 y 119.500). Los valores de mediana y los percentiles 5 y 95 no varían prácticamente entre los 2 periodos de estudio pre y post-intervención: 44,50 frente a 49, y 19 y 41.010 frente a 49 y 119.500 respectivamente. Según se definió la carga viral indetectable ( $CV < 200$ ), en el periodo de postintervención, el 79% de los pacientes estaban en esta situación. En cuanto a la distribución de esta CV, se puede observar que no se corresponde con una normal según la **figura 4.39**.

**Tabla 4.29.- Frecuencia y porcentaje de pacientes con supresión de carga viral en el periodo post-intervención.**

Supresión de carga viral en periodo post-intervención		
	Frecuencia	Porcentaje
Si	55	78,6
No	15	21,4
Total	70	100,0

De manera similar al periodo pre-intervención, se halló distribución de pacientes según la SCV, tomando como referencia el valor de 200 copias ARN VIH/ml. Como se aprecia en la **tabla 4.29.**, un 79% de los pacientes tienen SCV en el periodo post-intervención.

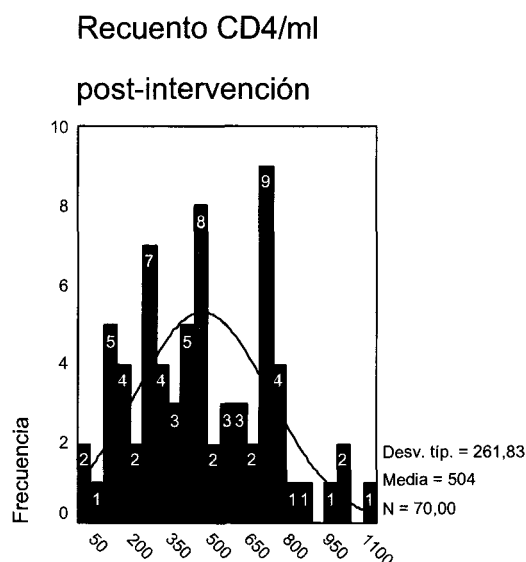
**Figura 4.40. Histograma de Log carga viral en periodo post-intervención**



De igual manera que en el periodo pre-intervención, para poder manejar mejor la variable carga viral, se calcula el logaritmo neperiano y se observa que la distribución se aproxima a una normal aunque no llegue a serlo ver **figura**

**4.40.** Del log copias ARN VIH/ml se puede decir que tiene una mediana de 3,89 (percentil 5 y 95; 3,89 y 11,68). Estos datos son similares a los del periodo pre-intervención, siendo estos últimos: mediana 3,79 (percentil 5 y 95; 2,94 y 10,26).

**Figura 4.41.** Histograma de recuento de linfocitos CD4/ml post-intervención.



Respecto al recuento de linfocitos CD4/ml en los pacientes del estudio durante los 6 meses siguientes a finalizar la intervención, presentó una media de 504 CD4/ml (IC95% 441- 566). Asimismo se observa que el 80% de los pacientes –56- tenían más de 200 linfocitos CD4/ml. La distribución de esta variable se aproxima a una normal como se puede apreciar en la **figura 4.41**.

Se aprecia un incremento en el recuento medio de CD4/ml entre los periodos pre y post-intervención, sin que varíen mucho los valores extremos. Así se observa una media de 494 linfocitos CD4/ml (IC95% 428- 560) en el

periodo pre-intervención –**figura 4.11.-**, hasta una media de 504 CD4/ml (IC95% 441- 566) en el periodo post-intervención –**figura 4.41.-**. Esto trae como consecuencia que el porcentaje de pacientes con más de 200 linfocitos CD4/ml se mantiene prácticamente constante entre los 2 periodos de estudio, 81 frente al 80% pre y post-intervención respectivamente.

## 4.2.- ANÁLISIS BIVARIANTE: VARIABLES CONTINUAS Y CATEGÓRICAS

### 4.2.1. ADHERENCIA COMBINADA COMO VARIABLE RESULTADO

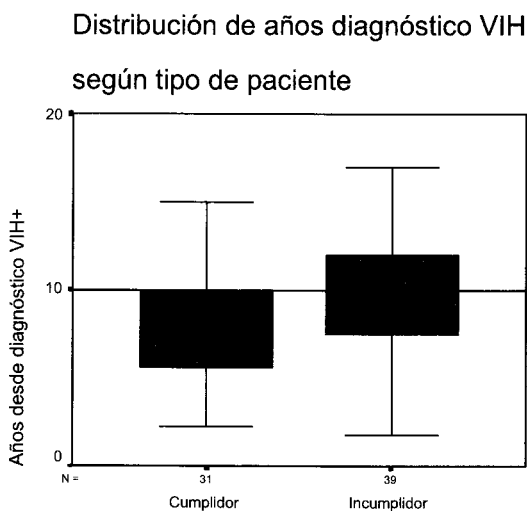
**Tabla 4.30. Relación entre tiempo desde el diagnóstico VIH+ (años) y adherencia combinada.**

		Cumplidor	No Cumplidor	Sig (p)	OR	IC (95%)
Años desde diagnóstico VIH +	Media	7,63	9,54	0,033	1,168	1,012-1,347
	Mediana	7,22	9,97			

La única variable continua que parece tener significación estadística en cuanto a que influya en que un paciente sea adherente o no es la variable: tiempo desde el diagnóstico VIH+ (años), de forma que por cada año desde el

diagnóstico de VIH+, el riesgo de que un paciente sea incumplidor se incrementa un 16%, tal como se muestra en la **tabla 4.30**.

**Figura 4.42. Distribución en diagrama de caja de: tiempo desde el diagnóstico VIH+ (años) y adherencia combinada.**



Si se representa la distribución de esta variable según el paciente sea asignado a la categoría de cumplidor o incumplidor, según la variable adherencia combinada –**figura 4.42.**–; se observa como el tiempo medio –en años– desde que se diagnóstico la enfermedad VIH en los pacientes difiere entre los cumplidores –7,63– y no cumplidores –9,54–.

**Tabla 4.31. Relación entre variables categóricas recodificadas y adherencia combinada.**

VARIABLES	X <sup>2</sup>	Sig (p)	OR	IC (95%)
Nivel estudios recodificado	7,425	0,006	4,286	1,456- 12,612
TAR recodificado	5,247	0,022	3,163	1,163- 8,608
Olvido de pastillas recodificado	5,911	0,015	6,135	1,242- 30,292
Grado de cumplimiento que cree tener recodificado	4,52	0,033	3,391	1,066- 10,788
Considera complicado el TAR	5,216	0,022	1,182	1,034- 1,351
Conocimiento de que se reducen las posibilidades del cambio de TAR	3,861	0,049	2,732	0,990- 7,536
Consumo de fármacos antidepresivos	4,333	0,037	0,196	0,037- 1,025
Consumo de cocaína	4,914	0,027	5,370	1,078- 26,763
Capacidad de cumplir el TAR >=4 referido por el paciente	6,383	0,012	6,444	1,319- 31,478
Esfuerzo en cumplir el TAR <3 referido por el paciente	19,26	<0,001	1,857	1,389- 2,483

Después de valorar la posible relación con todas las variables categóricas del estudio, se probó tanto las variables con todas sus categorías, como transformándolas en recodificadas según el sentido de esta, se encontró una relación significativa en las anteriores variables categóricas, ver **tabla 4.31**.

Las recodificaciones que se hicieron fueron las siguientes:

- Nivel estudios recodificado, se recodificó dando el valor de 0 a estudios de : FP, universitarios medios y superiores; y el valor de 1 a estudios básicos o sin estudios.

- TAR recodificado, se recodificó en dos categorías dando el valor de 0 a los TAR de administración simple y el valor de 1 a aquel TAR de administración compleja.

Distinguimos entre TARGA simple y complejo en función del tercer fármaco:

- TAR "simple", como tercer fármaco tiene un ITINN como nevirapina o efavirenz, estos no requieren mucha complejidad para la toma.

-TAR "complejo", como tercer fármaco tiene un IP como indinavir o nelfinavir , siendo más compleja la administración. Así con indinavir se requiere administrar en ayunas y la ingesta de 1-2 litros de líquido al día; con nelfinavir la administración es de 3 pastillas -grandes y de textura astringente- en cada una de las 3 comidas diarias.

- Olvido de pastillas recodificado, se recodificó dando el valor de 0 cuando el paciente respondió que le ocurría nunca o casi nunca y el valor de 1 cuando respondió que le ocurría algunas veces.

- Grado de cumplimiento que cree tener recodificado, se recodificó en 0 cuando respondió que creía tener un  $GC \geq 9$  y en 1 cuando el GC era  $< 9$ .

- Considera complicado el TAR recodificado, se recodificó dando el valor de 0 a la respuesta de mucho o bastante y el valor de 1 a poco o nada.



- Creencia de que se reducen las posibilidades del cambio del TAR, se le dio el valor de 0 cuando respondió que si conocía esta consecuencia del incumplimiento del TAR y 1 cuando respondió que no la conocía.
- Administración concomitante de fármacos antidepresivos, se le dio el valor de 0 a la respuesta negativa y 1 a la respuesta positiva.
- Consumo de cocaína, se le dió el valor de 0 a la respuesta negativa y 1 a la respuesta positiva.
- Esfuerzo recodificado, se le dio el valor de 0 cuando el valor de ESF fue  $\leq 3$  y 1 cuando  $> 3$ .
- Capacidad recodificada, se le dio el valor de 0 cuando el valor de CAP  $\geq 4$  y 1 cuando  $< 4$ .

#### **4.2.1. VARIABLE CLÍNICA –SCV- COMO VARIABLE RESULTADO**

Respecto a la variable clínica –porcentaje de pacientes con SCV- no se encontró ninguna variable estadísticamente significativa en el análisis bivariante ni en el posterior multivariante, que pudiera explicar o dar lugar a los resultados clínicos que presentaban los pacientes durante el periodo pre-intervención.

### 4.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN LOGÍSTICA

**Tabla 4.32. Variables de la ecuación del modelo de regresión logística.**

		Variables en la ecuación						C. 95,0% para EXP(B)	
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup>	Tipo de TARGA	1,264	,546	5,364	1	,021	3,539	1,214	10,311
	Consumo cocaína	1,938	,850	5,195	1	,023	6,942	1,312	36,733
	Constante	-,638	,372	2,944	1	,086	,528		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Tipo de TARGA, Consumo de cocaína.

Tras introducir todas las variables que tuvieron significación en el análisis bivariante, elegimos este modelo para explicar el comportamiento de la adherencia combinada de los pacientes en el periodo pre-intervención, ver **tabla 4.32**.

**Tabla 4.33. Tabla de clasificación de valores de la variable resultado – adherencia combinada- observados y pronosticados según el modelo que sugerimos.**

		Tabla de clasificación <sup>a</sup>			
		Pronosticado			Porcentaje correcto
Observado		Adherencia combinada			
		Cumplidor	Incumplidor		
Paso 1	Adherencia combinada	Cumplidor	21	10	67,7
		Incumplidor	10	27	73,0
	Porcentaje global				70,6

a. El valor de corte es ,500

El valor  $R^2$  de Nagelkerke= 0,201, indica que este modelo es capaz de explicar un 20% de la variabilidad de la adherencia combinada en los

pacientes, según las dos variables independientes o predictoras: tipo de TARGA y consumo de cocaína –**tabla 4.33.**-

La interpretación de este modelo es que el riesgo de incumplimiento en un paciente con un TAR de administración definida como “compleja” respecto a otro con un TAR de administración “simple” e igualdad del resto de las variables -que no consuma cocaína- es de 3,5 veces mayor (IC95% 1,2-10,3). Asimismo el riesgo de incumplimiento para un paciente que consuma cocaína respecto a otro que no la consuma, e igualdad del resto de variables —con un TAR definido como simple- es de 6,9 veces mayor (IC95% 1,3-36,7). En caso de que un paciente tome cocaína y tenga un TAR “complejo” el riesgo para el incumplimiento se multiplicaría siendo de 24,15 veces respecto a otro paciente que no tome cocaína y tenga un TAR definido como simple.

#### 4.4. ANALISIS PRE POST-INTERVENCIÓN DE LAS VARIABLES RESULTADO: DE ADHERENCIA Y CLÍNICAS.

##### 4.4.1. Análisis de circunstancias modificadas tras 6 meses de intervención

Tabla 4.34. Frecuencias y porcentaje de modificaciones en el cumplimiento según la variable ESF-CAP-IC entre los periodos pre y post-intervención

Modificaciones en cumplimiento según: adherencia combinada entre el periodo pre y post-intervención.				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Cumplidor (no varía)	26	37,1	37,1
	Incumplidor (no varía)	24	34,3	34,3
	Mejora cumplimiento	17	24,3	24,3
	Empeora cumplimiento	3	4,3	4,3
	Total	70	100,0	100,0

Analizando la modificación del valor de la adherencia combinada entre los dos periodos, se observa según la **tabla 4.34.**, que la adherencia mejora en 17 pacientes y sólo empeora en 3.

**Tabla 4.35. Tabla de contingencia: cambio en situación socio-económica-emocional y cambio en ESF-CAP-IC entre los periodos pre y post-intervención**

<b>Tabla de contingencia: cambio situación socio-económica * cambio de adherencia combinada.</b>					
			Adherencia combinada		Total
			No cambio	Cambio	
Situación socio-económica -emocional	No cambio	Recuento	29	12	41
		% de Cambio	70,7%	29,3%	100,0%
	Cambio	Recuento	20	8	28
		% de Cambio	71,4%	28,6%	100,0%
Total		Recuento	49	20	69
		% de Cambio	71,0%	29,0%	100,0%

Se hace una tabla de contingencia –**tabla 4.35.**– para ver si las modificaciones en la situación socio-economica de los pacientes durante estos 6 meses ha podido influir en las modificaciones del cumplimiento. Previamente se recodifican las variables asignando el valor 0 al no cambio y el valor 1 al cambio en las 2 variables.

La prueba chi-cuadrado se observa sin significación, con lo cual podemos decir que no se puede probar que existe relación entre el cambio del valor de la adherencia combinada y aquellas modificaciones de la situación socio-económica y emocional detectadas a lo largo del periodo de intervención.

#### 4.4.2. Análisis pre post-intervención según adherencia combinada

**Tabla 4.36. Tabla de contingencia: adherencia combinada pre y post-intervención**

Tabla de contingencia Adherencia combinada pre-intervención* adherencia combinada post-intervención				
Recuento				
		Adherencia combinada post-intervención		Total
		Cumplidor	Incumplidor	
Adherencia combinada pre-intervención	Cumplidor	28	3	31
	Incumplidor	15	24	39
Total		43	27	70

Se crea una tabla de contingencia, ver **tabla 4.36.**, y se aplica el test de McNemar.

**Tabla 4.37. Prueba chi-cuadrado para la comparación adherencia combinada pre y post-intervención**

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		,008 <sup>a</sup>
N de casos válidos	70	

a. Utilizada la distribución binomial

Se obtiene una  $p < 0,05$ , es decir existe una diferencia significativa entre el periodo pre y post-intervención, en relación al valor de la adherencia combinada –**tabla 4.37.**–

#### 4.4.3. Análisis pre y post-intervención según variables clínicas.

Para las variables resultado clínicas: recuento CD4/ml, copias ARN VIH/ml y Log copias ARN VIH/ml, como son variables cuantitativas se utilizó la comparación de medias para muestras relacionadas, para así comparar los 2 periodos de estudio.

**Tabla 4.38. Estadísticos de muestras relacionadas: recuento CD4/ml entre los periodos pre y post-intervención**

Estadísticos de muestras relacionadas					
		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	n° CD4/ml Pre-intervención	493,94	70	275,877	32,974
	n° CD4/ml Post-intervención	503,87	70	261,833	31,295

Aplicando el test de Student para muestras relacionadas entre los 2 periodos de estudio no se obtuvo significación estadística, ver **tabla 4.38**.

**Tabla 4.39. Estadísticos de muestras relacionadas: copias ARN VIH+/ml entre los periodos pre y post-intervención**

Estadísticos de muestras relacionadas					
		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	Copias ARN VIH/ml (CV) Pre-intervención	13692,10	70	90527,183	10820,068
	Copias ARN VIH/ml (CV) Post-intervención	16230,46	70	66308,637	7925,398

Aplicando el test no paramétrico para muestras relacionadas entre los 2 periodos de estudio, ver **tabla 4.39**. no se observó diferencia significativa.

**Tabla 4.40. Estadísticos de muestras relacionadas para las variables log ARN VIH/ml entre los periodos pre y post-intervención.**

**Estadísticos de muestras relacionadas**

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 log CV Preintervención	4,4012	70	2,30004	,27491
log CV Postintervención	4,9601	70	2,36685	,28289

**Tabla 4.41. Prueba de muestras relacionadas para las variables Log ARN VIH/ml pre y post-intervención.**

Prueba de muestras relacionadas								
	Diferencias relacionadas					t	gl	sig. (bilatera)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 log CV Preinterven log CV Postinterven	-,5589	1,93562	,23135	-1,0204	-,0974	-2,416	69	,018

Aplicando el test no paramétrico para muestras relacionadas, se obtiene una  $p < 0,05$ , lo que significa que se aprecia una diferencia estadísticamente significativa –incremento- en los valores de log copias ARN VIH/ml entre los 2 periodos. Ver **tablas 4.40. y 4.41..**



**Tabla 4.42. Tabla de contingencia: SCV pre-intervención y SCV post-intervención.**

**Tabla de contingencia: pacientes con SCV pre-intervención \* pacientes con SCV post-intervención.**

Recuento

		Post-intervención		Total
		SCV	No SCV	
Pre-intervención	SCV	49	7	56
	No SCV	6	8	14
Total		55	15	70

Aplicando el test de McNemar entre los 2 periodos de estudio, no se observó diferencia significativa, ver **tabla 4.42**.

#### 4.4.4. Análisis pre post-intervención según adherencia autoreferida esfuerzo y capacidad.

**Tabla 4.43. Tabla de contingencia: adherencia autoreferida pre y post-intervención.**

**Tabla de contingencia: Adherencia autoreferida pre-intervención \* Adherencia autoreferida post-intervención**

Recuento

		Adherencia autoreferida post-intervención		Total
		Cumplidor	Incumplidor	
Adherencia autoreferida pre-intervención	Cumplidor	41	3	44
	Incumplidor	8	18	26
Total		49	21	70

Aplicando el test de McNemar no se observa diferencia significativa - **tabla 4.43.-**

**Tabla 4.44. Tabla de contingencia: esfuerzo en cumplir el TARGA autoreferido pre y post-intervención**

**Tabla de contingencia: Esfuerzo cumplir TARGA pre-intervención\* Esfuerzo cumplir TARGA post-intervención**

Recuento

		Esfuerzo en cumplir TARGA post-intervención		Total
		Cumplidor (ESF≤3)	Incumplidor (ESF>3)	
Esfuerzo en cumplir TARGA pre-intervención	Cumplidor (ESF≤3)	48	4	52
	Incumplidor (ESF>3)	6	12	18
Total		54	16	70

Aplicando el test de McNemar, no se observa diferencia significativa –  
**tabla 4.44.-**

**Tabla 4.45. Tabla de contingencia: capacidad para cumplir el TARGA autoreferido pre y post-intervención**

**Tabla de contingencia: Capacidad para cumplir TARGA (CAP) pre-intervención\* Capacidad para cumplir TARGA post-intervención**

Recuento

		Capacidad para cumplir TARGA post-intervención		Total
		Cumplidor (CAP≥4)	Incumplidor (CAP<4)	
Capacidad para cumplir TARGA pre-intervención	Cumplidor (CAP≥4)	55	1	56
	Incumplidor (CAP<4)	5	9	14
Total		60	10	70

Aplicando el test de McNemar no se observa diferencia significativa –  
**tabla 4.45.-**

#### 4.4.5. Análisis pre post-intervención según índice de cumplimiento.

Tabla 4.46. Tabla de contingencia: índice de cumplimiento pre y post-intervención

Tabla de contingencia: índice de cumplimiento (IC) pre-intervención\* índice de cumplimiento post-intervención

Recuento		IC post-intervención		Total
		Cumplidor	Incumplidor	
IC pre-intervención	Cumplidor	38	2	40
	Incumplidor	16	14	30
Total		54	16	70

Tabla 4.47. Prueba chi-cuadrado para la comparación índice de cumplimiento pre y post-intervención

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		,001 <sup>a</sup>
N de casos válidos	70	

a. Utilizada la distribución binomial

Aplicando el test de McNemar se observa significativo,  $p < 0,05$ , ver tablas 4.46. y 4.47.

**Tabla 4.48. Frecuencia y porcentaje de la evolución del IC tras 6 meses de intervención**

Evolución del índice de cumplimiento tras 6 meses				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No varía, cumplimiento	38	54,3	54,3
	Mejora	15	21,4	21,4
	No varía, incumplimiento	14	20,0	20,0
	Empeora	3	4,3	4,3
	Total	70	100,0	100,0

Si esta variación en el IC entre los dos periodos de estudio la analizamos más profundamente, observamos que el cumplimiento mejora en 21% de los pacientes y empeora en un 4%, ver **tabla 4.48**. De lo que deducimos que de los 17 pacientes que mejoran el cumplimiento –**tabla 4.33**–, 15 pacientes lo hacen mejorando su IC y sólo en 2 casos mejoran su adherencia autoreferida.

**Tabla 4.49.- Relación entre variables categóricas recodificadas y adherencia combinada.**

VARIABLES	$\chi^2$	Sig (p)	OR	IC (95%)
Nivel estudios recodificado	4,67	0,031	4,167	1,07-16,211
Comparte domicilio recodificado	7,17	0,017	0,144	0,03-0,688

Para detectar características basales de estos pacientes que de alguna manera predispongan al incremento en la adherencia producido tras la intervención, se realizó un análisis bivalente y posteriormente un multivariante. Se observa que de los 17 pacientes, 14 habían cursado  $\geq 8$  años de estudios y

12 compartían domicilio –si bien el 60% y el 89% respectivamente, del total de pacientes, están en esta situación-. Tras hacer el análisis bivalente se confirmó lo anterior –**tabla 4.49.**- Hubo 2 variables: “conocimiento de su enfermedad VIH+ en personas de su convivencia” y “tipo de TAR”, que fueron significativas en principio, pero cuando se recodificó según la recodificación expresada en el **apartado 4.2**, dejó de serlo. Sin embargo cuando se hizo una regresión logística con esas 2 variables no se apreció significación.



## 5.-DISCUSIÓN

Hasta la fecha de elaboración del presente estudio, la mayoría de los estudios realizados para intentar demostrar un incremento en la adherencia de pacientes con infección VIH, tras una determinada intervención, carecen de un diseño metodológico adecuado así como de la evaluación de los resultados obtenidos. Según Ruiz<sup>168</sup> la respuesta a este hecho hay que buscarla en que las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia al tratamiento, incrementan el coste de la asistencia en tiempo y dinero y, a pesar del interés de los hospitales en reducir el coste que conlleva este problema, no se ha definido una política sanitaria que lo abordara específicamente. Esto se traduce en la práctica, una vez más, en actividades de carácter voluntario de muchos profesionales sanitarios que propiciaron o iniciaron actividades para mejorar esta adherencia.

En este sentido, en una revisión de la Cochrane -Haynes et al-<sup>161</sup> en el año 2002, se encuentran tan sólo 2 estudios con una intervención relevante realizados en pacientes VIH+, que se traduce en una mejora sustancial del cumplimiento y en sus resultados clínicos. Sin embargo, a esta revisión se le otorga una escasa validez externa al incluir sólo 2 estudios. Se trataba de determinadas actitudes desarrolladas por el farmacéutico -un consejo individualizado de la enfermedad y la adaptación del TAR al estilo de vida<sup>162</sup>- o del clínico -programas psicoeducacionales<sup>110</sup>.

El tipo de intervención propuesta en el presente trabajo, para promover una mejora de adherencia, consiste en un sencillo método de intervención, un

nuevo sistema de dispensación donde al paciente se le presentaban los comprimidos a tomar agrupados en cada toma horaria –desayuno, almuerzo y cena-, reenvasados en blister y separados en cajas según la toma horaria, para cada día de tratamiento dispensado. Con este sistema se pretendía que el paciente se concienciara más de la importancia de la adherencia por el esfuerzo que supone la preparación de este sistema de dispensación

Por otra parte, en la bibliografía, no aparece ninguna intervención que facilite de alguna forma la toma de medicación. Sólo encontramos un estudio de Cabeza y col<sup>169</sup> donde aparece la idea de dispensar la medicación agrupada por cada toma horaria, en blister, pero con una presentación que puede dar lugar a errores en caso de olvidar alguna toma horaria.

Nuestro estudio carece de grupo control, esto hará entre otras cosas, que se desconozca si el cambio de comportamiento de los sujetos está influido por el hecho de saber que son objeto de estudio –efecto Hawthorne-. En nuestro estudio, se ha comprobado que los cambios en relación con la situación socio-económica y emocional fueron pocos y en general no muy dramáticos según refirieron los pacientes. Esto además apoya los datos de que de los 28 pacientes que sufrieron modificaciones, 21 –75%- no modificaron su actitud hacia la adherencia –12 siguieron siendo incumplidores y 9 cumplidores- y el resto –7 pacientes- pasaron incluso a ser catalogados como pacientes cumplidores. Sin embargo, en las conclusiones de nuestro estudio no se podrá descartar la influencia de otros factores externos que pudieran ser responsables total o parcialmente de los cambios que se hayan producido en el cumplimiento del TAR.



La falta de grupo control se debe a la dificultad de conseguir un grupo de control válido. Esta limitación es doble, por una parte porque no todas las terapias triples es posible introducirlas en el blister agrupadas por cada toma horaria, y por la limitación en cuanto a número de pacientes en tratamiento con esas terapias triples seleccionadas en nuestra área hospitalaria. Otra limitación para la inclusión de pacientes con terapias que contengan otro número de fármacos –cuádruple o quíntuple-, viene dada por la imposibilidad de introducir en los blister terapias combinadas de más de 3 fármacos. En este sentido habría que señalar que no se incluyeron terapias de menos de 3 fármacos atendiendo a las recomendaciones del panel de expertos<sup>33</sup>, que manifestó su disconformidad a este respecto en cualquier caso.

Otra limitación derivada de la selección previa del TAR, es que los pacientes incluidos en nuestro estudio, corresponden a un determinado perfil: con historial de tratamiento bastante ordenado y sin muchos fracasos al TAR. También como se observa hay un mayor porcentaje de varones y de homosexuales respecto al patrón de Andalucía<sup>3</sup>. En las conclusiones esto se tendrá en cuenta ya que no se podrán generalizar los resultados a todos los pacientes con TAR.

Respecto a las medidas de adherencia, las Recomendaciones a nivel nacionales<sup>10,30</sup> e internacionales<sup>14</sup> aluden al hecho de que son imperfectas y faltan estándares establecidos. No existe un método ideal para medir la adherencia, por ello en las recomendaciones actuales de GESIDA/SEFH/PNS<sup>30</sup>, se apoya la idea de utilizar 2 medidas de adherencia y combinarlas para obtener un resultado fiable. En nuestro estudio, se creó una

nueva variable: adherencia combinada, como resultado de la combinación de 2 métodos indirectos: índice de cumplimiento y adherencia autoreferida.

Al combinar ambos métodos, se intenta aumentar la sensibilidad para el incumplimiento -que es realmente lo que preocupa detectar-, mediante la asignación de un comportamiento incumplidor a aquellos pacientes en los que por alguno de los 2 métodos se haya detectado un grado de adherencia inferior al establecido en cada medida. Según esto, la adherencia combinada estimaría que en nuestra población habría un 41,4% de pacientes adherentes. Aunque comparable a la descrita por Martín-Sánchez<sup>91</sup>, con un 47,6%, y por otros autores<sup>45,47,82,86</sup>, la prevalencia de adherencia -medida como adherencia combinada-, es baja en nuestro estudio si lo comparamos al porcentaje descrito en la revisión de GESIDA//SEFH/PNS<sup>30</sup> que lo cifra entre un 56-83%. Si bien en esta revisión no aclara la medida de adherencia utilizada para valorarla, y como se ha referido anteriormente el valor de la adherencia depende mucho de la medida utilizada para su valoración.

El índice de cumplimiento se elige porque es un método fácil de aplicar, al igual que opina Codina<sup>54</sup>, pero no garantiza la fiabilidad de los resultados ya que acudir regularmente a recoger la medicación no es sinónimo de buen cumplimiento<sup>54</sup>. Parece que el punto de corte 95% se correlaciona de forma significativa con la respuesta virológica<sup>48,132</sup>. Sin embargo consideramos al igual que otros autores<sup>30,48 82,162</sup> que en la práctica clínica la realidad es otra y que un IC >90% es suficiente para considerar a un paciente cumplidor.

Los cuestionarios de adherencia se han utilizado en múltiples estudios, debido a la sencillez de su realización dentro de la estructura dinámica de la

consulta y para evitar molestar mucho al paciente. Sin embargo es un predictor poco fiable ya que tanto la forma de expresar una misma pregunta como la persona que la realiza son variables que puede ofrecer distinto resultado cuando se aplican a un mismo paciente<sup>127</sup>. Para evitar en lo posible la subjetividad se utilizaran escalas cuantitativas ordinales para valorar la adherencia autoreferida, concretamente las propuestas por Martin-Fernandez<sup>76</sup> y Tuldra<sup>132</sup>. La adherencia autoreferida, a través de 2 preguntas –esfuerzo y capacidad- han sido propuestas como beneficiosas para incorporarlas en la practica clínica habitual de la consulta porque si los pacientes no se sienten capaces de tomar la medicación como está prescrita o piensan que será dificultoso, probablemente fracasaran en la adherencia a TAR<sup>76</sup>.

Un dato que apoya la utilidad de esta medida de adherencia, es haber demostrado en el estudio de Tuldra<sup>132</sup> una correlación con los niveles plasmáticos del fármaco en el 88% de los casos. Incluso en un estudio posterior de este mismo autor<sup>110</sup>, la adherencia autoreferida se correlacionó con niveles plasmáticos en el 93% de los casos.

Según los 2 estudios que usaron la adherencia autoreferida<sup>76,132</sup> y utilizaron como prueba de referencia el IC y los niveles plasmáticos respectivamente, se obtuvieron los mismos puntos de corte en la escala de cada pregunta. En nuestro caso se asumimen esos puntos de corte por sugerir un comportamiento similar en poblaciones diferentes. Este atributo es especialmente relevante en una prueba diagnóstica, principalmente en poblaciones donde la heterogeneidad individual<sup>76</sup> es alta como ocurre en nuestro estudio.

Sin embargo en el estudio de Martin-Fernandez<sup>76</sup> la concordancia de la adherencia (las 2 preguntas positivas) y las citas a dispensación (>95%) fue muy débil ( $\kappa=0,24$ ). Esto es similar a los resultados de nuestro estudio donde se aprecia un valor de concordancia muy bajo  $-k=0,229-$ , y superior a la concordancia observada entre el IC y otro cuestionario de adherencia autoreferida  $-0,126-$  descrito por Martin-Sanchez<sup>91</sup>.

En cualquier caso, se observa un incremento en el número de pacientes con adherencia adecuada –adherencia combinada- tras la intervención, que incluso consigue ser estadísticamente significativa, 41% versus 61%  $-p<0,05-$ . Ese incremento no se puede justificar por las variaciones en las características socio-económicas y emocionales que se han detectado entre el inicio y el final de la intervención. Si se analiza con más detalle este aumento de pacientes con adherencia adecuada –medida a través de la variable: ESF-CAP-IC-; se observa que el porcentaje de pacientes con  $IC\geq 90\%$ , pasa de un 57 a un 77%  $p<0,05$ ; y la adherencia autoreferida adecuada en los pacientes pasa de un 63% a un 70%, no siendo este último incremento estadísticamente significativo. Por tanto esta mejoría de la adherencia entre los 2 periodos de estudio, está sustentado básicamente por el incremento del IC.

Respecto a la estimación de las otras medidas de adherencia durante el periodo pre-intervención, se observa que el porcentaje de pacientes con un  $IC\geq 90\%$  es de un 57%, siendo este porcentaje inferior a lo observado en el estudio de Codina<sup>54</sup>  $-72,5\%-$ , y similar a lo obtenido por Martín-Sanchez<sup>91</sup>  $-56,8\%-$ . En relación a la adherencia autoreferida, un 63% de los pacientes valoran tanto su capacidad como su esfuerzo para cumplir el TAR como

adecuado respecto al grado de adherencia que requiere este tipo de TAR, este porcentaje es inferior a lo referido por Codina<sup>54</sup> –85%-, y también aunque más cercano a Martín-Sánchez<sup>91</sup> –78,6%-. En este sentido, el porcentaje de pacientes con cumplimiento adecuado obtenido al utilizar los nuevos puntos de corte que hallamos en nuestro estudio, estaría más en consonancia con la bibliografía –70%-. Coincidiendo todos ellos en la sobreestimación de adherencia tanto de una medida –IC- como de otra –ESF-CAP-.

Los puntos de corte óptimos fueron 4 (sensibilidad, 35,7%; especificidad, 79,5%) para la primera pregunta –ESF- y 2 (sensibilidad, 96,4%; especificidad, 0%) para la segunda pregunta –CAP-.

Los puntos de corte para esfuerzo y capacidad son:  $\leq 4$  y  $\geq 2$  respectivamente, difieren por tanto de los referidos por la bibliografía, que eran  $\leq 3$  y  $\geq 4$  respectivamente.

La evaluación de la adherencia no se escapa a los posibles sesgos o errores sistemáticos. El conocimiento de la situación del paciente por el observador (ADVP, homosexual, presidiario, etc) puede influir en su valoración de la adherencia dando lugar a un sesgo de medición. Existe también un sesgo de información como ocurre con el sesgo de recuerdo: aquellos pacientes que han sufrido una RAM tienden a recordar mejor el cumplimiento que aquellos que no han sufrido la reacción. Para evitar diferencias en la atención recibida, que pudieran afectar a los resultados, tanto la información sobre el TAR, la patología VIH y la dispensación, así como la cumplimentación del cuestionario en el caso correspondiente, la realizó una única persona –un farmacéutico-, que dedicó de 25 a 30 minutos a los pacientes en la primera entrevista y de 10

a 15 minutos a las siguientes citas de dispensación. Por otra parte es importante resaltar que tanto el contenido de la información como la atención que se aporta durante la intervención, es similar a la que se suministra habitualmente a todos los pacientes VIH que recogen la medicación en el servicio de Farmacia del citado hospital. Esto se diseñó así en el estudio porque se pretendía medir el impacto de la intervención entendida exclusivamente como la aportación de un nuevo sistema de dispensación.

El periodo de seguimiento es de 6 meses, que es el mismo que utilizan los 2 estudios referidos en la revisión de Haynes et al<sup>161</sup> en la Cochrane. Las razones para ello son, por una parte la presumible pérdida de pacientes si el seguimiento es largo, y por otra la variación en el tiempo del valor de la adherencia.

La pérdida de pacientes es una constante en los estudios de seguimiento, y para intentar paliar esto se seleccionaron inicialmente 102 pacientes, aunque sólo se pudieron incluir a 70. La pérdida de los 32 pacientes se debió a diferentes causas, pero en general puede indicar una falta de interés sólo en 7 pacientes, un 6,9% de esta tipología de pacientes, el resto no se pudieron incluir por impedimentos mayores –cambio de TAR, inclusión en hemodiálisis, no acudir a recoger el TAR-. Respecto a los pacientes que mostraron falta de interés -7 pacientes-, todos se negaron en rotundo a responder el cuestionario aludiendo motivos de falta de tiempo. A pesar de ello se midió el IC, y se observó que en 3 pacientes el cumplimiento era adecuado y en el resto –4- inadecuado. Esto unido al pequeño número de pacientes, hace que la ausencia de datos en estos pacientes no parece que fueran a modificar mucho los

resultados de nuestro estudio, considerando por tanto una gran aceptación de este tipo de intervención por parte de los pacientes.

La evidencia indica que la adherencia decae con el progreso del tiempo, incluso entre pacientes cuya adherencia ha sido óptima, es un fenómeno descrito como fatiga de pastillas o cansancio del tratamiento<sup>109</sup>. Por ello un periodo de 6 meses parece ser el más idóneo para manifestar el efecto de la intervención y a la vez evitar que se enmascare este efecto con una pérdida masiva de pacientes por desgaste o cansancio de éstos, o que se produzcan cambios en el grado de cumplimiento que no deben ser atribuidos al programa de intervención.

Es importante destacar la fluctuación en el tiempo de la adherencia así como de su medida. Según Liu<sup>51</sup>, en su estudio se observó una disminución en el curso del estudio y más concretamente tras 12 semanas del tratamiento. Para ello se incluirán como variables: tiempo que lleva el paciente desde el inicio del TAR y tiempo que lleva con el tratamiento concreto del estudio.

En apoyo de la idea de un periodo corto de seguimiento se manifestó Paterson<sup>48</sup>, aludiendo que tanto el estado psicológico como las condiciones de morbilidad física pueden ser confundentes no medibles –no apreciables-, por ello no se puede conocer si pueden haber influido en la relación entre adherencia y resultados clínicos de nuestro estudio. Sin embargo el relativo corto seguimiento, hace menos probable que los cambios en las variables anteriormente citadas, puedan ser tan dramáticas como para afectar los resultados virológicos o clínicos.

Respecto a la modificación de las variables clínicas, se aprecia un incremento en el Log copias ARN VIH/ml, que pasa de 3,79 (percentil 5 y 95, 2,94-10,26) hasta 4,96 (percentil 5 y 95, 2,94-12,86)  $-p<0,05-$ , por lo que al contrario de lo que se podría pensar, tras observar la mejoría en la adherencia, se aprecia un incremento significativo de la replicación viral  $-$ Log CV $-$  de los pacientes. Aunque esta diferencia no se confirme de forma estadística entre los valores de CV pre y post-intervención, ni en el porcentaje de pacientes con SCV.

En relación con el recuento de CD4/ml que pasa de 493,94 (percentil 5 y 95, 428-560) hasta 503 (percentil 5 y 95, 26-1152)  $-p=0,56-$ , se observa una mejoría clínica de los pacientes  $-$ incremento de recuento CD4/ml $-$  aunque tampoco se encuentre diferencia estadística entre los 2 periodos.

El hecho de que, aún habiéndose detectado un mayor porcentaje de pacientes adherentes tras la intervención, esto no se haya plasmado en una mejoría de los resultados clínicos, se ha tratado de explicar por diversos autores. Una explicación que dio Duong<sup>33</sup> es que, aunque generalmente se utiliza como indicador de adherencia la respuesta virológica, este marcador no resulta adecuado en poblaciones con experiencia en TAR, porque el fracaso virológico puede ser producido por otros factores, tales como mutaciones del genotipo viral. La explicación que dio Codina<sup>54</sup>, al observar diferencias en los resultados virológicos entre su estudio y el de Paterson<sup>48</sup> fue que, la duración del periodo de seguimiento es un factor a tener en cuenta para valorar el impacto de la intervención, siendo un periodo de 6 meses a veces insuficiente para manifestar un resultado virológico en consonancia con la mejoría en el



grado de adherencia. Si bien está ampliamente demostrado por estudios recientes, el impacto significativo de la adherencia sobre los resultados clínicos, incluyendo la progresión a SIDA, muerte y hospitalización<sup>40,41,88</sup>.

Respecto a las características demográficas de nuestros pacientes de estudio, habría que señalar que no se aparta mucho del patrón de la epidemia VIH/SIDA del año 2003 en Andalucía<sup>5</sup>. De los 70 pacientes estudiados en nuestro estudio, la mayoría, un 86%, son varones frente a un 79% que representan en Andalucía. Respecto a las vías de transmisión, hay un predominio de los ADVP –56%- como principal grupo de población afectado, seguido por los casos atribuidos a la transmisión sexual –41%-, superior a los casos en Andalucía donde el porcentaje es del 34%. Llama la atención la alta prevalencia en la transmisión homosexual en nuestro estudio –un 21%- frente al 8,42% en Andalucía. Esto último puede deberse a que el porcentaje de hombres de nuestro estudio es más alto que la media de Andalucía, y en este grupo, mayoritariamente el riesgo de transmisión es por ADVP o por transmisión homosexual; y también a que este tipo de pacientes –homosexuales- tienen un historial de tratamiento bastante ordenado, lo que hace que prácticamente en su totalidad tengan triple terapia y no requieran de cuádruples o quíntuples terapias para su tratamiento tras un fracaso del TAR.

Este predominio de ex ADVP en nuestro estudio, condiciona una razón de sexos 4:1 y una edad media de 40 años de manera similar a como ocurre en Andalucía. Esta edad media se observa mayor que en años anteriores, concretamente en un estudio de prevalencia en Andalucía<sup>3</sup> entre los años 1992-2001 la edad media era de 33,7 años. Esto sugiere por una parte, una

penetración progresivamente menor de la epidemia en las nuevas cohortes de nacimiento<sup>3</sup> y por otra, una mayor supervivencia de los enfermos VIH, situándose el mayor porcentaje de pacientes en el grupo de edades de 35 a 44 años –53%-. Si analizamos por separado la edad media según el sexo, se observa una edad media del hombre superior al de la mujer: 41 frente a 34 años respectivamente. Esta diferencia de edad media podría estar ligada a la vía de transmisión predominante: heterosexual en la mujer y la parenteral por los ADVP en el hombre; y al cambio en la importancia relativa de las distintas categorías de transmisión, con un aumento progresivo de la proporción de infectados por vía heterosexual –en especial las mujeres- y de varones homo/bisexuales, en detrimento de los ADVP, principalmente los hombres, con lo que se desplazan las cohortes de edades.

Respecto a las características socio-familiares, llama la atención el bajo nivel cultural de los pacientes atendidos, con un 68,6% de éstos que sólo habían completado estudios primarios o no tenían estudios, aunque similar al patrón de Andalucía<sup>3</sup>. El 50% de los incluidos se encuentra en situación laboral inactiva, en paro o pensionista, esto además de tener gran repercusión económica, para el paciente se traduce en una problemática económica-laboral en su convivencia que confiesa tener el 39% de los pacientes y que indudablemente agravará una situación emocional ya de por si deteriorada, que afectará a la adherencia al TAR. A esto hay que añadir que el 54% de los pacientes no tiene pareja estable, con lo que en principio carece de la estabilidad emocional necesaria para afrontar la enfermedad VIH o bien recurre a otro tipo de soportes.

El 37,1% de los pacientes atendidos estaban diagnosticados de SIDA, esta prevalencia es similar a la que se describe para Andalucía<sup>3</sup>. Con una media desde el diagnóstico VIH+ de 8,7 años. De este dato se puede extraer la idea de que la supervivencia en los pacientes VIH+ se ha incrementado sustancialmente desde los orígenes en el año 1981. Tanto la variable: años desde el inicio del TAR, como años desde el inicio del TAR del estudio, tienen una distribución normal y son de 6,3 y 2,5 años respectivamente.

El 81,42% de los pacientes incluidos tenían más de 200 linfocitos CD4+/mcl, donde se mejora la situación descrita en Andalucía<sup>3</sup> en el año 2001, con un porcentaje del 69%, constatando así la mejoría de la situación inmunológica global observada a partir de 1996 y que tiene que ver con la introducción de los IP en el TAR. Así la proporción de pacientes con inmunodepresión grave (<50 CD4+/mcl) que también ha descendido en Andalucía del 26% en 1995 al 9% en 2001, se observa que es del 1,4%. En cuanto a carga viral, la tendencia en Andalucía es de incremento, pues la prevalencia de pacientes con SCV pasó desde el 27% en el año 1997, al 48,4% en el 2001; en los pacientes del estudio este aumento se constata pues los pacientes con SCV suponen el 80%.

Hay que poner de manifiesto como sugiere Lucas<sup>62</sup> en su estudio, que el porcentaje de pacientes donde se alcanzan niveles de carga viral indetectable con TAR es significativamente menor en pacientes no seleccionados de un hospital clínico de ciudad que en pacientes incluidos en ensayos clínicos controlados.

En relación a las enfermedades definitorias de SIDA en los pacientes, el patrón difiere en relación al de Andalucía en el año 2001. En nuestros pacientes la patología más prevalente fue candidiasis esofágica -19%-, seguido por neumonía por *Pneumocistis* -15%- y tuberculosis -15%-, en el caso de Andalucía la enfermedad indicativa de SIDA más frecuente fue tuberculosis -40%-, seguido por neumonía por *Pneumocistis* -20,7%- y candidiasis esofágica -14%-. La razón del menor porcentaje de pacientes con tuberculosis incluidos se puede explicar, por la tendencia de los clínicos a tratar al paciente con TAR una vez haya concluido el tratamiento tuberculostático.

Respecto a la composición de la triterapia, hay una mayor proporción de pacientes con ITINN como tercer fármaco asociado a 2 ITIN, frente a pacientes con un IP (55,8% frente a 44,2%), esta observación es similar a la detectada en Andalucía<sup>3</sup> en el año 2001.

El consumo de sustancias de abuso es relativamente frecuente en el grupo de estudio, manifestado entorno al 50% de los pacientes. Lo más frecuente es consumir cannabis/hachis -28%- y cocaína -18%-. Aunque también afirman consumir alcohol -13%- y heroína -10%-. Estas últimas sustancias de abuso son mal vistas por lo que quizás esté infravalorado el valor del cuestionario respecto al real. Según otros autores este porcentaje sería similar, 52% en el estudio de Martín-Sánchez<sup>91</sup>.

Respecto a la toma concomitante de otros medicamentos, el 25% de estos declaró no tomar ningún otro, el resto tomaba algún otro siendo el más frecuente la metadona -26%-. Si se analiza que el 56% de los pacientes tuvo como conducta de riesgo haber sido ADVP, y un 36% declara tomar metadona

o heroína, nos hace pensar que como mucho se habrá abandonado esta droga de abuso un 20% lo cual no deja de ser una cifra baja.

Es interesante resaltar, que a diferencia de lo que pueda pensarse, y siempre según su opinión, los pacientes VIH+ se sienten apoyados emocionalmente en un 88% por aquellas personas que conocen su enfermedad, siendo la familia el principal grupo de donde se recibe esta ayuda. También habría que resaltar que en su mayoría comparten domicilio –89%- pero no en todos los casos las personas de su convivencia conocen su enfermedad o se trata el tema de su enfermedad VIH+ con normalidad, esto sólo ocurre en el 74% de los casos.

Respecto al grado de información que creían tener sobre la enfermedad VIH+, es bastante alto, pues consideran que es adecuada en un 80%. Sin embargo para evaluar este grado de información, se pregunta acerca de cuál creían los pacientes que era el principal objetivo del TAR, y se ofrecían 4 respuestas. Sólo respondieron adecuadamente un 66% de éstos. De lo que se deduce que los pacientes sobrevaloran el conocimiento que tienen acerca de su patología, así como de la eficacia de su TAR en cada paciente, sobre la que piensan que es alta en el 94% de ellos.

En relación a las circunstancias que dificultan al paciente poder cumplir el TAR, si bien inicialmente, cuando se les pregunta sobre si considera difícil poder cumplir el TAR la gran mayoría –79%- responde que no. Cuando le preguntamos acerca de las circunstancias posibles, sólo el 12% no señalan ninguna, el resto expresan alguna de las circunstancias. De entre estas se observa una especial preocupación por la posibilidad del daño de órganos –

43%-, seguido de posibilidad de aparición de RAM -38%-, número de comprimidos al día -34%- y de la incomodidad de tener que llevar consigo siempre los medicamentos -31%-. Esto nos da la idea de que la mayor dificultad radica en la posible afectación a la salud de estos medicamentos y la incomodidad de llevar consigo siempre los medicamentos. En este sentido habría que matizar que la preocupación de los pacientes por la gran cantidad de pastillas, no proviene de lo incómodo que es tomar tantas pastillas, sino de la posibilidad del deterioro de órganos como consecuencia de las pastillas. Esto se deduce tras observar que tanto el número de comprimidos por toma como número de tomas por día apenas son consideradas por los pacientes como circunstancias que dificulten el cumplimiento del TAR -0 y 8% de los pacientes respectivamente-. Sin embargo un 36% de los pacientes consideran que el número de comprimidos diario si es una circunstancia que dificulta el cumplimiento. Los resultados de esta pregunta difieren completamente de los datos referidos por Chesney et al<sup>106</sup>, donde la mayor prevalencia de razones para la no adherencia en pacientes VIH que reciben TAR la tienen: el olvido de dosis -34-52%-, estar fuera de casa -27-42%- y cambios en la rutina diaria -27-42%-. Quizás la razón estriba en que éstos son obtenidos por un cuestionario libre donde el paciente expresa sus razones sin profundiza sobre estas, por el contrario en nuestro estudio aportamos una serie de razones que pudieran ser el origen de un comportamiento no adherente y así intentamos profundizar sobre la causa.

Entre los factores que ayudarían a mejorar la adherencia al TAR, la mayoría -el 73%- se inclina por la posibilidad de utilizar artículos de ayuda, por ejemplo

blister, junto con tener el apoyo de la familia, seguido de disponer de teléfono de consulta por si surgiera alguna duda –64%- y de disponer de más tiempo de consulta con el farmacéutico. En este sentido habría que decir que el hecho de que el cuestionario lo realice el mismo farmacéutico que dispensa la nueva forma de dispensación, hace que tanto el factor “utilizar artículos de ayuda” como el factor “disponer de más tiempo de consulta con el farmacéutico” esten sesgados y no tengan mucha validez en cuanto al valor del porcentaje, aunque si habría que considerar que son factores a tener en cuenta por el paciente.

Respecto a la frecuencia en olvido, un 17% de nuestros pacientes afirman haber olvidado alguna o muchas veces tomar los comprimidos. Esto es inferior a lo referido por otros autores que citan porcentajes en torno al 35% de pacientes que olvidan al menos 1 dosis 3 días antes del cuestionario<sup>52,158,173</sup>. Esto puede ser debido al diferente enfoque de la pregunta, mientras que la de nuestro cuestionario es más general, la de otros cuestionarios requiere usar la memoria para recordar los 3 días antes de la entrevista. Así, el esfuerzo que requiere responder esta pregunta dificulta disfrazar la realidad.

En cuanto al conocimiento que los pacientes tienen sobre las consecuencias de no cumplir el TAR, destaca que una mayoría –60%- desconoce que se puede transmitir el virus resistente y también desconocen aunque en menor grado –42%- que se reducen las posibilidades del cambio de TAR.

En relación con la creencia del grado de cumplimiento del TAR por el paciente, llama la atención que sólo un 10% de los pacientes reconozcan que su GC es menor del necesario para la eficacia del TAR –70% frente al 80%-.

Situándose en un 20%, el porcentaje de pacientes que desconocen que el TAR necesita un GC $\geq$ 90%.

Al hacer el análisis bivalente, se observa que la única variable continua que parece influir en la adherencia es: años desde el diagnóstico VIH+, de forma que un paciente diagnosticado VIH+, cada año que pasa aumenta el riesgo de ser incumplidor un 16%, con respecto a un paciente que acaba de diagnosticarse. La explicación a esto parece ser el cansancio o agotamiento de la enfermedad, aunque más bien debería haberse asociado al tiempo desde que inicio el TAR. Sin embargo ni una ni otra variable parece influir en el resultado final –adherencia combinada- tras el análisis de regresión.

Respecto a las variables categóricas, hay muchas que en un primer análisis se observa que influyen en la adherencia, sin poder demostrar ser factor predictor tras el análisis de regresión logística. Entre ellas están: nivel de estudios  $\geq$ 8 años -OR=4,3- similar a lo detectado por varios autores<sup>50,86,98</sup>, a través del análisis bivalente, sin poder demostrarlo en el posterior análisis multivariante.

El hecho de estar en tratamiento con un TAR clasificado en nuestro estudio como simple de realizar, se ha asociado con ser más adherente -OR=3,16-, este dato concuerda con el resultado del estudio de Bartlett<sup>174</sup>, y viene a apoyar la sugerencia hecha por las recomendaciones a nivel nacional<sup>30</sup> e internacional<sup>14</sup>, de que los regímenes deberían simplificarse tanto como se pueda para reducir el número de pastillas y la frecuencia del tratamiento, así como para minimizar las interacciones y las RAM.



Referir no tener nunca ningún olvido de pastillas se relacionó con ser más adherente, OR=6,13. La influencia de este factor no se pudo demostrar en el análisis multivariante, sin embargo en el estudio de Lucas<sup>62</sup>, el único factor que se pudo relacionar –análisis multivariante- a la supresión viral a un año, fue un alto rango de olvido de citas de dispensación (>20%). Lucas<sup>62</sup> utiliza la asistencia a las citas de dispensación, y considera incumplidor una pérdida >=20%, y esta medida según su estudio es un factor predictor significativo de supresión de carga viral.

El que los pacientes conozcan, que una consecuencia del incumplimiento del TAR es que se reducen las posibilidades del cambio de TAR -OR=2,73-, se encontró asociado al cumplimiento. Esto concuerda con el hallazgo de Chesney<sup>106</sup>, de que aquellos pacientes que estaban menos seguros de la relación entre no adherencia y el desarrollo de la resistencia al fármaco fueron menos adherentes.

Se encontró una relación entre el consumo de fármacos antidepresivos, OR=0,19, y la no adherencia. Este factor está descrito como influyente en la adherencia al TAR en muchos estudios. Otros autores han observado una relación entre enfermedades psiquiátricas y una baja adherencia<sup>48,101</sup>.

Declarar que se consumían drogas ilegales en los últimos 6 meses se ha asociado a una menor adhesión a los TAR, OR=5,37. Esto también se ha observado por diversos autores<sup>47,76,86,106</sup>, sin embargo otros no encuentran relación<sup>48,107</sup>. Aunque se ha criticado el método de medición –valoración por el clínico- por no correlacionarse bien con otras medidas de adherencia, otra

limitación con respecto a estos estudios es que no valoran específicamente la cantidad o tipo de sustancias usadas.

En este sentido habría que aclarar que si estas sustancias disminuyen farmacológicamente la eficacia del TAR por otros mecanismos diferentes que reducir la adherencia merecen un estudio posterior<sup>47</sup>. Por otra parte sería precisa una aproximación multifactorial y multidisciplinaria para conseguir una mejora en la aceptación y el cumplimiento en estos pacientes<sup>49,108</sup>.

La asociación entre referir una adecuada capacidad para cumplir el  $TAR \geq 4$  y ser adherente,  $OR=6,44$ , también se ha descrito en múltiples estudios<sup>50,106,110,111</sup>. Concretamente en el análisis multivariado de Martin-Sanchez<sup>91</sup> el riesgo para la no adherencia de pacientes que no creen ser capaces de tomar el TAR es 2,5. Incluso se propuso a raíz de este hallazgo, que la incorporación de la administración del fármaco en la rutina diaria asociado al incremento en la confianza sobre la capacidad de cumplir correctamente el tratamiento podrían producir una mejora en la adherencia<sup>50</sup>. Así mismo, en el estudio de Gifford et al<sup>50</sup> se observó que la confianza del paciente sobre su capacidad en cumplir adecuadamente el TAR se asoció con una mayor adherencia al TAR ( $OR\ 5,3$ ).

En el análisis bivalente se encuentran 9 variables que pueden influir en la adherencia del TAR de los pacientes, sin embargo cuando se hace la regresión logística, sólo hay 2 variables que pueden explicar el 20% de la variabilidad de la adherencia combinada: tipo de TAR –simple y complejo- y consumo de cocaína.

Esto puede deberse, por un lado a un tamaño pequeño de muestra –70 pacientes- que condiciona una baja potencia del estudio para detectar más variables, y también al hecho de que el 40% de los pacientes presentan una adherencia alta, esto limita la potencia de este estudio para valorar otros factores que habitualmente son predictores.

Al igual que en otros estudios<sup>47,62,98, 106,,111</sup>, en el nuestro no hubo evidencia para la asociación entre las características sociodemográficas: sexo, edad e ingresos económicos, y la adherencia al TAR. En este sentido, como ya explicara Mannheiner et al<sup>172</sup>, respecto a los encuentros tan dispares en relación a los factores predictores de adherencia, su origen habría que situarlo en que los factores predictores varían según el momento en que se realice el estudio. Así en un análisis transversal -la gran mayoría- se pueden haber perdido –olvidado- algunos predictores significativos, Por tanto aunque algunos factores como el uso de sustancias activas, enfermedad mental y pérdida de confianza en personal sanitario se han encontrado como predictores de adherencia en estudios transversales<sup>47,48,50</sup>, hay más variabilidad en la correlación entre la adherencia y factores demográficos tales como edad, raza y sexo. La adherencia también se observó independiente de edad, historia de uso de ADVP, nivel estudios, empleo, ingresos y seguimiento del régimen médico<sup>101</sup>.

En otro orden, la circunstancia que señalan diversos autores<sup>61,132</sup> de la fluctuación en el tiempo de la adherencia, hace que un mismo paciente tiene diferente grado de adherencia según una serie de circunstancias. Por esta razón

las variables demográficas a veces aparecen como factores predictores y otras veces no.

Una explicación que ya dio Martin-Sanchez<sup>91</sup> en su estudio, en relación a que excepto el consumo de drogas ilegales ninguna de las variables estudiadas es un buen predictor de la adherencia; es que la distinta distribución del porcentaje de pacientes cumplidores e incumplidores en cada categoría o valor de las demás variables puede haber actuado como factor confundente a la hora de hacer un análisis bivariante que se subsanaría al hacer la regresión logística.

Por otra parte, si en el periodo pre-intervención, tanto en el análisis bivariante como en la regresión logística se utiliza como variable dependiente una variable clínica: SCV, utilizada en la mayoría de los estudios<sup>48,54,110</sup>. Se observa que en nuestro estudio no se consigue demostrar ninguna relación entre las distintas variables y la SCV.

En este sentido habría que aclarar que si se analiza la SCV con más detalle, se observa que según la medida utilizada para definir a los pacientes como cumplidores, se aprecia un porcentaje de pacientes con SCV superior en caso de pacientes adherentes –medido por adherencia combinada y por índice de cumplimiento–, sin embargo esto no se cumple cuando se analiza según la adherencia autoreferida. En este caso es, en contra de todo pronóstico, superior el porcentaje de pacientes con SCV en los pacientes definidos como no cumplidores –86%– respecto a los cumplidores –77%–. Esto apoyaría aun más la idea de que la combinación de medidas para evaluar la adherencia sería más conveniente que el utilizar medidas de adherencia simples.

En relación con las características de los pacientes que influyen o determinan un mayor riesgo de mejorar su adherencia tras la intervención aquí propuesta, destaca la convivencia con otras personas y tener  $\geq 8$  años de estudios. Aunque se necesitaría hacer un estudio con mayor número de pacientes para poder situar estos 2 factores como predisponentes.

**CONCLUSIONES**

---

## 6.- CONCLUSIONES

1.- En el presente estudio y tras la intervención descrita, se evidencia un incremento estadísticamente significativo en el número de pacientes con adherencia adecuada. Ese incremento no se puede justificar por las variaciones en las características socio-económicas y emocionales medidas entre los 2 periodos de estudio y durante la intervención. Sin embargo debido al diseño del estudio, sin grupo control, no se puede descartar que hayan podido influir otros factores no medidos a lo largo del estudio.

2.- El incremento en el número de pacientes con adherencia adecuada tras la intervención, está sustentado principalmente por la mejoría en el índice de cumplimiento de estos pacientes.

3.- La adherencia autoreferida\* –según puntos de corte hallados- está más en consonancia con la bibliografía que la adherencia autoreferida –según puntos de corte referidos en la bibliografía-, al sobreestimar menos el grado de adherencia de los pacientes.

4.- Respecto a las variables clínicas entre los 2 periodos de estudio, no se observa incremento en el número de pacientes con supresión de carga viral, pero si una mejoría en el recuento medio de linfocitos CD4/ml, aunque esta no llegue a ser estadísticamente significativa.

4.- Ante la falta de concordancia en la evolución de la adherencia combinada y las variables resultado clínicas, entre los 2 periodos de estudio, Consideramos necesario un periodo de estudio más largo, de 1 año, para demostrar que esta mejoría en la adherencia se traduzca en resultados clínicos.

5.- Los pacientes de nuestro estudio que más se benefician de la intervención, por pasar a incrementar su adherencia a un nivel aceptable, son aquellos con  $\geq 8$  años de estudios y aquellos que comparten domicilio con otras personas. Aunque se necesitaría hacer un estudio con mayor número de pacientes para situar estos 2 factores como predisponentes.

6.- En nuestro estudio se observa que el tener un tratamiento antirretroviral definido como "simple" en su administración, se asocia a una buena adherencia en los pacientes. Por ello la intervención sanitaria debe ser dirigida a procurar una mayor adecuación del TAR al ritmo de vida del paciente de manera que éste perciba una mayor facilidad para llevarlo a cabo.

7.- El consumir cocaína durante el tratamiento ARV se ha asociado con una baja adherencia. Teniendo en cuenta que en estos pacientes, el consumo de sustancias de abuso se cifra entorno al 50%. El personal sanitario y su institución, tendría otra posibilidad de intervención a través de la ayuda en el abandono del consumo de drogas ilegales.

8.- Esta nueva forma de dispensación aporta mayor comodidad y facilidad en la toma de medicación, además de sensibilizar al paciente sobre un mayor



apoyo del sistema sanitario. Poniéndose esto de manifiesto por la valoración positiva que hace la práctica totalidad de los pacientes entorno a la intervención del estudio.

9.- El nuevo sistema de dispensación evita la infradosificación, sobredosificación y/o el olvido sistemático de alguno de los fármacos, al venir incluidos todos en el blister. Al ser esto también una causa de incumplimiento, se incrementa la adherencia y lo más importante, se consigue mantener en el tiempo.

10.- El incremento de la adherencia en los pacientes con este sistema, disminuye la posibilidad de aparición de resistencias y por ende su transmisión a la población.

11.- Este sistema de dispensación nos da la posibilidad de volver a dispensar los fármacos antirretrovirales tras su devolución, con la certeza de que estos no han sido manipulados, lo cual conlleva un importante ahorro económico.

**BIBLIOGRAFÍA**

---

## 7.- BIBLIOGRAFIA ACTUALIZADA Y ADECUADA AL OBJETO DE ESTUDIO.

<sup>1</sup> ONUSIDA. Resumen mundial de la epidemia VIH/SIDA. Diciembre de 2004. Ginebre:UNAIDS, 2004. [citado 12 diciembre de 2004]. Disponible en URL: [http://www.unaids.org/wad2004/report\\_pdf.html](http://www.unaids.org/wad2004/report_pdf.html).

<sup>2</sup> Fauci AS. THE AIDS EPIDEMIC Considerations for the 21<sup>st</sup> Century. NEJM. 1999; 341 (14): 1046-50.

<sup>3</sup> Cañas EJ, García León FJ, Andérica G. Epidemiología de la infección VIH y SIDA. En: Pachón Díaz J, Pujol de la Llave E, Rivero Roman A. Ed. La infección por el VIH: Guía Práctica. 2ª Edición. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas 2003; 37-54

<sup>4</sup> Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA y Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid, 2004. [citado el 12 de diciembre de 2004]. Disponible en URL: <http://www.msc.es/sida/epidemiologia/home.htm>

<sup>5</sup> Registro Andaluz de casos de SIDA. Informe anual 2003. SVEA monografía, vol. 9, nº5, septiembre 2004. Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud. Sevilla 2004. [citado 12 diciembre de 2004]. Disponible en URL: <http://www.csalud.junta->

andalucia.es/contenidos/profesionales/vigilanciaepi/informacion/informes/sida2003.pdf.

<sup>6</sup> Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999; 5:512-7.

<sup>7</sup> Chun TW, Engel D, Berrey MM, et al. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4 T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998.95 (15): 8869-73

<sup>8</sup> Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997. 94(24):13193-7.

<sup>9</sup> Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*, 1997. 278(5341):1295-300.

<sup>10</sup> Actualización de las recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (junio 2004). Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A et al, por el Grupo de Estudio de Sida

(GESIDA) y por el Consejo Asesor Clínico (CAC) del Plan Nacional sobre el SIDA (PNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC).

<sup>11</sup> Hogg R, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA*, 1998. 279:450-4.

<sup>12</sup> Palella FJ, Delaney KM, Morman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.

<sup>13</sup> Gunhard HF, Wong JK, Ignacio CC. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998; 72: 2422-2428.

<sup>14</sup> Anon: Department of Health and Human Services: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, March 23, 2004. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/> (cited 03/2004).

<sup>15</sup> Williams A, Friedland G, Adherence, compliance, and HAART. *AIDS Clin Care* 1997; 9:51-

<sup>16</sup> Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1 infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART) Swiss HIV Cohort Study [Letter]. *Lancet* 1998; 351:723-4.

<sup>17</sup> Altice FL, Friedland GH. The era of adherence to HIV therapy. *Ann Intern Med* 1998; 129:503-5.

<sup>18</sup> Domingo Solans E, López Galíndez D, coordinadores. Resistencia a los fármacos antirretrovirales. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.

<sup>19</sup> Montaner JS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 1998; 279: 930-937.

<sup>20</sup> Vanhove GF, Schapiro JM, Winters MA, Merigan TC, Blaschke TF. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy [Letter]. *JAMA* 1996; 6:1995-6.

<sup>21</sup> Metha S, Moore RD, Graham NMH. Potencial factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997; 11:1665-70.

<sup>22</sup> Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica, Ministerio de Sanidad, 2002.

<sup>23</sup>Strand L, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Ann Pharmacother* 1990; 24:1093-1097.

<sup>24</sup>Consensus panel ad hoc. Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. *Pharm Care Esp* 1999;1:107-112 y

<sup>25</sup>Faus Dáder MJ., Martínez Romero F. La atención Farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. *Pharm Care Esp* 2000;2:139-140.

<sup>26</sup>Dobkin JF. You say "Adherence", I say "Compliance". *Infect Med* 1998; 15 (1):11-65.

<sup>27</sup>Feldman JA, De Trullio PL. Medication noncompliance: an issue to consider in the drug selection process. *Hosp Formul* 1994; 29: 204-211.

<sup>28</sup>Gil VF, Payá MA, Asensio MA, Torres MT, Pastor R, Merino M. Incumplimiento del tratamiento con antibióticos en infecciones no graves. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 731-733.

<sup>29</sup>Ramalle-Gomara E, Bermejo-Ascorbe R, Alonso Marín R, Marino Alejo I, Saenz de Cabezón Bustinduy MI, Villaró Amilburu C. Cumplimiento de tratamiento antibiótico en niños no hospitalizados. *Atención Primaria* 1999; 24:364-367.

<sup>30</sup> Actualización de las recomendaciones de GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (diciembre de 2004). Knobel H, Codina C, Miró JM, Carmona A et al, por el grupo de estudio de Sida (GESIDA), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y Plan Nacional sobre el Sida (PNS).

<sup>31</sup> Sackett DL, Snow JC. The magnitude of compliance and noncompliance. En: Sackett DL, Haynes RB (eds). Compliance with therapeutic regimens. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1976; 11-27.

<sup>32</sup> Microft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. Euro-SIDA Study Group. Lancet, 1998. 352(9142):1725-30.

<sup>33</sup> Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M, Buisson M, Chavanet P, Portier H. 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

<sup>34</sup> Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science, 1996. 272(5265):1167-70.



<sup>35</sup>O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4 lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med*, 1996. 334(7):426-31.

<sup>36</sup>Bartlett J, Demasi R, Quinn J, et al. Meta-Analysis of Efficacy of Triple Combination Therapy in Antiretroviral-Naive HIV-1 Infected Adults.: 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2000.

<sup>37</sup>Staszewski S, Morales-Ramirez JO, Godofsky EW, et al. Longer Time-to-Treatment Failure and Durability of Response with Efavirenz+ZDV+3TC: First Analysis of Full 1266 Patient Cohort from Study 006. 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 2000.

<sup>38</sup> Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-Lamivudine-Zidovudine vs Indinavir-Lamivudine-Zidovudine in antiretroviral-Naive HIV-Infected Adults. *JAMA* 2001;285:1155-63.

<sup>39</sup>Grupta P, Mellors J, Kingsley L, et al: High viral load in semen of human immunodeficiency virus type 1-infected men at all stages of disease and its reduction by therapy with protease and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Virol* 1997; 71:6271-5.

<sup>40</sup> Knobel H Carmona A, Guelar A, et al. Adherence in patients with HAART: influence in hospital admissions. XIII International AIDS Conference. Durban, 2000.

<sup>41</sup> Carmona A, Knobel H, Guelar A, et al. Factors influencing survival in HIV infected opatients treated with HAART. XIII International AIDS Conference. Durban, 2000.

<sup>42</sup> Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. Nengl J Med 1996; 335:1091-8.

<sup>43</sup> Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. AIDS, 1999. 13(14):1873-80.

<sup>44</sup> Yamashita TE, Phair JP, Muñoz A, et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. AIDS, 2001. 15(6):735-46.

- <sup>45</sup> Rodriguez-Rosado R, Jimenez-Nacher I, Soriano V, et al. Virologic failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infection patients. *AIDS* 1998; 12:1112.
- <sup>46</sup> Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998; 338: 1281-1292.
- <sup>47</sup> Haubric RH, Little SJ, Currier JS, et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999; 13:1099-107.
- <sup>48</sup> 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.
- <sup>49</sup> Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, Bamberger JD, Chesney MA, Moss A. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000; 14: 357-366.
- <sup>50</sup> Gifford AL, Borman JE, Shively MJ, Wright BG, 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.

- <sup>51</sup> 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: 968-977.
- <sup>52</sup> Hecht FM. Measuring HIV Treatment adherence in clinical practice. *AIDS Clin Care*, 1998. 10:57-9.
- <sup>53</sup> Ickovics JR, Cameron A, Zackin R, Bassett R, Chesney M, Johnson Kuritzkes DR. Consequences and determinants of adherence to antiretroviral medication: results from Adult AIDS Clinical Trials Group protocol 370. *Antivir Ther* 2002; 7(3): 185-93.
- <sup>54</sup> Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM, Mallolas J et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (10): 484-90.
- <sup>55</sup> Katzenstein da. [Adherence as a particular issue with protease inhibitors]. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1997; 8:10-17.
- <sup>56</sup> Drusano GL, Bilello JA, Stein DS, Nessly M, Meibohm A, Emini EA, et al. Factors influencing the emergence of resistance to indinavir: role of virologic, immunologic, and pharmacologic variables. *J Infect Dis* 1998; 178:360-7.
- <sup>57</sup> Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *Trilege. JAMA* 2000; 283: 205-211.

<sup>58</sup> Gallant JE. Strategies for long-term success in the treatment of HIV infection. JAMA 2000; 283:1329-34.

<sup>59</sup> Tisdale M, Myers RE, Maschera B, et al. Cross-resistance analysis of human immunodeficiency virus type 1 variants individually selected for resistance to five different protease inhibitors. Antimicrob Agent Chemother 1995; 39: 1704-1710.

<sup>60</sup> Deeks S, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. AIDS, 1999. 13:F35-F44.

<sup>61</sup> Casado JL, Sabido R, Perez-Elias MJ, Antela A, Oliva J, Dronda F, Mejia B, Fortun J. Percentage of adherence correlates with the risk of protease inhibitor (IP) treatment failure in HIV-infected patients. Antivir Ther 1999; 4(3):157-61.

- <sup>62</sup> Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly Active Antiretroviral Therapy in a Large Urban Clinic: Risk Factors for Virologic Failure and Adverse Drug Reactions. *Ann Intern Med*, 1999. 131(2):81-7.
- <sup>63</sup> Murri R, Ammassari A, Antinori A. Adherence to protease inhibitors [Letter to the editor]. *Ann Intern Med* 2001; 134(7):625.
- <sup>64</sup> Paterson DL. Adherence to protease inhibitors [In response]. *Ann Intern Med* 2001; 134(7):625.
- <sup>65</sup> Wainberg MA, Friedland G. Public Health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *JAMA* 1998; 279:1977-83.
- <sup>66</sup> Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, Antela, Arrizabalaga J, Casado JL et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:53-60.
- <sup>67</sup> Vella S. Clinical implications of resistance to antiretroviral drugs. *AIDS Clin Care* 1997; 9: 45-51.
- <sup>68</sup> Soriano V, Miró JM, Guerrero A. Resistencias primarias a los antirretrovirales. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2001; 19:22-5.

- <sup>69</sup> Cohen OJ, Fauci AS. Transmission of multidrug-resistant human immunodeficiency virus. The Wake-up Call. *N Engl J Med* 1998; 339:341-3.
- <sup>70</sup> Peña JM, Miro JM. Restauración inmunológica en pacientes con sida. ¿Requiem por las profilaxis? *Med Clin (Barc)* 1999; 113:375-8.
- <sup>71</sup> Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:1682-6.
- <sup>72</sup> Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2000;181:946-53.
- <sup>73</sup> García F, Vidal C, Plana M, Cruceta A, Gallart MT, Pumarola T et al. Residual low-level viral replication could explain discrepancies between viral load and CD4\* cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30:392-4.
- <sup>74</sup> Dronda F, Moreno S, Moreno A, Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A. Long-term outcomes among antiretroviral-naive human immunodeficiency virus infected patients with small increases in CD4+ cell counts after successful virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2002;35:1005-9.

- <sup>75</sup> Walsh JC, Hertogs K, Gazzard B. Viral drug resistance, adherence and pharmacokinetic indices in HIV-1 infected patients on successful and failing protease inhibitor based HAART. 40 th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada 2000. (Abstract 699).
- <sup>76</sup> Martin-Fernandez MD, Escobar Rodriguez M, Campo Angora R, Rubio-García MD. Evaluation of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2739-2740.
- <sup>77</sup> Wood E, Hogg RS, Yip B, Quercia R, Harrigan PR, 'Shaughnessy MV, Montaner JS. Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2003;188(10):1421-5.
- <sup>78</sup> Hogg RS, Heath K, Bangsberg 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.
- <sup>79</sup> Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*, 2001. 15:1181-3.
- <sup>80</sup> Cabasés JM. Aspectos económicos del SIDA. *PUB SEISIDA* 1994; 5:287-95.



- <sup>81</sup> Muma RD, Ross MW, Parcel GS, Pollard RB. Zidovudine adherence among individuals with HIV infection. *AIDS Care* 1995; 7:439-47.
- <sup>82</sup> Knobel H, Carmona A, Grau S, et al. Adherence and effectiveness of HAART. *Arch Intern Med* 1998; 158:1953.
- <sup>83</sup> 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(8): 1417-23.
- <sup>84</sup> Tseng AL. Compliance issues in the treatment of HIV infection. *Am J Health Sys Pharm* 1998; 55:1817-24
- <sup>85</sup> Wit F, van Leeuwen R, Weverling GJ, et al. Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: one-year follow-up a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected persons. *J Infect Dis* 1999; 179:790-8.
- <sup>86</sup> Gordillo V, del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13:1763-9.

- <sup>87</sup> Paredes R, Mocroft A, Kirk O, et al. Predictors of virological success and ensuring failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe. Results from the EuroSIDA Study. *Arch Intern Med* 2000; 160:1123-32.
- <sup>88</sup> Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*, 2001. 286:2568-77.
- <sup>89</sup> Egger M, May M, Chane G, Philips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002. 360:119-29.
- <sup>90</sup> Pallela F, Knoll M, Chmiel J, Moorman A, Wood K, Greenberg A, et al. Lower mortality in ambulatory HIV-infected patients who initiate antiretroviral therapy at higher CD4 cell counts [abstract]. Presented at the 9<sup>th</sup> Conference on Retroviral and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, 24-28 February 2002.

- <sup>91</sup> Martin-Sanchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simon MR, Mostaza-Fernández JL, Ortiz de Urbina-Gonzalez JJ, Rodriguez-María M et al. Factores Predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enf Infec Microbiol Clin* 2002; 20(10): 491-497
- <sup>92</sup> Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, Spire B, Dellamonica P, BouveJ, et al. The dynamic of adherence to highly antiretroviral therapy: Results from the French National APROCO Coh. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:232-9.
- <sup>93</sup> Roberts KJ. Barriers to and facilitators of HIV-positive patient's adherence to antiretroviral treatment regimens. *Aids Patient Care STDS* 2000;14:155-68.
- <sup>94</sup> Stone VE, Hogan JW, Schuman P, 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;28:124-131.
- <sup>95</sup> Luber AD, Sherman M, Gotterer H, et al. Community collaborations between physicians and pharmacists improved adherence with HIV Consensus Panel Guidelines and enhances the care of HIV infected individuals . 40 Th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada, 2000. (Abstract 800).

<sup>96</sup>Duran S, Spire B, Raffi F, et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001;2:38-45.

<sup>97</sup> Ammassari A, Murri R, Pezzotti P et al. Self-reported symptoms and medications side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infections. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:445-9.

<sup>98</sup> Pinheiro CAT, de Carvalho-Leite JC, Drachler ML, Silveira VL. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients: a cross-sectional study in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(10): 1173-81.

<sup>99</sup> Wilson TE, Barron Y, Cohen M, 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.

<sup>100</sup> Escobar I, Campo M, Martin J, Fernandez-Shaw C, Pulido F, Rubi D. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2003; 37(6): 775-81.

- <sup>101</sup> Singh N, Squier C, Sivek C, et al. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care* 1996; 8: 261-269.
- <sup>102</sup> Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee AS, Detels R, Kingsley L, Jacobson LP. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001; 26:82-89.
- <sup>103</sup> Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:47-58.
- <sup>104</sup> Kalichman SC, Ramachandran B, Catz S. Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy. *Journal of General Internal Medicine* 1999; 14:267-273.
- <sup>105</sup> Catz SL, Kelly JA, Bogart LM, et al. Patterns, correlates, and barriers to medication adherence among persons prescribed new treatments for HIV disease. *Health Psychol* 2000; 19:124-133.
- <sup>106</sup> Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, Wu AW. Self-reported adherence to antiretroviral medication among participants in

HIV clinical trials; the AACTG Adherence Instruments. *AIDS Care* 2000; 12:255-266.

<sup>107</sup> Boers B, Moravia A, Hirshel B. A cohorte study of drug users compliance with zidovudine treatment. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1121-7.

<sup>108</sup> Sherer R, Adherence and antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA* 1998; 280(6):567-8.

<sup>109</sup> Mannherheimer S, Friedland G, Matts J, et al. Self-reported antiretroviral adherence correlates with HIV viral load and declines over time. 13<sup>th</sup> International AIDS Conference. Durban, South Africa, 2000. (Abstract TuOrB421)

<sup>110</sup> Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M, Bonjoch A, Jou A, Negredo E, Paredes R, Ruiz L, Romeu J, Sirera G, Tural C, Burger D, Clotet B. Prospective Randomized Two-Arm Controlled Study to Determine the efficacy of a Specific Intervention to Improve Long-Term Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25 (3):221-228.

<sup>111</sup> Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, Moore RD. Adherence to antiretroviral therapy and pneumocystis prophylaxis in HIV disease. *J Acquir IMMune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18: 117-25.

- <sup>112</sup> Murri R, Ammassari A, Gallicano K, De Luca A, Cingolani A, Jacobson D, Wu AW, Antonori A. Patient-reported non-adherence is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2000; 24: 123-128.
- <sup>113</sup> Gao X, Nau DP, Rosenbluth SA, et al. The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *AIDS Care* 2000;12:387-398.
- <sup>114</sup> Knobel H, Serrano C, Hernandez P, Pavesi M, Díez A. Aceptación, cumplimiento y tolerancia del tratamiento antiretroviral en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Ann Med Int (Madrid)* 1997; 14: 445-9.
- <sup>115</sup> 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: 6ª European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection, 1997.
- <sup>116</sup> Bandurra A. *Self-Efficacy: The Exercise of Control*. WH Freeman and Company. New York, NY, USA 1997.
- <sup>117</sup> Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract* 1990; 40:114-6.

- <sup>118</sup> 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.
- <sup>119</sup> Nieuwkerk PT, Sprangers MAG, Burger DM, 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.
- <sup>120</sup> Duran S, Saves M, Spire B et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2441-4.
- <sup>121</sup> Wilder, JF, Plutchnik R, Conte HR. Compliance with psychiatric emergency room referrals. *Arch General Psych* 1977;34:930-3.
- <sup>122</sup> Diamond DB, Psychology conflict underlying bioethical dilemmas in a chronic disease hospital. Empathy, treatment refusal, and the role of the consulting psychiatrist. *General Hospital Psychiatry* 1988;10:4-250
- <sup>123</sup> Estévez C. Variables psicosociales asociadas a la adhesión terapéutica en pacientes con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Tesis Doctoral de Medicina 2000. Universidad Miguel Hernández. San Juan de Alicante.



<sup>124</sup> Sengupta S, Roe KM. Need assessment for patient education for people with HIV/AIDS. *Health Education Research. Theory and Practise* 1996; 11 (1): 117-24.

<sup>125</sup> Korsch BM, Gozzi EK, Francis V. Gaps in doctor-patient communication. *Pediatrics* 1968; 42:855-71.

<sup>126</sup> Bangsberg D, TulsyJP, Hecht FM, Moss AR. Protease inhibitors in the homeless. *JAMA* 1997; 278:63-5.

<sup>127</sup> Gao X, Nau D. Congruence of three self-report measures of medication adherence among HIV patients. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1117-22.

<sup>128</sup> Cummings KM, Kirscht JP, Becker MH, Levin NW. Construct validity comparisons of three methods for measuring patient compliance. *Health Serv Res* 1984; 19:103-16.

<sup>129</sup> Gil V, Pineda M, Martinez JL, Belda J, Santos ML, Merino J. Validez de seis métodos indirectos para valorar el cumplimiento terapéutico en hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:532-6.

<sup>130</sup> Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: Methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:105-16.

- <sup>131</sup> Duong M, Piroth L, Forte F et al. Serum protease inhibitor level as a marker of adherence to HAART: correlation with self reported adherence and HIV RNA. 7<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV-infection. Lisbon 1999. Abstract 2069.
- <sup>132</sup> Tuldra A, Ferrer JM, Fumaz CR, Bayes R, et al. Monitoring adherence to HIV therapy. Arch Intern Med 1999; 159:1376-7.
- <sup>133</sup> Back DJ, Khoo SH, Gibbons SE, Merry C. The role of therapeutic drug monitoring in treatment of HIV infection. Br J Clin Pharmacol 2001; 51:301-80.
- <sup>134</sup> Snower DP, Weil SC. Changing etiology of macrocytosis: zidovudine as a frequent causative factor. Am J Clin Pathol 1993;99:57-60.
- <sup>135</sup> Martin GJ, Blazes DL, Mayers DL, Spooner KM. Stavudin-induced macrocytosis during therapy for human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1999; 29:459-60.
- <sup>136</sup> Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Definition and measurement of adherence to antiretroviral drugs in HIV-1 infected patients. Lancet 1999; 353:1974.

<sup>137</sup> Renato Maserati G, Mussati L, Scudeller L, et al. Hyperbilirubinemia in patients treated with indinavir [abstract 60808]. In: Program and abstract of the 12<sup>th</sup> World AIDS Conference (Geneve). 1998.

<sup>138</sup> Richardson D, Liou SH, Kahn JO. Uric acid and didanosine compliance in AIDS clinical trials: an analysis of AIDS Clinical Trials Group protocols 116<sup>a</sup> and 116B/117. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:1212-23.

<sup>139</sup> 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 Trial* 2001;2(1):31-7.

<sup>140</sup> Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother* 1998; 32:749-54.

<sup>141</sup> Mason BJ, Matsuyama JR, Jue SG. Assessment of sulfonylurea adherence and metabolic control. *Diabetes Educ* 1995; 21: 52-7.

<sup>142</sup> Hales G, Mitchell J, Smith DE, Kippex S. Validity of patient questioning versus pill count as an assessment of compliance [abstract 32373]. In: Program and abstracts of the 12<sup>th</sup> World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia, 1998.

- <sup>143</sup> Golin C, Liu H, Hays R, et al. Self-reported adherence to protease inhibitors substantially overestimates an objective measure. In: Program and abstracts of the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 31-February 4, 1999; Chicago. Abstract 95.
- <sup>144</sup> Melbourne KM, Geletko SM, Brown SL et al. Medication adherence in patients with HIV infection: a comparison of two measurement method. *AIDS Reader* 1999;9(5):329-38.
- <sup>145</sup> DR, Hecht FM, Charlebois EC, et al. Spontaneous adherence audits predict viral suppression in the REACH cohort. In: Program and abstracts of the 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 31-February 4, 1999; Chicago. Abstract 93.
- <sup>146</sup> Bennett M, Indyk D, Golub S. Adherence re-framed in the BIG picture: a qualitative ecological perspective on HIV patients and protease inhibitors [abstract 32365]. In: Program and abstracts of the 12<sup>th</sup> World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia, 1998.
- <sup>147</sup> Stewart KE, Greene P, Call S, et al. Patterns of self-reported adherence to ART in prospective clinical cohort [abstract, I-176]. In: Program and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1998:420.

- <sup>148</sup> Salicru R, Winter C, Tanowski M, et al. Comparison between physician' and patients' advises about adherence to antiretroviral therapies [abstract 60481]. In: Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia, 1998.
- <sup>149</sup> Knobel. H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, et al. On behalf of the GEEMA Study Group. Validation of a simplifield medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA Study. AIDS 2002; 16: 605-13.
- <sup>150</sup> Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care 1986;24:67-74.
- <sup>151</sup> Montesinos SD, Rausell M, Orviz M, Martinez M, Mira C, Salinas E. Adherencia y efectividad en terapias antirretrovirales cuádruples. Farm Hosp 2000; 24: 76.
- <sup>152</sup> Antón R, Borrás J, Gonzalez M, Martines M, et al. Adhesión al tratamiento antirretrovírico en pacientes VIH positivos. Farm Hosp 2000;24(6):377-382.
- <sup>153</sup> 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.

- <sup>154</sup> Choo PW, Rand CS, Inui TS, Lee ML, Cain E, Cordeiro-Breault M, Canning C, Platt R. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med Care* 1999;37:846-57.
- <sup>155</sup> Wagner 2002 GJ, Ghosh-Dastidar B. Electronic monitoring: adherence assessment or intervention? *HIV Clin Trials* 2002;3(1):45-51.
- <sup>156</sup> Cramer JA. Microelectronic systems for monitoring and enhancing patient compliance with medication regimens. *Drugs* 1995; 49: 321-7.
- <sup>157</sup> 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):130-137.
- <sup>158</sup> Estudio sociosanitario, antropológico y prospectivo DELPHI. Infección por VIH y cumplimiento del tratamiento antirretroviral en España. Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid, 1999.
- <sup>159</sup> Roter D, Hall J, Merisca M, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patients compliance. A meta-analysis. *Med Care* 1998;36:1138-61.

<sup>160</sup> NHLBI. National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on Patient Compliance. Management of patient compliance in the treatment of hypertension. *Hypertension* 1982; 4:415-23.

<sup>161</sup> Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

<sup>162</sup> Knobel H, Carmona A, López JL, Gimeno JL, Saballs P, González A, Guelar A y Díez A. Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad: impacto de una intervención de asesoramiento individualizado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17:78-81.

<sup>163</sup> Codina C, Tuset M, Delgado O, García B et al. (Grupo VIH-SEFH). Evaluation of a pharmaceutical care program to improve the adherence to antiretroviral . Barcelona, 2002. XIV International AIDS Conference (Abstract MoPeB3291).

<sup>164</sup> Carmona A, Knobel H, Casado JL, et al. Improvement of adherence in severe non-adherent patients after the intervention of a treatment adherence counsellor. Barcelona, 2002. XIV International AIDS Conference (Abstract ThPeF8200)

- <sup>165</sup> Safren SA, Otto MW, Woth 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.
- <sup>166</sup> 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(4):467-73.
- <sup>167</sup> Haddad M, Inch C, Glazier RH, Wilkins AL, Urbshott GB, Bayoumi A, Rourke S. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 1, 2001. Oxford: Update Software.
- <sup>168</sup> Ruiz. I. Hay pocas pruebas sobre qué tipo de intervenciones son efectivas para mejorar la adherencia al tratamiento con fármacos antirretrovirales. (Informes de gestión clínica y sanitaria). *The Cochrane Library* 4, 2004. Oxford: Update Software.
- <sup>169</sup> Cabeza Barrera J, Moreno Díaz MT, Zamora Ardoy MA, García Lirola MA y Jimenez López J. Optimización de las formas de dosificación de los fármacos antirretrovirales como método de mejora del cumplimiento de los pacientes de VIH y SIDA. XLIV Congreso de SEFH, Pamplona 1997.



<sup>170</sup> Conway B, Prasad J, Reynolds R, Farley J, Jones M, Jutha S, Smith N, Mead A, DeVlaming S. Directly observed therapy for the management of HIV-infected patients in a methadone program. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 5:S402-8.

<sup>171</sup> 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.

<sup>172</sup> Mannherheimer S, Friedland G, Matts J, et al. The Consistency of Adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis*, 2002. 34:1115-21

<sup>173</sup> Ickovics JR, Meisler AW. Adherence in AIDS clinical trials: A framework for clinical research and clinical care. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(4): 385-91.

<sup>174</sup> Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS*, 2001. 15(11):1369-77.

<sup>175</sup> Rabassa Asenjo B. Encuesta de Opinión a pacientes. En: PACTA. Estudio sociosanitario, antropológico y prospectivo DELPHI. Infección por VIH y cumplimiento del tratamiento en España. 1999; 219-31.



### ANEXO 1.- Clasificación revisada de 1993 para infección por el VIH y enfermedades que definen la enfermedad¶

La clasificación, actualmente vigente, de la infección por VIH-1 y que entró en vigor en enero de 1993 se basa en el número de CD4+ y la existencia de distintas situaciones clínicas que se incluyen en las categorías B y C.

#### Sistema de Clasificación para la Infección por VIH/SIDA (Revisada en 1993 y Recomendado Internacionalmente)

Grupos de Células	Categoría Clínica		
	CD4	A	B
> 500/ml	A1	B1	C1
200-499/ ml	A2	B2	C2
<200/ ml	A3	B3	C3

\*Los casos clasificados como A3, B3, C1, C2 y C3 se consideran casos de SIDA según las recomendaciones americanas (ver tabla de las "Categorías Clínicas")

Tabla de Categorías Clínicas

A	B	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección por VIH asintomática.</li> <li>• Linfadenopatía generalizada persistente (LGP) (Nódulos en 2 ó más lugares extrainguinales, por lo menos de 1 cm de diámetro por 3 meses o más).</li> <li>• Enfermedad aguda (primaria) por VIH.</li> </ul>	<p>Condiciones sintomáticas, no incluidas, ni en A ni en C y que:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Son atribuibles a la infección por VIH o a un defecto en la inmunidad celular, o</li> <li>b. Tienen una evolución clínica o manejo específico por estar complicados por el VIH.</li> </ol> <p>Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiomatosis bacilar.</li> <li>• Candidiasis vulvovaginal persistente (&gt; 1 mes), mala respuesta al tratamiento.</li> <li>• Candidiasis orofaríngea.</li> <li>• Displasia cervical grave o carcinoma <i>in situ</i>.</li> <li>• Síndrome constitucional, ejemplo, fiebre (38.5) o diarrea &gt;1 mes.</li> <li>• Leucoplaquia vellosa bucal.</li> <li>• <i>Herpes Zoster</i> (dos episodios distintos en más de una dermatoma).</li> <li>• Púrpura trombocitopénica idiopática.</li> <li>• Listeriosis.</li> <li>• Neuropatía periférica.</li> <li>• Enfermedad pélvica inflamatoria (específicamente si está complicada por abscesos tubo-ováricos).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Candidiasis: esofágica, traqueal, bronquial.</li> <li>• Coccidiomicosis extrapulmonar.</li> <li>• Carcinoma cervical invasor.</li> <li>• Criptococosis extrapulmonar</li> <li>• Criptosporidiasis intestinal crónica (&gt; 1 mes). • Retinitis por CMV o cualquier otra infección por CMV que no sea hígado, bazo ni ganglios linfáticos.</li> <li>• Encefalopatía por VIH.</li> <li>• <i>Herpes simplex</i> con úlceras mucocutáneas &gt;1 mes, bronquitis o neumonía.</li> <li>• Histoplasmosis diseminada, extrapulmonar</li> <li>• Isosporidiasis crónica de &gt;1 mes.</li> <li>• Sarcoma de Kaposi.</li> <li>• Linfoma Burkitt; linfoma inmunoblástico, linfoma primario del cerebro.</li> <li>• MAC o <i>M. kansasii</i> extrapulmonar.</li> <li>• <i>M. tuberculosis</i> pulmonar o extrapulmonar.</li> <li>• Infección por micobacterias u otras especies, diseminadas o extrapulmonares.</li> <li>• Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>.</li> <li>• Neumonía recurrente (2 ó más episodios en 1 año).</li> <li>• Leucoencefalopatía multifocal progresiva.</li> <li>• Bacteremia por salmonela recurrente.</li> <li>• Toxoplasmosis cerebral en paciente de &gt;1mes de edad</li> <li>• Deterioro generalizado debido al VIH ó wasting syndrome</li> </ul>

¶CDC 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41:1-20

**ANEXO 2.- Cuestionario validado principal (modificado de <sup>175</sup>)  
CUESTIONARIO PARA PACIENTES EXTERNOS EN  
TRATAMIENTO CON ANTIRRETROVIRALES**

• ¿Última vez que vino?      ¿quién viene?      ¿causa de que no venga el paciente?

• **Estado civil:**  casado     soltero     separado     viudo     convive pareja

• **Nivel de estudios:**

Ninguno -analfabeto, estudios primarios sin terminar, EGB sin terminar-

Educación básica -estudios primarios, EGB, Cultura General-  
Formación profesional -bachillerato, BUP, COU, FP-

Universitarios medios

Universitarios superiores -licenciados, doctores, ingenieros superiores-

• **Situación laboral:**  trabaja     paro, ha trabajado     paro, no ha trabajado  
 pensionista       otros ¿cuáles? .estudiante, ama de casa.....

• **Actualmente ¿Consume algunas de las siguientes sustancias? y con que frecuencia**  
-a diario, ocasionalmente, semanalmente, otras-     Ninguna

Tabaco.....alcohol (¿que tipo?).....

cannabis/Hachis..... drogas de diseño.....

cocaína ..... heroína..... metadona.....

• **Actualmente ¿Toma otros fármacos además del tratamiento antirretroviral?**  Sí  No  
¿cuáles?  antibióticos     vitaminas     ansiolíticos     antidepresivos     tratamientos para  
RAM

• **¿Comparte domicilio?**       Sí, especifique: Familia, pareja, amigos, otros ¿cuáles?  
 No

• **Las personas con las que convive saben que es vih?**  Sí  No  Sólo algunos

• **¿Recibe apoyo de los que lo saben?**  Sí  No

• **¿Vive alguna persona con infección VIH en su mismo domicilio?** .....

• **¿Habla con normalidad sobre su enfermedad en ambiente familiar?**  
 Sí  No  Sólo con algunos

• **Principales conflictos en el núcleo de convivencia:**  Económico-laboral     Consumo  
de drogas     Falta de comunicación     Ninguno     Otros  
¿cuáles?.....

• **¿De cuál de los siguientes grupos recibe más ayuda para seguir el tratamiento?**  
 Médico     Familia (especifique.....)  
 Amigos     Compañeros de trabajo  
 Otros (especificar .....)  
 Ninguno.

\*\*\*\*\*

• **Grado de información sobre la enfermedad y el TAR:**  Muy informado     Bastante  
 Poco informado     Nada     NS/NC

• **¿Qué cree que hay que mejorar?**.....

● **¿Cuál es para usted el principal objetivo de los fármacos anti-vih?**

curación de la enfermedad    disminución de la carga viral a niveles indetectables y/o  
 aumentar el número de CD4    ganar peso y apetito    prolongar la vida

● **¿Qué eficacia cree que está teniendo su tratamiento?**

Mucho    Bastante    Regular    Poco    Nada    NS/NC

¿Por qué razones?

● **¿Quién es responsable de que se tome usted la medicación?**

Paciente    Familiar/pareja    Enfermera    Asistente social    Otros, especificar.....

● **¿Cree que hace bien el tratamiento?**    Si    No    **¿Recuerda nombre fármacos?**    Si    No

¿Cómo lo hace?    Correcto    Incorrecto

● **¿Qué esfuerzo le supone seguir el tratamiento?** Escala de 0-10 .....

● **¿se siente capaz para cumplir el tratamiento? Cuantifíquelo.** Escala de 0-10 .....

● **¿Considera complicado seguir el tratamiento (horario, número de pastillas, con/sin alimentos)?**

Muy complicado    Bastante    Poco    Nada    NS/NC

● **¿Qué cosas le cuestan más trabajo para poder cumplir el tratamiento? decir 3 cosas**

1.- ....

2.- ....

3.- ....

● **¿De las siguientes cosas diga 3 que le resulten más problemáticas?**

Número de pastillas diarias, número de dosis diaria, horario de las tomas, número de pastillas en cada toma, tomar con/sin comida, características del medicamento -tamaño, sabor-, efectos secundarios -cansancio, náuseas, diarrea-, interacciones, temor a que dañe órganos, no poder tomar medicamentos en privado, no creer en eficacia del tratamiento, estar de vacaciones.

● **¿Ayer se le olvidó 1 pastilla?    ¿una dosis?**    Muy a menudo    Algunas veces

Nunca/casi nunca

● **¿Tomó a destiempo alg pastilla?    ¿alguna dosis?**    Muy a menudo    Algunas veces

Nunca/casi nunca

● **¿Tomó una pastilla/dosis sin considerar si era con/sin alimento?**    Muy a menudo

Algunas veces    Nunca/casi nunca

● **¿Se le olvidó una dosis y tomó el doble en la siguiente toma?**    Muy a menudo    Algunas veces

Nunca/casi nunca

● **¿Cometió alguna otra equivocación?**    Muy a menudo    Algunas veces    Nunca/casi nunca












● **Factores que ayudarían a mejorar el cumplimiento.**

- Mayor insistencia por parte del médico    Mucho    Bastante    Regular    Poco    Nada
- Tener estabilidad o equilibrio emocional    Mucho    Bastante    Regular    Poco    Nada
- Disponer rápidamente de resultados de analítica    Mucho    Bastante    Regular    Poco    Nada
- Relacionarse con otras personas con su misma enfermedad    Mucho    Bastante    Regular    Poco    Nada
- Estar apoyado por los familiares    Mucho    Bastante    Regular    Poco    Nada
- Tener apoyo por parte del personal sanitario (enfermería)    Mucho    Bastante    Regular    Poco    Nada
- Disponer de más información/saber más    Mucho    Bastante    Regular    Poco    Nada
- Usar artículos de ayuda como estos blister    Mucho    Bastante    Regular    Poco    Nada



**ANEXO 3.A.-Hoja informativa con el esquema del tratamiento antirretroviral-Cara A.**

**HORARIO DE SU TRATAMIENTO**

HORAS	8 	Desayuno 	11	12	Comida 	16	17	Merienda 	19	20	Cena 	23	Al acostarse 
<b>Epivir®</b> <b>Comprimidos</b> Lamivudina		 1									 1		
Tome 1 cápsula en desayuno y en la cena.													
<b>Retrovir</b> <b>Comprimidos</b>		 1									 1		
Tome una cápsula cada 12 horas.													
<b>SUSTIVA®</b> cápsulas duras												 3	
Tome 3 cápsulas juntas una vez al día, mejor al acostarse. Los efectos adversos más frecuentes son sensación de mareo, somnolencia, insomnio, alteraciones del estado de ánimo, aparición de sueños vívidos. Este efecto se atenúa si se toma la medicación al acostarse. También pueden aparecer reacciones cutáneas.													

**ANEXO 3.b.-Hoja informativa con el esquema del tratamiento  
antirretroviral, cara B.1.**

**ÁREA HOSPITALARIA  
"VIRGEN MACARENA"  
SERVICIO DE FARMACIA**



*Unidad de  
Atención  
Farmacéutica*

**información al paciente**



**JUNTA DE ANDALUCIA**

**Servicio Andaluz de Salud**





### ANEXO 3.c.-Hoja informativa con el esquema del tratamiento antirretroviral, cara B.2

#### EL FARMACEUTICO LE ACONSEJA:

- U Antes de iniciar cualquier tratamiento debe leer el prospecto de los medicamentos. La información contenida en este folleto, es complementaria. Solicite al farmacéutico toda la información que precise.
- U Sólo debe tomar el medicamento si se lo ha prescrito su médico.
- U Su tratamiento es para uso personal. No comparta la medicación con otros pacientes.
- U Revise la fecha de caducidad. No tome los medicamentos caducados y devuélvalos a farmacia.
- U No cambie los medicamentos de envase. Consérvelos siguiendo las instrucciones que se indican. Como norma general proteger de la luz, del calor, de la humedad y fuera del alcance de los niños. Guarde en frigorífico SOLO aquellos medicamentos que lo necesiten.
- U Es muy importante tomar la medicación, a la hora que se le indique, y no olvidar ninguna toma.
- U Los medicamentos pueden a veces producir efectos no deseados. Informe a su médico sobre cualquier cambio observado durante su tratamiento.
- U Si visita a otro médico infórmele siempre de la medicación que está tomando.
- U Presente siempre la receta, para la dispensación de medicamentos.
- U Devuelva a la unidad de farmacia la medicación que no esté tomando en su tratamiento actual.

#### TELEFONOS

Consulta de Atención Farmacéutica:  
Teléfono directo :955-008584

#### HORARIO

De lunes a viernes de 9,30 a 14,30 horas

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunión del Tribunal celebrado por los señores  
en el día de la fecha para juzgar la Tesis Doctoral de  
D. Miguel Beltrán Galde

titulada Contribución del patrimonio autárquico al  
excedente VIII y su efecto de un tanto suntuoso  
de dispensación

acordó con cargo a la de Presidencia con tanto  
por mandado de

Sevilla, 27 de Septiembre 2005

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal

El Doctor en C.

El Presidente,

El Secretario.

M. Magaña

[Signature]

[Signature]