

ADHERENCIA LONGITUDINAL AL TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

M. Olatz Ibarra Barrueta

Tesis doctoral

Vitoria, 2015

Dedicatoria

Zuri aita!

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Carmelo Aguirre, por haber aceptado tan generosamente la dirección de esta Tesis Doctoral.

Al Departamento de Farmacia y Ciencias de los alimentos por acogerme y facilitarme todo este arduo proceso.

A Urko y Maria Jose, de la Unidad de investigación del Hospital de Galdakao. Las discusiones con ellos han sido realmente enriquecedoras y han conseguido transformar mi visión de la estadística en algo mucho más amigable.

Muy especialmente a los pacientes o más bien a las personas que conviven con el VIH. Porque me han transmitido su fortaleza y su coraje ante la vida muchas veces hostil. De ellos he aprendido valores que han sido muy útiles en mi vida personal. Son la esencia de este trabajo y los que no me han permitido tirar la toalla y abandonar este proyecto. Para ellos todo mi esfuerzo y dedicación.

Al Hospital de Galdakao y cada uno de sus trabajadores, porque ha sido el marco donde se ha gestado este proyecto.

A la consulta de infecciosas, con quienes más allá de compartir los pacientes, he compartido un equipo, tanto profesional como personal.

A mis compañeros de Farmacia, muy especialmente a aquellos que me han hecho sentir su apoyo más incondicional en los momentos más difíciles. Porque son ya parte de mi trayectoria y les llevo conmigo en el corazón.

A mi jefa, Maria José Martínez Bengoechea, un ejemplo de profesionalidad y capacidad de trabajo y a mi compañera Nekane Jayo, a quienes agradezco el enorme esfuerzo de revisar este documento.

A todos y cada uno de esos brillantes profesionales y seres humanos que se han cruzado en mi camino, porque de cada uno de ellos me he llevado un trocito. Haciendo honor a ese generoso lema de la UPV “eman ta zabal zazu”, espero que esos trocitos se difundan a través de esta tesis.

A mi familia, siempre presente y siempre incondicional.

A mi pueblo, Berriz y mi gente. Han conseguido que mi camino solitario se cubra de esperanza con su generosidad.

Ta batez ere, eskerrak nire familiari, ondoan beti egon denari. Eta bereziki nire amari, Mercedes Barrueta, gure bizitzako ereduia izan delako. Ezinbestekoa beti.

Nire semeari, Ikerri, tesia zer den jakin barik ilusio handiz bizi izan duelako. Zuretzat, betirako amaren maitasuna..

Nire herriari, Berriz eta bere jendeari. Beraien eskuzabaltasunak guztiz hunkitu nauelako ta bizitzak jarri didan erronka honen aurrean indarberrituta tinko eta itxaropentsu mantentzen nauelako. Mila esker bihotz bihotzez!!

INDICE

INDICE

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	XX
1 INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA: TERMINOLOGIA.	3
1.2. MEDIDA DE LA ADHERENCIA	7
1.3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA.....	18
1.3.1. Adherencia longitudinal al tratamiento.....	18
1.3.2. Factores relacionados con la Falta de Adherencia.....	20
1.3.3. Preferencias y satisfacción del paciente con el tratamiento antirretroviral.	25
1.4. INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA	28
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	33
3. MATERIAL Y METODOS	37
3.1. Diseño del estudio	39
3.2. Población y ámbito de estudio.....	39
3.3. Intervención para mejorar la adherencia: Acciones para mejorar la adherencia AMA	40
3.4. Valoración de la adherencia.....	42
3.5. Estudio de la influencia de la adherencia en los resultados clínicos.....	44
3.6. Análisis estadístico.....	47
4. RESULTADOS	51
4.1. RESULTADOS DEL “PROGRAMA CONTINUADO DE MEJORA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO”. Evolutivo del histórico de adherencia de toda la cohorte.....	53
4.1.1. DESCRIPCIÓN DEL “PROGRAMA CONTINUADO DE MEJORA DE LA ADHERENCIA”	53
4.1.2. ACCIONES PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA (AMA) EN PACIENTES CON ADHERENCIA SUBÓPTIMA.....	56
4.1.3. SELECCIÓN DE PACIENTES VIH CANDIDATOS A ATENCIÓN FARMACÉUTICA	61

4.1.4. ADHERENCIA AL ESQUEMA HORARIO EN EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	63
4.1.5. HISTORICO EVOLUTIVO DE ADHERENCIA.....	64
4.2. INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA LONGITUDINAL AL TRATAMIENTO ART EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS.....	67
Análisis de los factores que puedan influir sobre la adherencia.	67
4.2.1 Análisis descriptivo. Variables sociodemográficas y de tratamiento	67
4.2.2. Adherencia y Concordancia entre los métodos de medida de la adherencia	72
4.2.3. Factores relacionados con la adherencia.....	74
4.2.4. Adherencia y resultados clínicos.....	80
4.2.4 Histórico de adherencia en subgrupo de 382 pacientes	85
5. DISCUSIÓN	89
5.1. PROGRAMA CONTINUADO DE MEJORA ADHERENCIA	91
5.2. INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA LONGITUDINAL AL TAR EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS.....	100
6. CONCLUSIONES	111
7. BIBLIOGRAFIA	115
8. ANEXOS.....	131
ANEXO 1. TABLA INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA	133
ANEXO 2. APROBACIÓN DEL CEIC	137
ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	141
ANEXO 4. MODELO DE BASE DE DATOS UTILIZADA EN EL ESTUDIO	145
ANEXO 5. CUESTIONARIO ADHERENCIA SMAQ.....	149
ANEXO 6. ESCALA HADS.....	153
ANEXO 7. CUESTIONARIO ESTAR DE SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	157
ANEXO 8. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO	161

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AACTG	Cuestionario <i>Adult/ pediatric AIDS Clinical Trial Group</i>
AC	Adherente consistente
ACTG	<i>AIDS Clinical Trials Group</i>
AE	Adherente excelente
AF	Atención Farmacéutica
AI	Adherente intermitente o fluctuante
AMA	Acciones para la mejora de la adherencia (Proyecto AMA)
ARPAS	Acrónimos del Estudio ARPAS: antirretroviral, pacientes, adherencia, satisfacción.
ART	Antirretrovirales
b.i.d.	Abreviatura del latín “ <i>bis in die</i> ”, dos veces al día.
BMQ	<i>Brief Medication Questionnaire</i>
CEIC	Comité Etico de Investigación Clínica
CVP	Carga viral plasmática
DE	Desviación estandar
EDM	<i>Electronic drug monitors</i>
ESTAR	Escala de satisfacción con el tratamiento antirretroviral
FV	Fracaso virológico
GESIDA	Grupo de Estudio de SIDA de la SEIMC – Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HIVSTQ	<i>HIV-Treatment-Satisfaction Questionnaire</i>
HSH	Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
IAPAC	<i>International Association of Physicians in AIDS Care</i>
INI	Inhibidores de la integrasa
IQR	Rango intercuartílico
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir

ITIAN	Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido
ITINN	Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido
ITT	Análisis por “intención de tratar”
MEMS	<i>Medication event monitoring system</i>
MOS- HIV	Cuestionario “ <i>The Medical Outcomes Study HIV Health Survey</i> ”
MPR	<i>Medication possession rate</i>
NAC	No adherente consistente
<i>naive</i>	Paciente sin tratamiento antirretroviral previo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
OT	Análisis “en tratamiento”
PNS	Plan Nacional sobre el SIDA
PRM	Problemas relacionados con los medicamentos
q.d.	Abreviatura del latín “ <i>quaque die</i> ”, cada día o una vez al día .
RDF	Registros de dispensación de farmacia
SMAQ	<i>Simplified medication adherence questionnaire</i>
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SERAD	<i>Self- reported adherence questionnaire</i>
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TAR	Tratamiento antirretroviral; tratamiento de alta eficacia
TDO	Terapia directamente observada
TPM	Tasa de Posesión de la Medicación
UDVP	Usuarios de drogas por vía parenteral
VAS	<i>Visual analogue scale</i> , escala analógica visual
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

1 INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA: TERMINOLOGIA.

La adherencia al tratamiento es uno de los determinantes más importantes en la efectividad del medicamento; más aún se puede decir que una adherencia subóptima tiene efectos de salud negativos, así como un impacto económico negativo. En general, se estima que en tratamientos crónicos la falta de adherencia es frecuente y que tan sólo un 50% de los pacientes con enfermedades crónicas toma su medicación de forma correcta (McDonald et al. 2002). Este problema se recoge en el documento de adherencia a tratamientos crónicos elaborado por la OMS (WHO 2003).

En la literatura nos encontramos con otros términos relacionados con la adherencia, como son el cumplimiento y la persistencia. El cumplimiento y la adherencia son sinónimos y pretenden medir el porcentaje de dosis que ha tomado el paciente, pero presentan matices distintos. Mientras que el cumplimiento solo refleja el grado en que el paciente se ajusta a las instrucciones del médico de una forma pasiva; la adherencia, considera, la aceptación de las recomendaciones y el acuerdo por parte del paciente, de una forma más activa y evocando una mayor colaboración entre el prescriptor y el paciente. Es por ello que actualmente, se prefiere el término de adherencia frente al de cumplimiento.

En esta misma línea, el documento de “Recomendaciones GESIDA/ SEFH/ PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral” (Recomendaciones Adherencia 2008) define la adherencia como “la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del tratamiento antirretroviral (TAR), que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral”. Y en la reunión de consenso europeo se propuso el uso del término “Adherencia a la medicación”, definiéndose como el proceso en el que el paciente toma la medicación como se le ha prescrito (Vrijens et al. 2012).

La *persistencia* en cambio tiene que ver con la duración del tratamiento, desde el inicio del mismo hasta la última dosis, previa a la interrupción (Raebel et al. 2013, Cramer et al. 2008). En el caso de un tratamiento crónico está estrechamente relacionado con la “retención del paciente en el sistema de salud” o con lo que es lo mismo, el abandono o la pérdida del seguimiento del paciente.

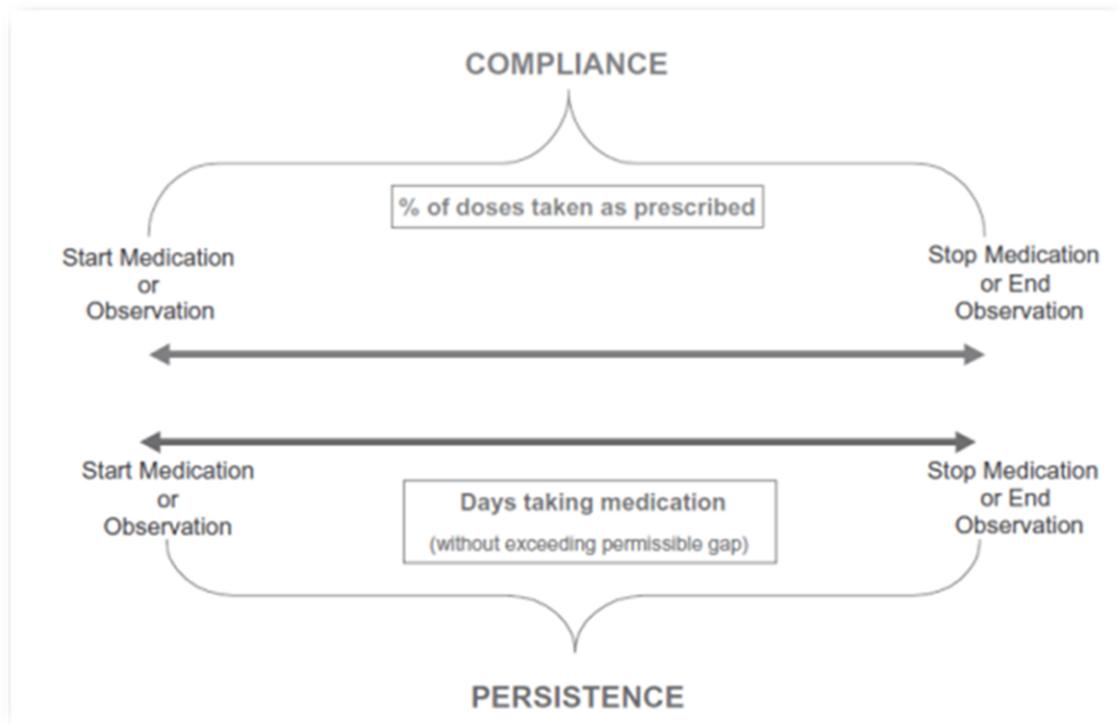


Figura 1. Representación gráfica de la adherencia, cumplimiento y persistencia según Cramer et al. 2008.

También se habla de la adherencia intencionada y no intencionada (Lehane et al. 2007). En la adherencia intencionada hay una clara intención de no tomar la medicación por parte del paciente, mientras que la segunda es el resultado de un proceso pasivo relacionado con la complejidad del tratamiento, la falta de creación de rutinas y hábitos diarios y donde los instrumentos recordatorios pueden jugar un papel importante para el mantenimiento de la adherencia a largo plazo.

La adherencia y el cumplimiento son términos cuantificables, de forma que hablamos de una “adherencia cuantitativa”, cuando nos referimos a la cantidad de fármaco que toma

el paciente respecto al teórico (proporción de dosis respecto al teórico). En cambio, no abordan otros aspectos de la toma “correcta” de la medicación o lo que es lo mismo, la calidad de la toma o “adherencia cualitativa”, como pueden ser la frecuencia de administración adecuada (adherencia al horario), las restricciones alimentarias (ayunas, con comida grasa), etc. Tampoco nos dan información sobre el tipo de olvido, si es puntual, relacionado con los fines de semana o si son interrupciones de tratamiento (número de días completos que no se ha tomado la medicación).

El objetivo del tratamiento antirretroviral es alcanzar la supresión de la carga viral plasmática (CVP), es decir, alcanzar unas cifras inferiores a 20-50 copias/ mL, para evitar la selección de mutantes resistentes y aumentar la duración de la respuesta virológica (Nettles et al. 2004). La CVP es el parámetro principal para evaluar la eficacia virológica del TAR y para definir el fracaso virológico (Recomendaciones Gesida 2015, Aberg et al. 2014).

El cumplimiento está relacionado con la efectividad, de forma que la adherencia ha de ser prácticamente perfecta para alcanzar el objetivo del tratamiento que es la supresión viral y, en definitiva, evitar las complicaciones derivadas de la inmunosupresión. Pero no es suficiente con alcanzar una buena adherencia, es esencial mantenerla en el tiempo.

No hay un consenso claro en relación a cuanta adherencia es necesaria o lo que es lo mismo, el umbral óptimo de adherencia. El conocido estudio de Paterson et al. 2000, realizado con los primeros TAR de gran actividad, mostró que eran necesarios niveles de adherencia superiores al 95% para alcanzar la supresión virológica. Estudios posteriores con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) (Maggiolo et al. 2005, Bangsberg et al. 2006), concluyen que son suficientes niveles de adherencia superiores al 90%. Más recientemente la revisión de Kobin et al. 2011, confirmó que el nivel de adherencia necesario varía en función del tipo de tratamiento, pero no debemos olvidar que hay discrepancias en los resultados debido a los métodos de adherencia utilizados.

Además del tipo de tratamiento, también el escenario clínico condicionará la adherencia, de forma que es lógico pensar que sea más exigente en el inicio del tratamiento donde la carga viral es detectable y en la terapia de rescate o tras múltiples fracasos donde las opciones terapéuticas están muy reducidas; así como en situaciones especiales

como el embarazo, donde se pretende reducir al mínimo el riesgo de transmisión vertical. El estudio longitudinal de Ford et al. 2010, determina que la adherencia temprana o inicial medida al mes y a los tres meses de iniciar el TAR, fue el predictor más importante para alcanzar una supresión virológica a largo plazo. Por otro lado, en un escenario de supresión virológica mantenida, quizás el umbral de adherencia pueda ser algo menos estricto.

Pero además de la adherencia, se ha de considerar otro concepto, la captación y la retención del paciente en el sistema sanitario (“*entry and retention in medical care*”), también conocido como “persistencia”, porque es obvio que solo tenemos datos de aquellos pacientes que conocemos y seguimos. El meta-análisis de estudios americanos de Marks et al. 2010, concluye que de los pacientes conocedores de tener VIH, solamente el 69% acuden al sistema sanitario y que solo el 59% se mantiene en él. Por ello en las guías de adherencia de la *International Association of Physicians in AIDS Care (IAPAC)* del 2012, “*Guidelines for Improving Entry Into and Retention in Care and Antiretroviral Adherence for Persons With HIV: Evidence-Based Recommendations*”, se dan recomendaciones para monitorizar tanto la adherencia como la captación y retención en el sistema sanitario (Thompson et al. 2012; Amiko et al. 2013).

La adherencia se ha relacionado también con el desarrollo de resistencias, que a su vez dependerá del tipo de tratamiento. Así, en los tratamientos con inhibidores de la proteasa (IP) no potenciados, el desarrollo de resistencias aumenta a medida que aumenta la adherencia; en cambio, los ITINN, desarrollan más resistencias en niveles de adherencia bajos, mientras que los IP/r apenas desarrollan resistencias a cualquier nivel de adherencia (Bangsberg et al. 2007).

Un estudio de Lima et al. 2009, muestra que en una cohorte de 903 pacientes *naive* que no habían sido tratados previamente e iniciaban el tratamiento antirretroviral desde el año 2000 al 2005 y con una mediana de seguimiento de 33 meses, la mortalidad fue 3,61 veces mayor en pacientes no adherentes (adherencia menor del 95%) y en tratamiento con ITINN, respecto a adherencias mayores o iguales al 95% de las tomas y con el mismo tratamiento. Lo mismo ocurría en el grupo de pacientes con IP/r (3,25 veces más probabilidad de morir en los no adherentes que en los adherentes).

En resumen, se necesita una adherencia óptima mantenida para alcanzar los objetivos del tratamiento: la supresión viral sostenida y en definitiva, la prolongación de la supervivencia (Moore et al. 2012).

1.2. MEDIDA DE LA ADHERENCIA

Es esencial monitorizar la adherencia especialmente en los tratamientos crónicos. La monitorización ha de ser rutinaria y continuada, para poder detectar los casos de no cumplimiento e intervenir para corregirlos.

El método ideal de medida de la adherencia debería ser sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, fiable, reproducible, capaz de detectar cambios de adherencia en el tiempo, aplicable en diferentes situaciones, aparte de rápido y económico. Pero en la realidad, este método no existe, por eso, debemos conocer la sensibilidad (porcentaje de pacientes no adherentes detectados correctamente) y especificidad (porcentaje de pacientes adherentes detectados correctamente) de los métodos que se utilizan (García 2001).

Los métodos para la valoración de la adherencia se han clasificado tradicionalmente como directos e indirectos, aunque a efectos prácticos queda algo obsoleta esta clasificación. Entre los directos está la “determinación plasmática de fármacos antirretrovirales”.

Otro método directo sería la “evolución clínica” y los datos analíticos, a través de la monitorización de la CVP y los CD4+. No debería considerarse un método de estimación de la adherencia, sino más bien, se debe analizar sistemáticamente junto a los métodos de medida de la adherencia de forma prospectiva.

Entre los métodos indirectos está la “valoración del profesional sanitario”, que tiende a sobreestimar la adherencia y es la utilizada cuando no se dispone de otro método. Se hace intuitivamente, pero resulta una valoración muy subjetiva y no se debería utilizar.

Los métodos que se utilizan habitualmente para la medida de la adherencia son: los “dispositivos electrónicos”, los “registros de prescripción y dispensación”, el “recuento

de medicación sobrante”, los “cuestionarios” y “diarios” de los pacientes (Berg et al. 2006; Hansen et al. 2009).

La “terapia directamente observada” (TDO) más que un método de medida es una intervención para mejorar la adherencia. En la tabla 1 se reflejan las ventajas e inconvenientes de los métodos de medida más utilizados.

Determinación plasmática de fármacos

El objetivo de la monitorización de niveles de antirretrovirales es identificar concentraciones elevadas de los fármacos, potencialmente tóxicas; o bajas, potencialmente subterapéuticas, con el fin de optimizar su eficacia y minimizar su toxicidad (Kredo et al. 2009).

Principalmente se ha realizado con los ITINN y los IP, ya que en el caso de los ITIAN, la necesidad de fosforilación intracelular para ser activos limita la utilidad e interpretación de sus concentraciones plasmáticas, y su determinación es bastante más complicada (Back et al. 2001).

Aunque la principal ventaja de este método sea su objetividad, presenta muchas e importantes limitaciones como método de medida de la adherencia. Entre ellas están la dificultad para establecer el rango óptimo, la escasez de estudios farmacocinéticos poblacionales, la variabilidad intra e interindividual y sobretodo, que no está disponible en la mayoría de los hospitales. Sin embargo, puede ser de gran utilidad en determinadas situaciones, como en el caso de toxicidad o interacciones.

Por todo ello, la revisión sistemática de la Cochrane (Kredo et al. 2009) encontró poca evidencia que apoyara el uso rutinario de la determinación plasmática de ART.

Tabla 1: Métodos de monitorización de la adherencia

Método	Ventajas	Desventajas
Cuestionario	Bajo coste Fácil de implementar Correlación moderada con resultados virológicos Permite investigar motivos de no adherencia Mide adherencia cualitativa	Muchos cuestionarios, poco estandarizado Sobreestimación de la adherencia Sensibilidad baja Información de adherencia reciente (según cuestionario, 4 días, 30 días, etc.).
MEMS	Buena correlación con resultados virológicos Análisis de dosis y frecuencia de administración Patrones de adherencia en el tiempo	Muy caro No disponible en muchos centros Infraestimación Vulnerable a fallos tecnológicos
Recuento de medicación	Bajo coste Correlación moderada con resultados virológicos	Mucho tiempo Sobreestimación Necesidad de colaboración del paciente (traer la medicación) Asume que no almacena medicación y dispensación en único centro
Registros farmacia	Datos fáciles de obtener en organizaciones cerradas con dispensación únicas Correlación moderada con resultados virológicos	Sobreestimación No mide frecuencia horaria Asume que la recogida de medicación equivale a adherencia No diferencia tipos de adherencia (olvidos puntuales, interrupciones, etc.) No útil si la dispensación se realiza automáticamente o para períodos de tiempo largos
Monitorización	Único método directo de adherencia Las concentraciones plasmáticas determinan directamente la respuesta virológica Permite detectar o prevenir la toxicidad por fármaco Ventaja en población con farmacocinética alterada (embarazo, disfunción hepática, etc.)	Caro Invasivo No se puede medir los análogos de nucleósido Niveles pueden estar disminuidos por otras razones distintas a la no adherencia (ej. Interacciones, etc.) Información sobre adherencia reciente. No está estandarizada la recogida, ni la interpretación.

Dispositivos electrónicos

Los sistemas de control electrónico de apertura de los envases (tipo MEMS = *medication event monitoring system* o EDM= *electronic drug monitors*) son dispositivos que llevan una tapa que contiene un microprocesador que registra la hora y el día en que se ha abierto el envase. La apertura del envase se relaciona con la toma de medicación y esos datos son procesados posteriormente en un programa informático.

Se considera un método relativamente objetivo y fiable, teniendo una alta correlación con la efectividad del tratamiento, por ello se ha utilizado como referencia para establecer la validez de otros métodos y habitualmente se utiliza en el ámbito de la investigación (Berg et al. 2006; Deschamps et al. 2008).

Una de las ventajas de los dispositivos electrónicos es la posibilidad de conocer el patrón de adherencia individual y aspectos concretos de la toma de la medicación, como es el intervalo de administración (McNabb et al. 2003).

No obstante, presenta algunas limitaciones, como son, el elevado coste económico y que sólo son aplicables a determinados envases y muchas veces obliga a cambiar el envase original por otro que se adapte al dispositivo, además, habitualmente solo se mide la adherencia de un fármaco antirretroviral y no de todo el tratamiento. Otras características son que exige la colaboración del paciente; pueden ser manipulados y la apertura del envase no implica necesariamente la toma de la medicación, ni puede excluirse la toma a pesar de no quedar registrada en el dispositivo. Por eso, normalmente se acompañan con un diario donde el paciente apunta la hora y día de la administración; así como las incidencias relacionadas con el dispositivo, para minimizar los errores de medida. También se ha postulado que puede intervenir e influir sobre la adherencia, sobretodo al principio de su utilización (Deschamps et al. 2006).

Resumen de dispositivos electrónicos

- No detecta motivos del incumplimiento.
- Mide la adherencia cuantitativa (el número de dosis omitidas) con mayor precisión que los cuestionarios.

- Mide la adherencia cualitativa (adherencia al horario y patrones de adherencia: número de días completos sin medicación, incumplimiento en fines de semana, problemas de adherencia asociados a la toma).
- Es el método que más se acerca a un *gold* estándar.
- Sensibilidad aceptable, especificidad baja. Mayor sensibilidad para detectar al no adherente que los cuestionarios.
- Presenta sesgos de información, sesgo de interpretación de los datos por mal uso del dispositivo, por ejemplo, la retirada de más de una toma del envase, se registra como una, y si se abre el envase más de una vez considera cada apertura como una toma. Para minimizar este sesgo, generalmente se acompaña de un diario donde se apuntan estas incidencias.



<http://www.informationmediary.com/ecap>



MEMS ® 6 TrackCap [HTTP://www.aardexgroup.comMEMS](http://www.aardexgroup.comMEMS)

Figura 2. Diferentes modelos de dispositivos electrónicos: eCAP, MEMS.

Recuento de medicación sobrante

Supone contar la medicación sobrante que trae el paciente y por lo tanto depende de su colaboración. Hay estudios que han demostrado relación entre el recuento de medicación sobrante y resultados clínicos (Bangsberg et al 2000; Descamps et al. 2000), pero otros no (Ferradini et al. 2006).

Es un método barato y fácil, permite una medida cuantitativa y es objetivo, pero requiere tiempo y personal, y puede ser manipulado por el paciente. Sobreestima la adherencia, aun así, muchas veces se ha utilizado como patrón de oro.

Existen otras variantes, por ejemplo, el recuento de medicación sobrante sin aviso previo y en el domicilio del paciente, que se ha realizado en algunos estudios americanos con el fin de minimizar el riesgo de manipulación del paciente (Moss et al. 2004). Otra variante sería el recuento de medicación por parte del paciente y su posterior notificación, que evidentemente también puede ser manipulado, al igual que otros métodos de medida de adherencia basados en la información facilitada por el paciente.

Resumen de recuento de medicación sobrante

- No detecta motivos del incumplimiento.

- Mide la adherencia cuantitativa (el número de dosis omitidas) con mayor precisión que los cuestionarios.
- Es un método que se ha utilizado como gold estándar.
- Sensibilidad aceptable, especificidad baja. Mayor sensibilidad para detectar al no adherente que los cuestionarios.
- Sesgos de información: sesgo de recogida de datos, es necesaria la colaboración del paciente.

Registros de dispensación de Farmacia (RDF)

En general, los diferentes tipos de registros han sido ampliamente utilizados para medir la adherencia, especialmente por las aseguradoras americanas. Concretamente se han utilizado los registros de prescripción, los de dispensación y más recientemente incluso los registros de administración.

El dato obtenido por los registros de dispensación de farmacia, resulta un método indirecto que supone que un paciente no toma la medicación que no le es dispensada y que toma de forma adecuada aquella que se le dispensa. Se ha visto una buena correlación con los resultados virológicos y aceptable especificidad y sensibilidad (Grossberg et al. 2004). Exige que la dispensación se realice de forma centralizada, por un único dispensador o disponer de toda la información sobre las dispensaciones.

El RDF es un método factible en países donde los fármacos antirretrovirales son dispensados de forma centralizada en las farmacias de los hospitales. Es relativamente económico y permite establecer registros de forma rutinaria e informatizada con un seguimiento longitudinal de los pacientes, habiéndose demostrado una buena correlación entre la adherencia medida por este método y la evolución virológica de los pacientes (Steiner et al. 1997; Gross et al. 2006; Hong et al. 2013; Fairley et al. 2005).

Con los registros de dispensación se calcula la “Tasa de posesión de la medicación” (TPM) o “*Medication possession rate*” (MPR), utilizando las fechas de dispensación. Se incluyen las unidades dispensadas desde la primera fecha estudiada hasta la última dispensación tal y como se indica en la fórmula siguiente:

$\% \text{ TPM} = \frac{\text{n}^\circ \text{ unidades totales dispensadas}}{\text{n}^\circ \text{ unidades totales teóricas}} \times 100$
prescritas en ese intervalo de tiempo *100

Se recomienda estudiar como mínimo, periodos de 3 meses en fases iniciales del tratamiento y de 6 meses en fases más avanzadas (McMahon et al. 2011).

Sus principales limitaciones son que la dispensación de la medicación no es sinónimo de cumplimiento correcto, de hecho, la tendencia a acumular la medicación sobreestima la adherencia con este método y, por otra parte, que la movilidad de los pacientes y el compartir medicación con sus allegados puede inducir sesgos en la valoración, infra o sobreestimando la adherencia.

El estudio de de Boer et al. 2010, es muy interesante porque evidencia la necesidad de considerar la medicación sobrante del paciente en el cálculo de adherencia por RDF. El estudio se realizó en 201 pacientes de Amsterdam y se calculó la adherencia en los 90 días previos a la determinación de la carga viral. Se calculó la adherencia por los RDF y se consideró la medicación sobrante y la información sobre la prescripción. El porcentaje de pacientes que se clasificó incorrectamente como no adherente (considerando un umbral de adherencia del 95%), fue del 2% cuando se consideraba la medicación sobrante y del 24% cuando no. También se constata que considerar o no la información sobre la prescripción en este estudio no supuso un cálculo erróneo de la adherencia.

En este mismo estudio, no se detectaron diferencias al usar la adherencia media de todo el tratamiento o la adherencia a un único fármaco (un fármaco clave o el fármaco con menor adherencia) en la predicción de la carga viral.

Resumen registros de dispensación de farmacia

- No detecta motivos del incumplimiento.
- No detecta adherencia cualitativa: adherencia al horario, patrones de adherencia.
- Mide la adherencia cuantitativa (el número de dosis omitidas) con mayor precisión que los cuestionarios.

- Periodo de tiempo de monitorización 3 meses en los inicios de tratamiento y 6 meses en la continuación de tratamiento.
- Sensibilidad aceptable, especificidad baja.
- Sesgos de información: paciente comparte medicación, suspensión del tratamiento, dispensación no centralizada.

Cuestionarios o la adherencia autorreferida por el paciente.

La adherencia se valora según la respuesta del paciente a unas preguntas previamente definidas, que varían desde una única pregunta abierta (ejemplo, ¿cuántas dosis ha olvidado en los últimos 7 días?), hasta un conjunto de preguntas estandarizadas, abiertas y cerradas, que es más complejo de aplicar. Se pueden realizar vía telefónica, en entrevistas personales o incluso a través de cuestionarios autoadministrados. Son métodos sencillos, que requieren pocos recursos, asequible y adaptable a las características de cada centro. Aparte de preguntas relacionadas con el número de tomas olvidadas, que intentan cuantificar el grado de adherencia, existen otras que intentan valorar la calidad de la toma (adherencia al horario, relación con comidas, motivos de no adherencia, etc). En función de lo que quieran valorar se pueden clasificar en: tipo Morisky- Green (la adherencia es una variable dicotómica), tipo dosis omitidas (cuantifican la adherencia) y mixtos, es decir, miden la adherencia de forma cuantitativa y cualitativa (Ortega et al. 2004).

Las principales limitaciones son la subjetividad, su baja sensibilidad, una especificidad aceptable y que solo mide la adherencia en un período de tiempo corto (4 últimos días, 7 últimos días, 30 días), diferente en función del cuestionario (Berg et al. 2006). Por otra parte, depende de la memoria humana y la capacidad para recordar disminuye con el tiempo, de modo que si la pregunta es concreta, por ejemplo, las dosis tomadas, debemos preguntar sobre un periodo de tiempo corto, la semana anterior o menos. Si la pregunta es una medida global de la adherencia, el período de tiempo puede ser mayor, como máximo un mes.

Es uno de los métodos más ampliamente utilizado, pero existe una amplia variedad de cuestionarios que presentan una gran heterogenicidad, a pesar de ello, un meta-análisis

reciente (Nieuwkerk et al. 2005) demuestra una relación estadísticamente significativa con la carga viral plasmática. En general, presentan una asociación robusta con los resultados clínicos, especialmente con la carga viral y menos consistente con el nivel de CD4+ (Simoni et al. 2006).

Entre los cuestionarios validados en población española, cabe destacar el cuestionario SMAQ (*Simplified medication adherence questionnaire*), validado en pacientes con IP no potenciado (Knobel et al. 2002) y el cuestionario SERAD (Self-reported adherence), que permite una valoración cuantitativa y cualitativa de la adherencia (Muñoz-Moreno et al. 2007). Otro cuestionario validado en paciente VIH es el ACTG (*AIDS Clinical Trials Group*), ampliamente utilizado en EEUU (Chesney et al. 2000); incluso la escala analógica visual (Walsh et al. 2002) se ha utilizado con este fin.

Resumen Cuestionarios

- Sesgo de memoria: Se resuelve utilizando un período de tiempo reciente y corto. Preguntas concretas y de información más precisa referida a unos pocos días previos y preguntas más generales con información menos específica referida a un periodo de tiempo mayor.
- Sesgo de respuesta, sesgo de empatía: pacientes tienden a responder de forma conveniente.
- Sesgos de comprensión de las preguntas.
- Cuestionarios que utilizan un periodo de tiempo menor de 7 días no pueden calcular de forma fiable la adherencia cuantitativa.
- No detecta el incumplimiento no intencionado.
- Difícilmente discrimina diferencias pequeñas de no adherencia. Medida del número de dosis omitidas poco precisa.
- Sensibilidad baja, buena especificidad.

Selección del método y combinaciones de métodos

En líneas generales, los cuestionarios, los recuentos de medicación y los registros de dispensación de farmacia, proporcionan valores sobrestimados de adherencia; mientras que los sistemas electrónicos tipo MEMS proporcionan valores infraestimados. El problema derivado de la sobreestimación es que no se identifica a muchos pacientes no adherentes, perdiéndose así la oportunidad de intervenir sobre su conducta.

Debido a las limitaciones que presentan cada uno de los métodos, se recomienda combinar varios de ellos para obtener información con la mayor exactitud posible (Codina et al. 2002, Llabre et al. 2006). Según las Recomendaciones de Adherencia 2008, se considera aceptable la asociación de un cuestionario validado y el registro de dispensación, obtenidos con una frecuencia trimestral. Y en un contexto de estudio clínico que pueda incluso incluir intervenciones para la mejora de la adherencia, se han utilizado al menos uno de los métodos considerados más objetivos: sistema MEMS, determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos o recuento de medicación sobrante. De la misma manera, las Recomendaciones de la IAPAC (Amico et al. 2013), recomiendan los cuestionarios y los RDF de forma rutinaria; y no así las concentraciones de fármaco, el recuento de medicamento sobrante y los MEMS.

En el año 2004 se realizó una encuesta para conocer la situación de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España (Ibarra et al. 2010). De los 68 hospitales que contestaron la encuesta solo el 81% monitorizaba la adherencia, pero solo la mitad de forma sistemática y con una frecuencia mensual o trimestral. El método más utilizado fue el registro de dispensación, habitualmente como método único, pero un 23-29% combinaban varios métodos, tal y como se confirma en un estudio posterior de Morillo et al 2014.

A la hora de seleccionar un método, hay que tener en cuenta el objetivo que buscamos. Si queremos medir la adherencia longitudinal es necesario disponer de métodos de medida que nos midan la adherencia en un intervalo de tiempo amplio, por ejemplo, los registros de dispensación de farmacia y los dispositivos electrónicos tipo MEMS. Si queremos una medida puntual de adherencia, por ejemplo, lo que ha ocurrido el mes previo, como puede ser en un inicio o cambio de tratamiento, nos será de mayor utilidad un cuestionario. Si por el contrario queremos conocer características de la no adheren-

cia, necesitaremos cuestionarios con preguntas cualitativas, que evalúen el tipo de olvido, relacionado o no con los fines de semana, la tolerancia, los olvidos puntuales o número de días sin tomar la medicación, etc.

En esta misma línea, Pearson et al. 2007, hacen una reflexión sobre el método de medida a utilizar. De forma que recomiendan la medida de adherencia continua, frente a la categórica, porque presenta un mayor poder estadístico y ha demostrado explicar la mayoría de la varianza en la carga viral plasmática. También se prefiere una adherencia promedio de múltiples medidas frente a una medida única de la adherencia; y también la combinación de la adherencia obtenida por varios métodos explica mejor la varianza de la carga viral que el dato obtenido con un solo método.

1.3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA

A pesar de que muchos estudios han demostrado la relación entre la adherencia y el éxito del tratamiento, la falta de adherencia sigue siendo uno de los motivos más importantes en el fracaso virológico (FV). La adherencia se ve afectada por múltiples factores entre los que destacan los efectos adversos, la complejidad del tratamiento, el consumo activo de drogas y/o alcohol, así como la existencia de enfermedad mental.

1.3.1. Adherencia longitudinal al tratamiento

Es evidente que el TAR exige un nivel de compromiso alto por parte del paciente para asegurar su eficacia. Pero no es suficiente con alcanzar una buena adherencia, es esencial mantenerla en el tiempo.

La mayoría de los estudios longitudinales de adherencia al TAR indican que la adherencia a largo plazo es difícil para la mayoría de los pacientes, incluso en pacientes con adherencias iniciales del 100% (Kleeberger et al. 2004). En el estudio de Murphy et al.

2005, en 231 adolescentes, el porcentaje medio de adherencia fue del 69%. Pero en relación a la adherencia longitudinal calculada solo en 65 pacientes inicialmente adherentes, se vio que el tiempo medio para la pérdida de la adherencia era de 12 meses (IC_{95%}, 9- 15) y que los factores relacionados con dicha pérdida fueron la edad y la depresión. En esta línea, en el estudio de Lima et al. 2009, citado anteriormente, la adherencia disminuye con el tiempo, del 79% (IC_{95%}: 77- 81%) a los 6 meses de iniciar el tratamiento, a un 72% (IC_{95%}: 68- 76%) en el periodo de 24- 30 meses.

En relación al patrón individual de adherencia, en un estudio el 61% de los pacientes se mantiene 100% adherentes durante 24 semanas de seguimiento, un tercio comunica no adherencia en alguna visita de seguimiento y los casos de no adherencia mantenida son mínimos (Schonnesson et al. 2006).

Gardner et al. 2006, sugieren que la disminución de adherencia es frecuente y tiene un impacto significativo en la durabilidad del TAR, de forma que una baja adherencia está fuertemente asociada a la menor duración del tratamiento.

Algunos estudios en cambio indican que la adherencia longitudinal se mantiene o mejora con el tiempo, pero que son necesarias intervenciones para mantener la adherencia longitudinal, porque es frecuente que los pacientes experimenten algún período de baja adherencia (Ibarra et al. 2010, Cambiano et al. 2010).

El estudio de Liu et al. 2006, no solo tiene en cuenta el nivel de adherencia, también considera el intervalo de administración óptimo para alcanzar una supresión viral mantenida. En concreto concluyen que una variación excesiva respecto a la hora de la toma se asoció a una disminución en la carga viral plasmática.

1.3.2. Factores relacionados con la Falta de Adherencia

Hay distintas clasificaciones para ordenar los factores relacionados con la no adherencia. Mehta et al. 1997, los clasifican en tres grupos: factores relacionados con el paciente, factores relacionados con el tratamiento y finalmente, los relacionados con el equipo asistencial y sistema sanitario.

A. Factores relacionados con el paciente

- Factores sociodemográficos: edad, género, raza, nivel cultural, situación económica, domicilio, apoyo familiar, etc.
- Factores psicológicos: ansiedad, depresión, estrés.
- Adicción activa a drogas y/o alcohol.
- Actitudes y creencias de los pacientes.
- Factores relacionados con la enfermedad: asintomática o sintomática, aceptación de la enfermedad, expectativas del paciente.

En la cohorte APROCO-COPILOTE (Protopopescu et al. 2007) de 10 años de seguimiento, los factores asociados a la no adherencia fueron el ser joven, los síntomas depresivos, los efectos adversos, el consumo diario de alcohol, la falta de apoyo de su pareja y el diagnóstico de VIH de más de 6 meses al introducirse en la cohorte.

El meta-análisis de DiMatteo et al. 2007, intenta responder a la pregunta de si los pacientes con peor salud son más adherentes que los más saludables. La respuesta es sí, pero solo cuando la gravedad del cuadro es baja. Mientras que en enfermedades más graves, como el VIH y el cáncer, los pacientes con peor salud tienen mayor riesgo de incumplimiento. En la revisión de Atkinson et al. 2009, el paciente con una carga viral basal alta y con una inmunodepresión severa al inicio, también tiene una mayor probabilidad de no adherencia a sus tratamientos futuros. Considera como predictores de no adherencia el consumo de drogas y alcohol; la depresión y también los síntomas psicológicos. En cambio, la actitud optimista del paciente, los beneficios del tratamiento per-

cibidos por el paciente, la eficacia y el participar en la toma de decisiones, son predictores de buena adherencia.

La relación existente entre el consumo de alcohol y la falta adherencia se intenta explicar en el meta-análisis de Hendershot et al. 2009, que incluye 40 estudios. Concluyen que los pacientes que consumen alcohol tienen una probabilidad de ser adherentes del 50- 60% respecto de los abstemios o los que consumen poco alcohol, es decir una OR de 0,548 (IC_{95%}: 0,49 a 0,61). El tamaño del efecto es algo mayor en los estudios que consideran el consumo de alcohol de riesgo o desórdenes relacionados con el uso del alcohol, frente a los que consideran el uso de alcohol en global. Además, la evidencia disponible sugiere que, la cantidad de alcohol es un factor predictor de no adherencia más importante que la frecuencia de consumo de alcohol.

En resumen, los factores más claramente relacionados con la no adherencia son la edad más joven (Herrmann et al. 2008), la adicción activa a drogas (Malta et al. 2009) y el alcohol (Samet et al.2004), así como la enfermedad psiquiátrica y la depresión (Villes et al. 2007; Lima et al. 2007; Martin-Sanchez et al. 2002). Pacientes con nivel cultural bajo y problemas cognitivos en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), también se han relacionado con mayor riesgo de no adherencia (Waldrop- Valverde et al 2008).

Un meta-análisis más reciente, que recoge 207 estudios, considera la autoeficacia de la adherencia, el uso actual de drogas, las preocupaciones sobre el tratamiento, las creencias sobre la necesidad o utilidad de los antirretrovirales, la satisfacción o confianza en el proveedor de salud, los síntomas depresivos, el estigma, y el soporte social, como los predictores más fuertemente asociados con la adherencia (Langebeek et al. 2014). Por lo tanto, estos factores han de tenerse en cuenta y se ha de intervenir sobre ellos para asegurar una buena adherencia.

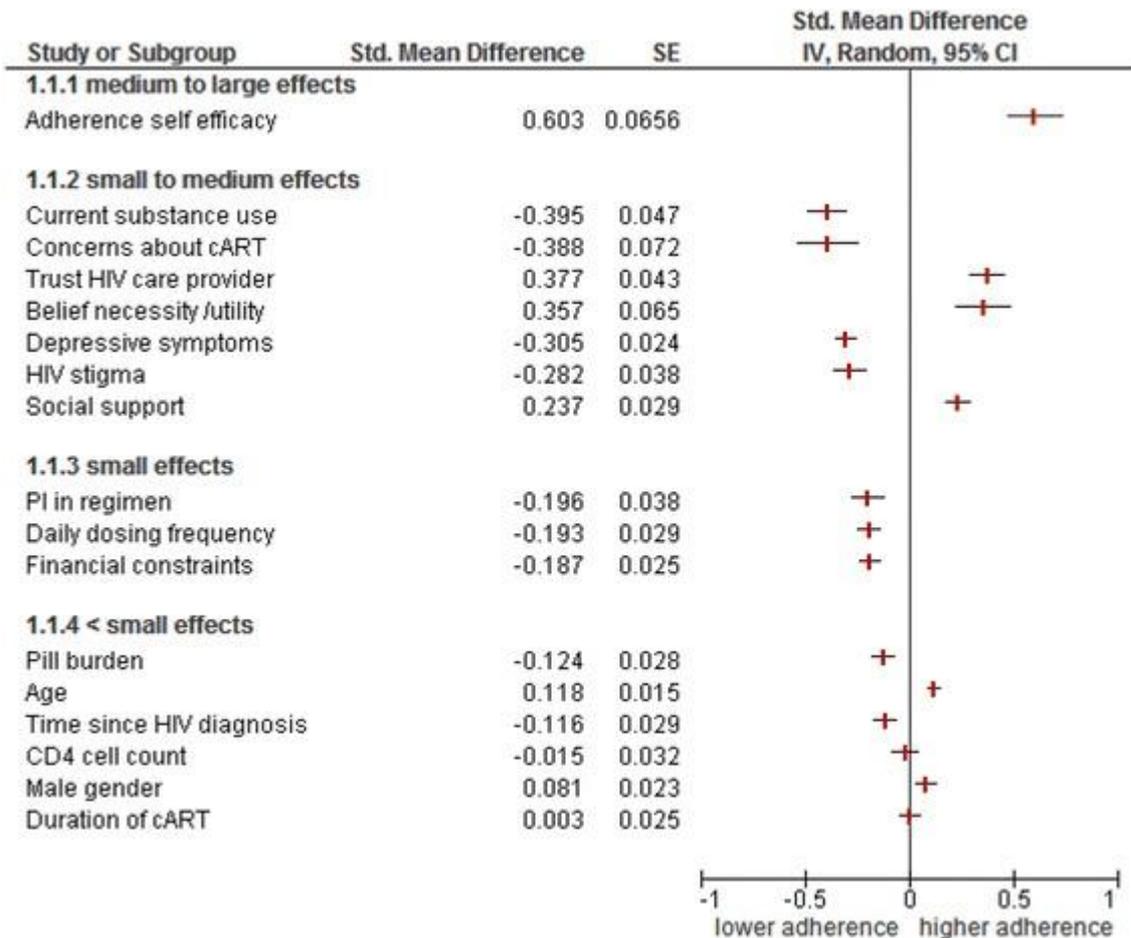


Figura 3. Predictores asociados a la adherencia al tratamiento antirretroviral según Langebeek et al. 2014.

B. Factores relacionados con el tratamiento

A medida que aumenta la complejidad del tratamiento es de suponer que disminuya la adherencia, o por lo menos, se aumenta la dificultad para cumplir el tratamiento correctamente. Un meta-análisis de Parienti et al. 2009, donde se analizaron 11 ensayos clínicos comparativos de tratamientos en esquemas q.d. (una vez al día) frente a b.i.d. (dos veces al día), se vio que había una adherencia significativamente mayor en el grupo q.d., pero en cambio la diferencia en respuesta virológica no fue significativa. Lo que confirmaron en un meta-análisis posterior con más estudios (Nachega et al. 2014).

La revisión de Atkinson et al. 2009, concluye que el número de comprimidos al día, mayor o menor de 10, influye negativamente en la adherencia; y en menor medida el número de tomas al día.

Según el meta-análisis de Langebeek et al 2014, un efecto menor pero significativo tendrían: la prescripción de regímenes que contengan IP, la frecuencia de administración, el número de comprimidos diarios y los problemas económicos. Estos hallazgos sugieren que la simplificación de los regímenes terapéuticos podría tener un efecto favorable en la adherencia.

Los tratamientos actuales han conseguido reducir enormemente el grado de complejidad, no solamente en cuanto al número de unidades día, también en relación con el número de tomas diarias y a las restricciones alimentarias. Actualmente, la complejidad del tratamiento está más relacionada con tratamientos concomitantes como los de la hepatitis C, tuberculosis, quimioterapia, etc. y que debemos tener en cuenta como barrera que dificulta la adherencia. En esta línea, el estudio de Cantudo-Cuenca et al. 2014, concluye que la polifarmacia es un predictor de no adherencia.

La tolerancia y los efectos adversos del tratamiento son factores importantísimos que pueden influir sobre la adherencia. Diferentes estudios (Martin et al. 2007; Duran et al. 2001; Cooper et al. 2009), han demostrado la existencia de relación entre el número de síntomas relacionados con el tratamiento y una peor adherencia. Más aún, muestran que los pacientes pueden modificar o interrumpir el TAR para minimizar estas reacciones adversas y aumentar su calidad de vida.

En el estudio realizado por Heath et al. 2002, un 11% de los pacientes refirió incumplimiento debido a los síntomas provocados por el TAR. Los pacientes que presentaron como mínimo un síntoma grave, mostraron un riesgo de no cumplir el tratamiento dos veces superior. Otro estudio llega a la misma conclusión, los pacientes con un cumplimiento terapéutico inferior al 90% refirieron un mayor número de reacciones adversas y de mayor gravedad (Johnson et al. 2005).

En cambio, los pacientes sin reacciones adversas mostraban una probabilidad 12,8 veces superior de presentar un cumplimiento terapéutico del 95% o superior cuando se compararon con los pacientes con reacciones adversas (Ickovics et al. 2002). En el estudio

AdiCONA los pacientes con adherencias subóptimas al tratamiento antirretroviral refirieron una media de síntomas generales y reacciones adversas significativamente superior a la de los pacientes cumplidores (Ammassari et al. 2001). En los estudios APROCO (Protopopescu et al. 2007), se demostró que los pacientes que presentaban un mayor número de síntomas durante el primer mes tenían una menor adherencia al tratamiento, y que aunque inicialmente presentaran una buena adherencia, la percepción de lipodistrofia por parte del paciente se asociaba a una pérdida significativa de la adherencia a largo plazo (Duran et al. 2001).

Según el estudio de Cooper et al. 2009, los pacientes que experimentaron mejoría en los síntomas durante los primeros 6 meses de tratamiento, ya fueran debidos al VIH o al TAR, presentaron mejor adherencia. Concluyen que los pacientes que experimentan síntomas persistentes después del inicio del TAR pueden dudar de la necesidad de éste y responder con una baja adherencia.

En resumen, la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral es frecuente en los pacientes que presentan reacciones adversas y está más relacionada con el modo en que perciben los síntomas que con la estricta importancia clínica de éstas. Por otra parte, la mala tolerancia o la aparición de efectos adversos provoca en gran medida la discontinuación del tratamiento. Por todo ello en el seguimiento del paciente VIH es esencial realizar una adecuada monitorización e identificación de los síntomas y efectos adversos para poder intervenir o mejorar el manejo de los mismos (Schiller et al.2004; Morillo et al. 2010).

C. Factores relacionados con el sistema sanitario y equipo asistencial

Es importante establecer una relación fluida con el paciente, teniendo en cuenta la accesibilidad y flexibilidad en la relación, porque sin duda van a influir positivamente en la adherencia.

La captación en el sistema sanitario o inicio del cuidado medico, definido como una visita al médico prescriptor de antirretrovirales después del diagnóstico, se ha asociado a un aumento en la supervivencia (Tripathi et al. 2011).

En el seguimiento de los pacientes es frecuente el abandono o interrupción del tratamiento del paciente, que se ha de prevenir para evitar los problemas negativos de salud. En este contexto, se debe vigilar la inasistencia a las consultas médicas y a la recogida de medicación e intentar intervenir para evitarlo, tal y como reflejan las recomendaciones del IAPAC (Amiko et al. 2013). Un buen seguimiento médico está asociado a mejores resultados clínicos individuales y puede reducir la carga viral de la comunidad, e incidir en la prevención secundaria (Mugavero et al. 2010).

1.3.3. Preferencias y satisfacción del paciente con el tratamiento anti-rretroviral

Las unidades de medida tradicionalmente utilizadas en la asistencia sanitaria han sido la eficacia o efectividad clínica y la seguridad. Actualmente están cobrando mayor protagonismo variables de resultado basadas en la opinión o percepción del paciente, como son la calidad de vida relacionada con la salud y la satisfacción del paciente. Variables especialmente importantes en enfermedades crónicas como es el caso de la infección por VIH. Tradicionalmente se ha medido la satisfacción de los pacientes en relación con la asistencia sanitaria, pero sabemos muy poco sobre su grado de satisfacción con el tratamiento.

La relación entre adherencia, satisfacción y preferencias con el TAR no está completamente definida, aunque son variables necesariamente interdependientes. Diversos estudios muestran que un mayor grado de satisfacción con el tratamiento se correlaciona con una mejor adherencia, siendo más adherentes aquellos que están más satisfechos con su tratamiento.

Por otra parte, es interesante conocer las preferencias del paciente, que serán de gran utilidad en la comparación de distintos tratamientos de eficacia similar y que puede ayudar en la toma de decisiones (Ibarra et al. 2005). Varios estudios han intentado conocer la opinión y preferencias del paciente en relación al TAR, utilizando cuestionarios no validados diseñados *ad-hoc* y con diferentes objetivos que hacen difícil la interpretación y sobre todo la extrapolación de los resultados. En líneas generales podemos ex-

traer de los estudios de preferencias que el paciente está más satisfecho con la eficacia del tratamiento o el control de la enfermedad, después con la seguridad o tolerancia del tratamiento y finalmente con la conveniencia o menor complejidad del tratamiento. A la hora de elegir entre dos regímenes de potencia similar, el paciente prefiere pautas de tratamiento más cómodas, así, prefiere los regímenes q.d. frente a los b.i.d. Los pacientes consideran que los regímenes q.d. se adaptan mejor a su estilo de vida y que influyen favorablemente en su calidad de vida, facilitando una buena adherencia. Pero si han de elegir entre comodidad en el tratamiento frente a potencia o durabilidad, lógicamente se decanta por lo segundo⁸⁹.

En cuanto a la medida de la satisfacción con el TAR, existen tres cuestionarios validados, dos de ellos realizados en población española, el CESTA (Condes et al. 2005) y la escala ESTAR del estudio ARPAS (Ventura et al. 2007 Arpas I) y el cuestionario HIVSTQ (Woodcock et al. 2001), basado en el cuestionario de satisfacción DTSQ de diabetes. En general son cuestionarios de 8 a 10 preguntas que se contestan siguiendo una escala de respuesta Likert (desde muy satisfecho hasta muy insatisfecho) y que tienen en cuenta aspectos del tratamiento como son la eficacia, tolerancia, complejidad y flexibilidad del tratamiento. Como conclusión, el paciente VIH está bastante o muy satisfecho con su tratamiento. Los pacientes muestran una satisfacción alta con el tratamiento en general, especialmente con aspectos como son la eficacia (control de la enfermedad, salud general), pero también con aspectos como la flexibilidad, comodidad y adaptación del tratamiento al estilo de vida.

En el estudio ARPAS (Ventura et al. 2007 ArpasI) se intentó relacionar el grado de satisfacción por la escala ESTAR con la adherencia medida por los registros de dispensación de farmacia. El grado de satisfacción al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de pacientes adherentes, así como en el grupo de pacientes con tratamiento q.d.

Estos cuestionarios resultan válidos también para detectar diferencias de satisfacción entre distintos tratamientos y variaciones de satisfacción en el tiempo; y para definir el aspecto del tratamiento que influye en la satisfacción (eficacia clínica, efectos adversos o tolerancia y satisfacción con la conveniencia o adaptación al estilo de vida).

Hasta el momento se han realizado pocos estudios de satisfacción con el TAR, aunque se están empezando a utilizar a nivel de ensayos clínicos; pero su aplicabilidad o utilidad en la rutina diaria está aún por definir.

Tabla 2. Estudios de satisfacción con el tratamiento antirretroviral

HIVSTQ	CESTA	ESTAR (ARPAS)
N=150, USA y Canadá	N= 304	N= 234
10 items, Likert	8 items Likert, 1 importancia de características en el tto	10 items, Likert
Validación	Valida 8 items Likert, 1 importancia de características	Validación
Adaptado de diabetes DTSQ	Cuestionario "ad hoc" expertos	Adaptado del HIVSTQ
Comparación entre 2 ttos de EC	Compara grupo simplificación	No comparación de ttos
No calculo de adherencia	Adherencia x Morisky- Green	Adherencia x SMAQ y registros
Satisfacción clínica y satisfacción estilo de vida (0-100): 44,85 TtoA; 42,9 Tto B	Satisfacción general (0-100) 63,6 visita basal y 65,5 a los 3	Satisfacción clínica y satisfacción estilo de vida (0-60): 48,5 (8,9)
Consistencia interna 0,82	Consistencia interna 0,82	0,84 Consistencia interna
Sensibilidad para diferenciar ttos		
A > CV, < satisfacción	A > Adherencia y CV indetectable, > satisfacción	A > Adherencia, > satisfacción

Tto: tratamiento; CV: Carga viral plasmática; DTSQ: Cuestionario de satisfacción al tratamiento en la diabetes; EC: ensayo clínico; HIVSTQ: HIV-Treatment-Satisfaction Questionnaire.

1.4. INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

Detectar y corregir los factores que pueden influir en la adherencia debería ser una actividad esencial en el seguimiento de estos pacientes con el fin de evitar la morbilidad farmacoterapéutica. El seguimiento y las intervenciones para mejorar la adherencia deben realizarse dentro de un equipo multidisciplinar (WHO 2003), para lo cual es necesario monitorizar y comunicar al clínico el dato de la adherencia y plantear intervenciones orientadas a mejorar la adherencia de forma individualizada.

Las intervenciones para la mejora de la adherencia deberían considerar varias fases:

- La **preparación** del paciente antes de iniciar el tratamiento (“*readiness*”), para valorar los factores de riesgo de adherencia del paciente;
- El **inicio** del tratamiento, donde es necesario una intervención intensa y un seguimiento estrecho.
- una fase de monitorización o **seguimiento**, para asegurar el mantenimiento de la adherencia a largo plazo.

Una revisión de la Cochrane sobre intervenciones para aumentar la adherencia al tratamiento, que incluye 36 estudios en pacientes VIH, concluye que solo en limitadas ocasiones los estudios demuestran una mejoría tanto en la adherencia como en los resultados clínicos (Nieuwlaat et al. 2014). Generalmente, las estrategias utilizadas son complejas y no muy efectivas, es por ello que es difícil determinar el beneficio neto de la intervención. Entre las estrategias que se pueden plantear podemos citar las siguientes.

4.1. Estrategias educativas y de “*counseling*”

Las estrategias educativas van orientadas a facilitar al paciente la información necesaria para un uso adecuado de los medicamentos. Son esenciales en los inicios y cambios de tratamiento; igualmente se han de resolver todas las dudas relacionadas con su medicamento que surjan durante el tratamiento, para ello es necesario disponer de programas de soporte (Knobel et al. 1999; Goujard et al.2003).

El paciente tiene que conocer la siguiente información sobre su tratamiento:

- cómo tomar la medicación: número de unidades, frecuencia de administración, restricciones alimentarias, etc.
- cómo almacenar la medicación, especialmente en los medicamentos que requieran refrigeración.
- los objetivos del tratamiento: indetectabilidad de la carga viral plasmática, aumento de linfocitos CD4+ a niveles superiores a 500, etc.
- efectos adversos frecuentes y su manejo para minimizarlos (ejemplo, dosis nocturna del efavirenz para minimizar la toxicidad neurológica, escalonado de dosis de nevirapina al inicio, etc).
- importancia de las interacciones de relevancia clínica y comunicación al médico en caso de prescripción de fármacos por otros facultativos (ej. omeprazol y atazanavir).
- importancia de la adherencia y repercusiones de la no adherencia (resistencias, infecciones oportunistas, etc.).

4.2. Estrategias sobre el paciente

Se trataría de reforzar la participación del paciente en la toma de decisiones, para ello necesitamos un paciente activo y empoderado. Todas las estrategias de empoderamiento del paciente contribuirán a ello.

4.3. Estrategias en el tratamiento

El objetivo es seleccionar el tratamiento que mejor se adapte al paciente, sobretodo a nivel de tolerancia y conveniencia; y con ello facilitar el cumplimiento. Como se ha comentado anteriormente la tolerabilidad se ha de tener muy en cuenta para asegurar el éxito en un tratamiento crónico.

La simplificación del tratamiento antirretroviral, supone el cambio a un tratamiento menos complejo; reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o carga

posológica, la frecuencia de administración (el número de tomas) y las restricciones alimentarias. Todo ello es posible gracias a los avances producidos en los últimos años en la terapia antirretroviral que nos permiten disponer de tratamientos más sencillos y de alta potencia.

En este apartado estaría las recomendaciones de pautas q.d., las combinaciones a dosis-fijas, cambios de comprimidos a formulaciones líquidas para facilitar la deglución y la simplificación que pretende disminuir la complejidad del TAR (Knobel et al. 2004, Parienti et al. 2009).

4.4. Estrategias de intervención

Entre ellas, las estrategias de intervención individualizada, basadas en estrategias psicoeducativas y de asesoramiento personal, adaptando el esquema terapéutico a los hábitos de vida del paciente, han demostrado su eficacia para incrementar la adherencia al tratamiento.

La “estrategia de tipo motivacional”, intenta identificar las causas de no adherencia e intervenir sobre ellas para corregirlas (Parsons et al. 2007).

La “estrategia de refuerzo”, intenta reforzar o premiar las conductas positivas, por ejemplo, dispensando durante periodos mayores a los adherentes (Safren et al. 2003). Otras estrategias ampliamente utilizadas han sido los recordatorios: alarmas, agendas, llamadas telefónicas recordatorias, etc. Estudios más recientes utilizan los avances en la tecnología como nuevas fórmulas de intervención, por ejemplo, la utilización de móviles y aplicaciones para enviar recordatorios que ayuden en la adherencia (Pop-Eleches et al. 2011).

En determinadas situaciones, por ejemplo, en prisiones, se han diseñado estrategias de supervisión del tratamiento, es la llamada terapia directamente observada (TDO); pero que resulta poco viable en situaciones donde el paciente hace una vida normal, trabaja, cuida de sus hijos, etc.

4.5 Estrategias basadas en las nuevas tecnologías

Los estudios que utilizan nuevas tecnologías, principalmente a través de recordatorios o alarmas electrónicas presentan una evidencia inconsistente en la mejora de la adherencia y resultados clínicos, aun así, son herramientas de ayuda y útiles para facilitar la toma de medicación (Mistry et al. 2015, Hall et al. 2015, de Jongh et al. 2012).

En la tabla 3 (anexo 1) se presentan una serie de estudios de intervenciones de adherencia frente a un grupo control, sobretodo frente a cuidado habitual o estándar.

El meta-análisis de Ford et al. 2009, de 12 ensayos clínicos, que comparaba la terapia directamente observada frente al tratamiento auto-administrado, no demostró beneficio de la TDO sobre la supresión virológica. En el análisis de sensibilidad se observó un beneficio marginal en el grupo de pacientes de riesgo alto de incumplimiento en ensayos de duración corta, inferior a 6 meses. En cambio, un meta-análisis más reciente de Hart et al. 2010, demuestra que con la TDO es más probable alcanzar carga viral indetectable, un mayor aumento de CD4+ y una adherencia superior al 95%; pero esta eficacia no se mantiene cuando el análisis se restringe únicamente a ensayos clínicos aleatorizados, al igual que ocurre en el análisis de Ford.

El meta-análisis de Amico et al. 2006, que revisa 24 intervenciones publicadas antes del 2004 y el de Simoni et al. 2006, que seleccionó solo 19 ensayos clínicos aleatorizados, concluyen que los programas de intervención tienen un impacto en la mejora de la adherencia, que más difícilmente se traduce en mejora de los parámetros clínicos. Pero a su vez, presentan una serie de limitaciones como son, la corta duración de la intervención; el tipo de intervención heterogéneo y no claramente definido; el número reducido de pacientes en cada rama; el método utilizado para medir la adherencia que no siempre está validado; y el hecho de que no hayan demostrado una mejora importante en los parámetros clínicos. Otra de las limitaciones es la corta duración de las intervenciones, que tienden a realizarse en los inicios y cambios de tratamiento, pero que no tienen continuidad en el tiempo.

Una revisión más reciente considera los estudios de intervención realizados hasta el 2009 (Simoni et al. 2010), con los siguientes tipos de intervención: *counseling* individualizado liderado por enfermeras, grupos de pares y soporte de pares individualizado,

sesiones en grupo, intervenciones basadas en llamadas telefónicas, mensajes o recordatorios de texto por dispositivos electrónicos. La mayoría muestran un impacto en la adherencia pequeño y transitorio y no asociado a ningún tipo de intervención en concreto, reforzando la idea de un enfoque multidisciplinar y una intervención individualizada al paciente.

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

La adherencia al tratamiento a largo plazo es difícil de mantener, por ello la aplicación de “Programas de soporte y de intervención” puede mantener y mejorar la adherencia de una cohorte de pacientes en tratamiento antirretroviral evitando la pérdida de adherencia longitudinal o en el tiempo.

Objetivos:

Objetivo principal: evaluar la evolución de la adherencia al tratamiento en una cohorte de pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral en el Hospital Galdakao- Usansolo durante el período 2000 al 2013.

Objetivos secundarios:

1. Describir las actividades del Programa continuado de mejora de la adherencia al tratamiento antirretroviral en el período 2000- 2013. Especialmente los resultados del programa de intervención “acciones para mejorar la adherencia” (AMA), en un subgrupo de pacientes con adherencias subóptimas.
2. Relacionar la adherencia longitudinal al tratamiento con la respuesta clínica medida como carga viral plasmática y recuento de CD4+. Para ello se consideró la adherencia en las 48 semanas previas a la determinación plasmática, así como el histórico de adherencia de cada paciente (2000- 2010).
3. Determinar la correlación entre la adherencia calculada por los registros de dispensación de farmacia y el cuestionario SMAQ.
4. Analizar los factores asociados a la falta de adherencia. Se considerarán tanto los factores sociodemográficos, como el grado de satisfacción con el tratamiento, la ansiedad o depresión medida por el cuestionario HADS y el consumo activo de alcohol y/o drogas.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, de cohortes, longitudinal y unicéntrico.

3.2. Población y ámbito de estudio

El Hospital Galdakao-Usansolo es un hospital general terciario con 365 camas que dispone de todos los servicios médicos y quirúrgicos, excepto obstetricia, maternidad y pediatría. En 1998 se habilitó una consulta de farmacia para dispensar la medicación de dispensación hospitalaria a los pacientes de nuestra área sanitaria, entre ellos, los pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral. A partir del año 2000, se inicia la monitorización sistemática de la adherencia y una serie de actividades que irán encaminadas a mejorar y mantener la adherencia al tratamiento antirretroviral.

El período de estudio del presente proyecto fue el comprendido entre 2000 y 2013.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes diagnosticados de infección por VIH en tratamiento antirretroviral, que acudieron con regularidad a retirar medicación a la consulta de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo. Se seleccionaron aquellos pacientes para los que se disponía de datos históricos de adherencia.

En el año 2010, a los pacientes en tratamiento antirretroviral activo en ese momento, se les informó de la naturaleza y objetivos del estudio que se pretendía realizar acerca de los factores relacionadas con la falta de adherencia y la influencia de la adherencia en los resultados clínicos, y se les pidió su consentimiento, que se recogió por escrito. Este estudio fue aprobado por el Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Galdakao-Usansolo (CEIC), documento disponible en el anexo 2. En el anexo 3 se adjunta la hoja de información al paciente y el modelo de consentimiento informado que firmaron los pacientes antes del estudio. Las variables recogidas durante el estudio fueron registradas en una base de datos (anexo 4).

La información recogida para el estudio se obtuvo de la historia clínica del paciente, historia clínica en papel y a partir del año 2011 de la historia electrónica de Osakidetza (Aplicación Osabide Global). La información sobre los tratamientos y las dispensacio-

nes del paciente se recogieron en el programa informática AS400 y posteriormente, desde el año 2010, en la aplicación informática eOsabide.

3.3. Intervención para mejorar la adherencia: Acciones para mejorar la adherencia AMA

En enero del 2005, se seleccionaron los pacientes con una adherencia media según los registros de dispensación en el 2004, inferior al 90% y se asignaron aleatoriamente a un grupo de intervención o grupo control. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado frente a cuidado estándar o grupo control. El objetivo del estudio fue comprobar el impacto en la mejora de la adherencia y en los resultados clínicos del Programa AMA de 6 meses de duración, respecto al grupo control y evaluar si se mantenía la eficacia al año de seguimiento y a los 3 años de finalizar el programa.

El grupo control consistió en aplicar el seguimiento estándar que se ofrecía en ese momento, es decir, dar información en los inicios y cambios de tratamiento y ante las preguntas del paciente; monitorización de la adherencia y notificación al médico responsable.

El Programa de intervención AMA constaba de 6 sesiones, tres educativas o informativas y tres motivacionales tal y como se indica en la tabla 4.

Tabla 4. Programa AMA: descripción de la intervención educacional y motivacional por visitas.

VISITA 1	Intervención Educativa	Aplicar cuestionarios: SMAQ, satisfacción con el tratamiento ESTAR, cuestionario calidad de vida MOS- HIV
VISITA 2		Educación e información sobre el tratamiento y los objetivos a alcanzar. Conocimientos sobre patología: recuento de CD4+ y carga viral plasmática. Importancia de la adherencia y las consecuencias del incumplimiento, desarrollo de resistencias.
VISITA 3	Intervención Motivacional	Información escrita: utilización de folletos informativos, facilitación de tablas horarias, diarios. Pastilleros, diarios- calendario. Aplicar el <i>check- list</i> * para detectar errores en la toma de medicación y corregirlos (relación con las comidas, cumplimiento de los horarios, etc)
VISITA 4		
VISITA 5		Entrevista de motivación centrada en el paciente Algoritmo figura 4.
VISITA 6		

**Check list* de ayuda: Conocimientos del paciente: enfermedad VIH, CD4+; Actitud: creencias positivas y percepciones; Compromisos y auto-eficacia; Soporte familiar, social; Identificación y manejo de barreras asociadas a la no adherencia; Adaptación de la toma de medicación a sus actividades diarias; Apoyo familiar; Utilizar recordatorios o herramientas de ayuda.

El análisis aplicado fue el de intención de tratar, de forma que se analizaron todos los pacientes que tras la aleatorización cumplían los criterios de inclusión. Así, en los pacientes sin datos de adherencia tras la intervención, se consideró que no había mejora en la adherencia (diferencia igual a cero).

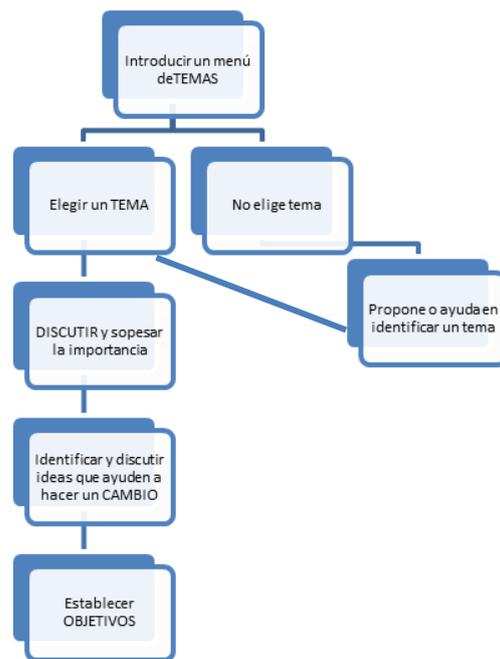


Figura 4. Algoritmo de la entrevista de motivación.

Se incluyeron aquellos pacientes con un nivel de adherencia subóptimo, inferior al 90% en el año 2004 y que dieron su consentimiento para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron la suspensión del tratamiento, el traslado a otro centro, la supervisión del tratamiento antirretroviral por otra persona, la participación del paciente en algún otro estudio y la incapacidad del paciente para acudir personalmente a por la medicación.

3.4. Valoración de la adherencia

El método de medida de adherencia utilizado en el Hospital Galdakao-Usansolo, es principalmente la información de los registros de dispensación de Farmacia, a partir del cual se calcula la “Tasa de Posesión de la Medicación” (TPM) o “*Medication Possession Rate*” (MPR), expresado en porcentaje (Grossberg et al. 2004, Gross et al. 2006). Conjuntamente, se utilizó el cuestionario SMAQ (Knobel et al. 2002), como método adicional siguiendo las recomendaciones de adherencia de la SEFH/ GESIDA/ PNS.

Considerando que la mayoría de estudios utilizan el umbral de adherencia del 95% como referencia, inicialmente se contempló como óptima una adherencia igual o superior al 95% de las tomas.

La adherencia se consideró como una variable cuantitativa continua para calcular la adherencia media anual y la adherencia longitudinal previa a la determinación del resultado clínico. Mientras que se analizó como una variable dicotómica (adherente o no adherente) para calcular el número de pacientes con adherencia óptima (mayor del 95%).

El cuestionario SMAQ (anexo 5) considera la adherencia como una variable dicotómica y clasifica al paciente como no adherente cuando cualquiera de las preguntas se responda en el sentido de no adherente, es decir, pregunta 1: si, pregunta 2: no, pregunta 3: si, pregunta 4: si, pregunta 5: C, D o E, pregunta 6: más de dos días. El cuestionario SMAQ estudia la adherencia en las cuatro semanas previas.

Asimismo, la pregunta 5, “En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?” se puede usar como semicuantitativa, para compararla con la adherencia por los registros de dispensación de farmacia.

Adherencia longitudinal previa a la determinación del resultado clínico (Carga viral plasmática, linfocitos CD4+).

- El intervalo de estudio de la adherencia fueron las 48 semanas previas al análisis de la carga viral y como mínimo 24 semanas previas.
- El cuestionario SMAQ (anexo 5) se aplicó en las fechas próximas al análisis de la carga viral y en el momento de la aplicación de los cuestionarios HADS y ESTAR (anexos 6 y 7).

Adherencia media anual

La dispensación de fármacos antirretrovirales en el Hospital Gadakao-Usansolo es mensual o bimensual y la adherencia media anual se mide por intervalos de 12 meses, coincidiendo con el año natural. Para la valoración de la adherencia anual en el estudio se consideraron solo los pacientes en tratamiento al menos durante 3 meses en ese año. Este dato fue el utilizado en el histórico de adherencia.

Clasificación de los pacientes según el Histórico de adherencia

Los pacientes se clasificaron según el “patrón individual de adherencia longitudinal o en el tiempo”. Para ello solo se analizaron los pacientes con datos de adherencia anual de un mínimo de 3 años. Serán:

- “**adherentes excelentes**” (AE), cuando la adherencia sea igual o superior al 95%;
- “**adherente consistente**” (AC), cuando sea igual o superior al 90%;
- “**no adherente consistente**” (NAC), cuando la adherencia sea inferior al 90%; y
- “**adherente intermitente o fluctuante**” (AI)” si presenta períodos de adherencia y no adherencia.

Se evaluaron los pacientes por **abandono** (≥ 6 meses sin acudir a consulta médica) durante su seguimiento, para relacionar la adherencia longitudinal con la respuesta clínica.

En resumen, para cada paciente tenemos datos de adherencia media anual medido por los RDF (%TPM) que constituyen el histórico de adherencia. Por otra parte, se midió la adherencia previa al resultado clínico también por los RDF (%TPM) y la adherencia según SMAQ.

3.5. Estudio de la influencia de la adherencia en los resultados clínicos

En el 2010, se realizó un estudio para determinar los factores que influían sobre la adherencia y el impacto de la adherencia sobre los resultados clínicos.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: paciente VIH+, mayor de 18 años y en tratamiento antirretroviral en el Hospital Galdakao- Usansolo, con un mínimo de tres dispensaciones del tratamiento para la valoración de la adherencia y en tratamiento al menos durante 24 semanas para la valoración de respuesta virológica; con datos de carga viral plasmática medida en el 2010 y con el consentimiento informado del paciente.

Como criterios de exclusión se contemplaron los siguientes: pacientes en suspensión de tratamiento o traslado a otro centro, pacientes fallecidos, los que abandonaron el tratamiento (≥ 6 meses sin acudir a consulta médica) o aquellos que no cumplían los criterios de inclusión o no firmaron el consentimiento.

La información recogida para el estudio provenía de la historia clínica del paciente, así como de la entrevista personal con él. En el momento de la entrevista y una vez recogido el consentimiento informado del paciente, se le pasaron los cuestionarios SMAQ, HADS y ESTAR. También se recogió la información de su tratamiento antirretroviral en ese momento y se registraron los datos en la base de datos diseñada al efecto.

Variables recogidas en el estudio

Variables socio-demográficas

Fecha de nacimiento; sexo; Origen/ raza; Edad al inicio cohorte; Nivel cultural; situación laboral; Apoyo familiar, información sobre residencia; Grupo de riesgo; año diagnóstico; presencia de hepatitis; otras comorbilidades.

Variables relativas al tratamiento

Se recogieron las siguientes variables: año inicio tratamiento; experiencia previa del tratamiento: *naive* o pretratado; tipo de tratamiento: IP, ITINN, ITIAN, etc.

Complejidad del tratamiento durante el 2009-2010: frecuencia de administración, restricciones alimentarias, número de comprimidos al día o carga posológica, tratamiento concomitante de hepatitis C, otros tratamientos, número de cambios de tratamiento durante el seguimiento de 48 semanas, etc.

La satisfacción de los pacientes con el tratamiento antirretroviral fue estimada con la escala **ESTAR** (Ventura et al. 2007 Arpas I, Ventura et al. 2007 Arpas II) de satisfacción con el tratamiento antirretroviral. Consta de 10 preguntas que se contestan en base a una escala Likert de 0 a 6 puntos; siendo 0 (nada satisfecho) y 6 (muy satisfecho). Presenta 2 subescalas o componentes principales; de satisfacción clínica general y de satisfacción con el estilo de vida. La subescala de satisfacción con el estilo de vida (cuestiones 4, 5, 6, 7, 8), incluye preguntas sobre las exigencias del TAR, la comodidad y la flexibilidad del TAR, la adaptación al estilo de vida y la satisfacción con los conocimientos sobre la infección VIH; mientras que la subescala de satisfacción clínica (cuestiones 1, 2, 3, 9, 10), analiza la eficacia, los efectos secundarios, la satisfacción

global y la satisfacción con continuar con el tratamiento y la posibilidad de recomendar el tratamiento a otro paciente (pregunta 9).

Variables psicológicas y psiquiátricas; así como las relacionadas con el consumo de drogas/ alcohol

- Escala **HADS** de depresión y ansiedad (Zigmond et al. 1983, Savard et al.1998). Es un cuestionario autoaplicado de 14 preguntas, integrado por dos subescalas de 7 items, una de ansiedad (items impares) y otra de depresión (items pares). La intensidad o frecuencia del síntoma se evalúa en una escala de Likert de 4 puntos (rango 0 - 3). La puntuación para cada subescala se obtiene sumando los valores de las frases seleccionadas (0-3) en los items respectivos. El rango de puntuación es de 0-21 para cada subescala, y de 0-42 para la puntuación global. En la versión original de la escala se proponen los mismos puntos de corte para las dos subescalas: 0 – 7 Normal; 8 –10 Dudoso; >11Problema

- Consumo activo de drogas durante el 2009- 2010: Sí ó no; y esporádico o habitual.

- Consumo activo de alcohol durante el 2009- 2010: El consumo de alcohol en los últimos 30 días se clasificó como abstinente, moderado o de riesgo (más de 14 bebidas alcohólicas por semana o igual o más de 7 bebidas en una ocasión en hombres; y más de 7 bebidas por semana o igual o más de 4 bebidas en una ocasión en mujeres y mayores de 66 años), (Cheng et al. 2009, basado en National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2005).

Variables clínicas

El objetivo del tratamiento ART es conseguir la supresión de la CVP, por lo que se relacionó con la adherencia longitudinal previa.

- Carga viral en el momento del estudio: Copias ARN- VIH/ mL. Se consideró como carga viral indetectable la inferior a 20 copias/ mL. El test utilizado fue el PCR

(*polymerase chain reaction*) en tiempo real, TaqMan® HIV-1 Test, v2.0, con el límite bajo de cuantificación de 20 copias/mL.

Se calculó el porcentaje de pacientes con CVP indetectable.

- El número de linfocitos CD4+/ μ L. Mediana de CD4+ y dispersión.

3.6. Análisis estadístico

El análisis de datos llevado a cabo en este trabajo se dividió en dos, de acuerdo a los objetivos determinados en el presente estudio: (1) Descripción del Programa Continuo de mejora de la Adherencia y (2) determinación de la influencia de la adherencia longitudinal al tratamiento ART en los resultados clínicos.

Descripción del Programa Continuo de Mejora de la Adherencia

En primer lugar, se realizó un análisis comparativo de las características principales de los participantes (controles versus casos de intervención) del programa continuo de mejora de la adherencia al tratamiento: para la comparación de medias, se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon para dos muestras independientes mientras que la asociación entre variables categóricas se valoró a través del test de la Chi-cuadrado o el test Exacto de Fisher (en caso de que fuera necesario).

Por otro lado, el valor de la adherencia basal, a 1 año y 3 años en ambos grupos se calculó a través de medias y desviaciones estándares. Con el fin de valorar diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon. Esta misma prueba estadística se utilizó para determinar diferencias significativas de adherencia a 1 y 3 años respecto a los valores iniciales del estudio en ambos grupos de estudio. De forma paralela, se definió como adherentes los pacientes que tenían un valor igual o mayor a 90% o igual o mayor a 95% en dicho parámetro, tanto al año, como a los 3 años de seguimiento. Se usó el test Exacto de Fisher para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de estudio.

Determinación de la influencia longitudinal al tratamiento ART en los resultados clínicos

Se hizo un análisis exploratorio de los datos sociodemográficos y clínicos de la muestra analizada: se calcularon medias (o medianas) y desviaciones estándares (o rangos intercuartílicos) para variables continuas; y frecuencias y porcentajes para las características cualitativas.

Para el análisis del grado de acuerdo entre las medidas de adherencia según los registros de dispensación de farmacia, RDF y el cuestionario SMAQ, se estimó el índice Kappa junto con su intervalo de confianza al 95%. Un valor de kappa $> 0,70$ se consideró acuerdo aceptable. Además, se calculó la exactitud definida a través del cociente entre la suma de los concordantes y el total de la muestra utilizada. Este análisis se realizó para los distintos umbrales de la adherencia según RDF: 85%, 90%, 92% y 95%.

Más adelante, se determinaron los factores relacionados con la adherencia RDF (variable dependiente). Para ello, inicialmente se realizó un análisis univariante: se aplicó el test no paramétrico de Wilcoxon o Kruskal-Wallis para muestras independientes así como el coeficiente de correlación de Pearson para establecer la correlación entre la edad del paciente y la variable dependiente. Aquellas variables con un p-valor $< 0,20$ se introdujeron en un modelo lineal generalizado como variables independientes mientras que la variable RDF fue considerada como dependiente. Se halló el coeficiente de determinación (R^2) para evaluar el porcentaje de variabilidad explicada por las variables incluidas en el modelo multivariante final.

Por otro lado, se identificaron las variables y se estimó la probabilidad (razón de Odds) tanto para la adherencia según los distintos umbrales establecidos (85%, 90% y 95%) como para la supresión virológica. Se desarrollaron modelos de regresión logística multivariante. Se incluyeron como variables independientes aquellas cuyo p-valor fue menor que 0,20 en el análisis univariante (test de la Chi-cuadrado y test Exacto de Fisher para variables cualitativas; test no paramétrico de Wilcoxon para variables continuas). La variable respuesta se consideró la variable dicotómica creada a través de los puntos de corte anteriormente mencionados (adherente/no adherente) o supresión virológica (si/no). El riesgo/probabilidad se estimó a través de la razón de odds (Odds ratio) y su correspondiente intervalo de confianza. Se evaluó la capacidad discriminativa mediante el Área Bajo la Característica Operativa del Receptor (ABC). Además, tanto para los

distintos puntos de corte del RDF como el SMAQ, se hallaron los parámetros de screening (Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo y Exactitud) con el fin de determinar el umbral que mejor capacidad predictiva de supresión virológica presentaba.

Finalmente, para evaluar la evolución temporal de los valores de adherencia se desarrollaron modelos lineales mixtos. Se consideró la adherencia estudiada a lo largo del seguimiento como variable dependiente así como el factor tiempo (en años) como variable independiente. Se fijó la matriz de varianzas –covarianzas autorregresiva de orden 1. Se identificaron aquellos factores que más asociados estaban con algún abandono durante la evolución de la adherencia. Para ello, se hizo uso del test no paramétrico de Wilcoxon para muestras independientes (variables continuas) y del test de la Chi-cuadrado/test Exacto de Fisher (variables cualitativas).

Todos los procedimientos estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico SAS 9.4. Se consideró estadísticamente significativo un p-valor $< 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DEL “PROGRAMA CONTINUADO DE MEJORA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO”. Evolutivo del histórico de adherencia de toda la cohorte

4.1.1. DESCRIPCIÓN DEL “PROGRAMA CONTINUADO DE MEJORA DE LA ADHERENCIA”

En 1998 se habilitó la consulta de farmacia en el Hospital de Galdakao para la dispensación de medicación antirretroviral a los pacientes con infección por VIH. A partir del año 2000, se inicia la monitorización sistemática de la adherencia y una serie de actividades que irán encaminadas a mejorar y mantener la adherencia al tratamiento antirretroviral, tal y como se enumeran cronológicamente en los siguientes párrafos.

Año 2000: Se empezó a dar “**Información sobre la medicación**” en los **inicios y cambios de tratamiento antirretroviral**, “estrategia de información o *counseling*”. La información que se facilitaba incluía la identificación del medicamento prescrito especificando dosis y frecuencia de administración; restricciones alimentarias; explicación de efectos adversos y el manejo para minimizarlos; importancia de la adherencia; y las condiciones de conservación de la medicación.

Se inició la **monitorización sistemática de la adherencia**, utilizando información de la medicación dispensada, es decir, los registros de dispensación de farmacia (cálculo de la tasa de posesión de la medicación, %TPM), con el objetivo de identificar los pacientes con problemas de adherencia.

Año 2002: Se inició la **notificación del nivel de adherencia a los clínicos**: Se realizó un “informe individual de adherencia” de los pacientes citados en la consulta de enfermedades infecciosas, de forma que el médico infectólogo disponía del dato de adherencia junto con los datos de la analítica y la entrevista clínica con el paciente, en el momento de la toma de decisión.

En la cita a farmacia previa a la consulta con el médico, que coincidía con la analítica, se realizaba una **entrevista al paciente**, para confirmar los datos de adherencia según los registros de dispensación.

Año 2004: Mejoría en la calidad de monitorización de la adherencia. Además de los RDF y la entrevista con el paciente, se solicitaba al paciente información sobre la medicación sobrante, es la “adherencia autorreportada o autocomunicada” y en los casos de discrepancias en el dato de la adherencia, se aplicaba el cuestionario SMAQ. En casos excepcionales, se optaba por el recuento de medicación sobrante.

Año 2005: Se implantó el **Programa intensivo de Mejora de adherencia subóptima** “acciones para mejorar la adherencia” (AMA). Se seleccionaron los pacientes con una adherencia en el 2004, inferior al 90% y se asignaron aleatoriamente a un grupo de intervención o grupo control. El Programa de intervención AMA constaba de 6 sesiones, tres educativas o informativas y tres motivacionales. Más adelante se detallan los resultados del programa.

Año 2006: Implantación de la “**Atención farmacéutica (AF) continuada en los pacientes no adherentes**”: Los pacientes con problemas de adherencia se identificaban visualmente en sus fichas de tratamiento y siempre eran atendidos por el Farmacéutico. Se calculaba la adherencia en cada visita, de forma que el seguimiento de la adherencia fuese más intenso y la dispensación de la medicación era mensual.

A los pacientes adherentes, en cambio, se les dispensaba para dos meses como “estrategia de refuerzo”, premiando las conductas positivas y fortaleciendo la adherencia.

Año 2006: “**Identificación anual de pacientes en abandono**”. A partir del 2006 se revisaba anualmente todos los pacientes en seguimiento en la consulta de farmacia, con el objetivo de identificar interrupciones en el tratamiento (más de 6 meses de abandono). Finalmente se cotejaba la información con la enfermera de la consulta de infecciosa para separar las suspensiones de tratamiento por prescripción médica, los traslados no comunicados a farmacia, etc. frente a los abandonos de tratamiento por parte del paciente. Excepcionalmente se contactaba con el paciente para corregir su situación.

Año 2007: **Mejoras en la selección de pacientes candidatos de Atención Farmacéutica continuada.**

Con el fin de mejorar el seguimiento de los pacientes en tratamiento antirretroviral, se definieron unos criterios, además del de adherencia, para mejorar la selección de pacientes VIH con mayor riesgo de morbilidad farmacoterapéutica y por tanto, subsidiarios de recibir Atención Farmacéutica. Dichos criterios se seleccionaron teniendo en cuenta los errores de medicación más frecuentes y los factores relacionados con el éxito virológico citados en la bibliografía (Maat et al. 2004, Chen et al. 2003, Hellinger et al, 2005, Fuller et al. 2004, DeLorenze et al. 2005, Faragon et al. 2003, Purdy et al. 1999, Calderon et al. 2004). Posteriormente se realizó un piloto en julio del 2007 para confirmar la adecuada selección de los criterios.

La información sobre los pacientes (datos laboratorio, datos de adherencia, etc.) se obtuvo de programas informáticos distintos, que se consultaron con el fin de seleccionar al paciente candidato de AF. Del listado de pacientes citados en farmacia se seleccionaron aquellos que cumplían alguno de los criterios definidos y a los pacientes que acudían sin cita previa, se les aplicaron los criterios de selección antes de la dispensación. Los pacientes seleccionados fueron atendidos por un farmacéutico, con el fin de identificar problemas relacionados con los medicamentos (PRM) potenciales y reales, y diseñar la actuación farmacéutica correspondiente.

Año 2009: Se aplicó un Programa de “**Intervención para mejorar la adherencia cualitativa**”, es decir, la calidad de la toma de medicación, con especial importancia en la adherencia al horario y repaso individual de la toma de la medicación, para corregir desviaciones en el uso de los medicamentos. Los RDF no miden este aspecto de la adherencia por lo que se abordó este aspecto en la entrevista con el paciente.

En relación a la adherencia al horario o “*dose timing*”, ante la falta de consenso en la literatura, se consideró aceptable una diferencia de ± 1 hora tal y como indican Gill et al. 2010. En este estudio todas las pautas de tratamiento eran b.i.d., por lo que se aceptó una desviación de 2 horas en las pautas q.d.

Año 2009- 2011: Se realizó un estudio para determinar la asociación de la adherencia longitudinal con la **respuesta clínica**. Al mismo tiempo, se recogieron datos de satisfacción con el tratamiento, factores sociodemográficos, datos de ansiedad y depresión.

Para el cálculo de la asociación entre la adherencia y los resultados clínicos se consideraron aquellos pacientes mayores de 18 años, en tratamiento ART durante un mínimo de 24 semanas, con datos de resultado clínico (carga viral plasmática, cifras de linfocitos CD4+), datos de adherencia previa (según RDF), y que aceptaran participar en el estudio dando su consentimiento escrito.

Se excluyeron aquellos pacientes en suspensión de tratamiento, los trasladados, los fallecidos y los que abandonaron el tratamiento (≥ 6 meses sin acudir a consulta médica).

2010: Ante la necesidad de identificar precozmente a los pacientes que abandonaban el tratamiento, se implantó la “**Detección precoz de abandonos e interrupciones de tratamiento** y comunicación a la consulta médica”, seleccionándose mensualmente los pacientes con sospecha de abandono.

Dentro del Programa continuado de mejora de la adherencia, se midieron los resultados de las distintas acciones aplicadas, entre ellas los resultados del Programa AMA de intervención intensiva en pacientes con adherencias subóptimas; resultados de la selección de pacientes candidatos a Atención Farmacéutica continuada; los de la intervención para mejorar la adherencia al esquema horario y finalmente, se calculó el evolutivo de la adherencia media anual en nuestra cohorte.

4.1.2. ACCIONES PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA (AMA) EN PACIENTES CON ADHERENCIA SUBÓPTIMA

A los 84 pacientes con adherencia inferior al 90% en el 2004, se les aplicaron los criterios de exclusión (tabla 5) y fueron excluidos 20. Posteriormente, los 64 restantes fueron aleatorizados, 34 al grupo de intervención y 30 al grupo control, tal y como se refleja en el flujo de pacientes de la figura 5. Además, durante el estudio, hubo 4 pérdidas de seguimiento, dos en cada brazo y 12 pacientes no completaron el programa de intervención, principalmente porque no acudieron a las visitas sucesivas, aunque se incluyeron en el análisis por intención de tratar (ITT).

Tabla 5. Criterios de exclusión del estudio AMA

Suspenden el tratamiento	5
Supervisión del tratamiento	3
Estimación errónea de adherencia	7
Traslado a otro centro	3
Problemas cognitivos o motores por lo que no acuden personalmente	2

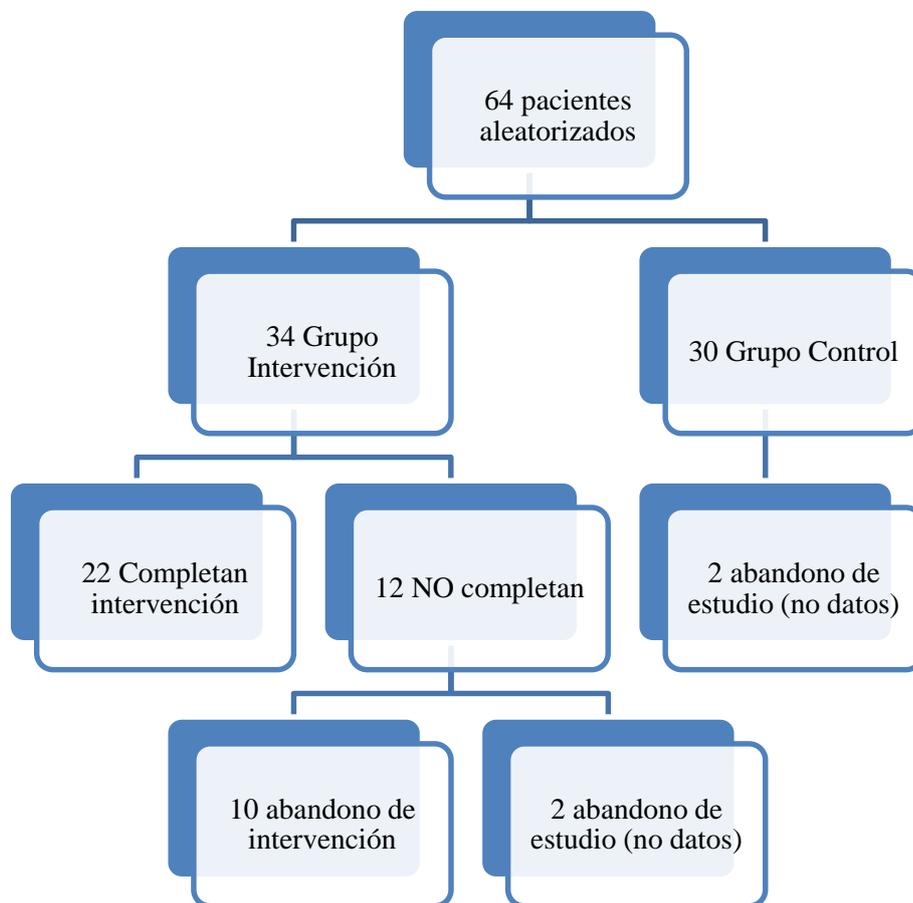


Figura 5. Flujo de pacientes del estudio de intervención AMA

Ambos grupos fueron comparables en relación a las características sociodemográficas (tabla 6). En relación al tratamiento, el número de comprimidos diario (6,2 vs 5,8) y el porcentaje de pacientes con esquemas q.d. fue similar en ambos grupos (15 vs 27%),

aunque los tratamientos basados en IP fueron superiores en el grupo intervención (20/34) y los basados en ITINN en el grupo control (17/30); además de que un mayor número de pacientes en el grupo de intervención recibieron concomitantemente tratamiento de la hepatitis C (4 respecto a dos).

Tabla 6. Características demográficas y de tratamiento basales.

	Intervención n=34	Control n=30	p
Edad, media (±DE)	42,5 (±5,8)	43,7 (±7,8)	0,48
Sexo, hombre (%)	26 (76,5%)	21 (70%)	0,8
Años desde diagnóstico, media (±DE)	12,5 (±5)	11,2 (±4,6)	0,29
Años en tratamiento, media (±DE)	7,1 (±3,2)	6,4 (±2,7)	0,35
Grupo de riesgo/ Trasmision			
UDVP (%)	28 (82,4%)	23 (76,7%)	0,8
Trasmisión sexual	6 (17,6%)	7 (23,3%)	
Linfocitos CD4+ células/ µL			
mediana (IQR)	376 (217- 605)	469 (303,5- 687)	0,4
media (±DE)	462 (299)	529 (343)	
CVP ≤ 50 copias/ mL	21 (61,8%)	21 (70%)	0,6
Adherencia, %MPR (±DE)	74,7 (±15,1)	77,4 (±14,6)	0,37

CVP: carga viral plasmática; DE: desviación estandar, IQR: rango intercuartil, UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral, q.d.: administración una vez al día; b.i.d.: administración dos veces al día.

En la figura 6 de evolución de la adherencia media con el tiempo, se aprecia que la adherencia aumenta el primer año el grupo intervención y luego se mantiene constante hasta los 3 años; mientras que en el grupo control hay un aumento progresivo durante todo ese período.

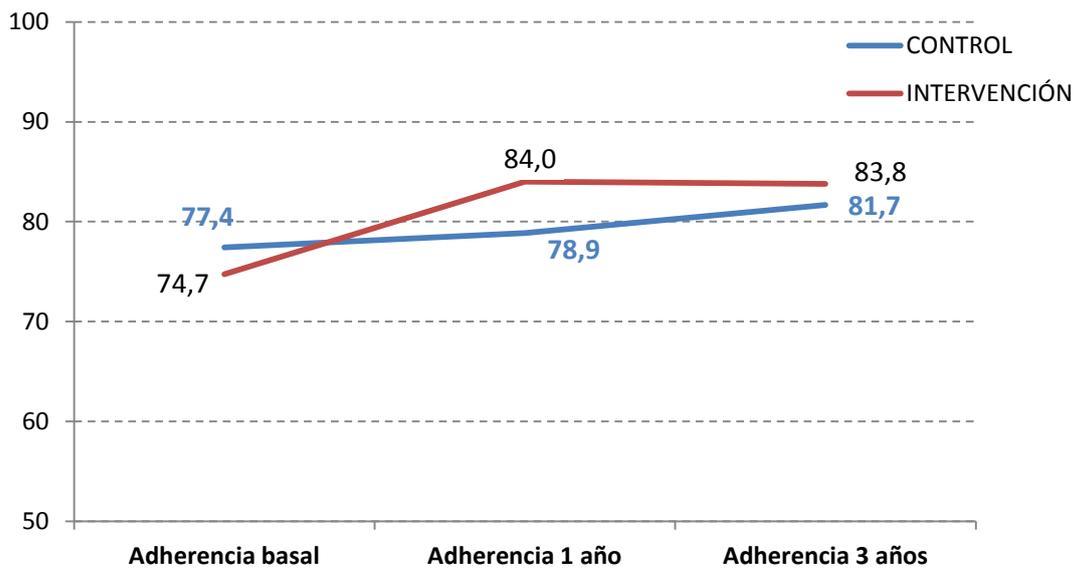


Figura 6. Evolución de la adherencia tras el programa AMA.

Al año de iniciar el programa AMA, hubo un aumento significativo en la adherencia media en el grupo intervención respecto al grupo control ($p=0,04$); en cambio, esa diferencia se redujo el tercer año ($p=0,56$), como se indica en la tabla 7.

En cuanto a la mejoría de la adherencia respecto al valor basal, el primer año fue de 9,3% en el grupo intervención y de 1,4% en el grupo control ($p= 0,004$). En cambio, a los tres años la diferencia se mantiene en el grupo intervención (9,1%), pero aumenta a 4,2% en el grupo control, reduciéndose la diferencia del efecto entre ambos grupos ($p=0,10$).

En cuanto al número de pacientes con adherencia óptima ($\geq 95\%$) al año, fue de 13 en el grupo intervención y de 4 en el grupo control, siendo la diferencia entre los grupos significativa ($p=0,047$). A los tres años, se redujo la diferencia y ya no fue significativa ($p=0,20$). En cambio, al considerar el umbral de adherencia óptima el 90%, aunque exista una tendencia a favor del grupo de intervención, la diferencia no resultó significativa.

Solamente 22 pacientes del grupo de intervención (65%), finalizaron las 6 sesiones programadas, sería el grupo de análisis en tratamiento (OT). En este caso los resultados fueron similares al análisis ITT, siendo la diferencia en la mejora de adherencia al año

respecto al basal superior, de 15,5% ($p < 0,005$) y 11 pacientes (50%) alcanzaron adherencias superiores al 95% tras la intervención.

En cuanto a los resultados clínicos, carga viral plasmática y recuento de linfocitos CD4+, no se detectaron diferencias respecto a los datos basales, tanto al año como a los tres años.

Tabla 7. Resultados de la intervención a un año y a los 3 años de seguimiento.

media (DE)	Grupo control	Grupo intervención	p
Adherencia basal	77,4 ($\pm 14,6$)	74,7($\pm 15,1$)	0,37
Adherencia a 1 año	78,9 ($\pm 17,4$)	84,0(± 18)	0,04
Adherencia a 3 años	81,7($\pm 18,9$)	83,8($\pm 17,3$)	0,56
Diferencia de adherencia respecto al basal			
1 año	1,4 ($\pm 14,8$)	9,3 ($\pm 13,3$)	0,004
3 año	4,2 ($\pm 20,3$)	9,1 ($\pm 13,6$)	0,10
Pacientes con Adherencia $\geq 95\%$			
1 año	4	13	0,047
3 año	9	12	0,202
Pacientes con Adherencia $\geq 90\%$			
1 año	9	20	0,075
3 año	13	19	0,77

DE: desviación estándar

4.1.3. SELECCIÓN DE PACIENTES VIH CANDIDATOS A ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Se seleccionaron aquellos pacientes VIH con mayor riesgo de morbilidad terapéutica y candidatos a Atención Farmacéutica (AF), tras la aplicación de los siguientes criterios:

- Adherencia < 95% en la última valoración y/o pacientes con una adherencia media anual inferior al 90% el año anterior.
- Pacientes con un control inadecuado de la infección por VIH: Carga viral detectable y/o recuento de linfocitos CD4+ menor de 200 células/ μ L.
- Pacientes nuevos o con cambio de tratamiento. La segunda visita tras un cambio o inicio de tratamiento también se consideró de riesgo y se realizó AF para asegurar la correcta utilización de los fármacos.
- Paciente con PRM en la visita anterior (alergias, alertas en observaciones, errores de medicación, ingresos, tolerancia al tratamiento, factores de mala adherencia como por ejemplo historial de alcoholismo, consumo activo de drogas, etc).
- Tratamiento hepatitis C u otros tratamientos concomitantes que aumentan la complejidad del tratamiento y con riesgo de interacciones potenciales.

La fase piloto se realizó del 17 de julio al 2 de agosto de 2007. Durante ese período se dispensó medicación antirretroviral a 193 pacientes con infección por VIH, de los cuales 93 pacientes (48%) fueron seleccionados para seguimiento farmacéutico porque cumplían alguno de los criterios definidos anteriormente. Finalmente recibieron atención farmacéutica 82 pacientes (88%), 11 no, por ser otra la persona que acudió a recoger la medicación.

De los 82 pacientes (42 entre los citados previamente y 40 entre los no citados), 77 cumplían algún criterio de selección y 5 solicitaron AF a demanda. En el 59% de los casos, la adherencia fue el criterio principal en la selección de pacientes, tal y como se refleja en la tabla 7.

Se identificaron 82 oportunidades de mejora, 53 PRM como potenciales y 30 reales (36,6%); 21 por adherencia y 9 por seguridad (un paciente reunía los dos PRM, de seguridad y adherencia).

Tabla 8. Selección de pacientes en función de cada criterio.

CRITERIO	n (%)
Adherencia	52 (59,1%)
Otros tratamientos	10 (11,4%)
PRM anterior	9 (10,2%)
Nuevo o cambio de tratamiento	9 (10,2%)
Linfocitos CD4+ bajos o CVP detectable	3 (3,4%)
Atención Farmacéutica a demanda	5 (5,7%)

Las actuaciones farmacéuticas relacionada con los PRM potenciales las podemos calificar como monitorización o seguimiento del paciente para descartar la existencia de un PRM real o cuando previamente ha existido un PRM para confirmar que se ha superado. En el caso de los PRM reales la mayoría de las intervenciones fueron educativas para mejorar la adherencia; individualizar posología; corregir dosificaciones incorrectas; detectar una posible reacción adversa, derivar a la consulta médica y notificar al centro de farmacovigilancia correspondiente; informar al clínico sobre la finalización del tratamiento (por ejemplo, en el tratamiento de la hepatitis C), etc. tal y como se refleja en la tabla 8.

Tabla 9. Actuación farmacéutica en los PRM reales.

Actuación Farmacéutica	n (%)
Educativas para mejorar la adherencia	15 (47%)
Individualizar el esquema terapéutico	2 (6%)
Corregir dosis, frecuencia, etc.	4 (12,5%)
Detectar, notificar posibles efectos adversos	2 (6%)
Información al clínico del fin tratamiento, nivel adherencia, etc.	3 (9,4%)
Consejos para prevenir efectos adversos	4 (12,5%)
Otros	2 (6%)

4.1.4. ADHERENCIA AL ESQUEMA HORARIO EN EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Durante el 2009 se entrevistó, en la consulta de farmacia, a los pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral, con el fin de conocer el grado de cumplimiento del esquema horario. Se calculó la adherencia media del 2009, utilizando los registros de dispensación de farmacia y se consideró aceptable una desviación de +/- 1 h respecto al horario de la toma.

De un total de 433 pacientes en tratamiento antirretroviral estable (más de 6 meses en tratamiento) en aquel momento, se entrevistó a 408 (94%) pacientes. De los 25 pacientes no entrevistados, la mitad fue por no ser el paciente quien recogía la medicación.

356 pacientes (87,3%) manifestaron ajustarse al esquema horario, mientras que un 12,7% no.

El porcentaje de pacientes con adherencia óptima (igual o mayor al 95% de las tomas) en el grupo de pacientes que se ajustaban al horario fue del 81,5% frente al 63,5% en el grupo que no lo cumplía, con una diferencia de 18% (IC_{95%}: 4,3% - 31,7%).

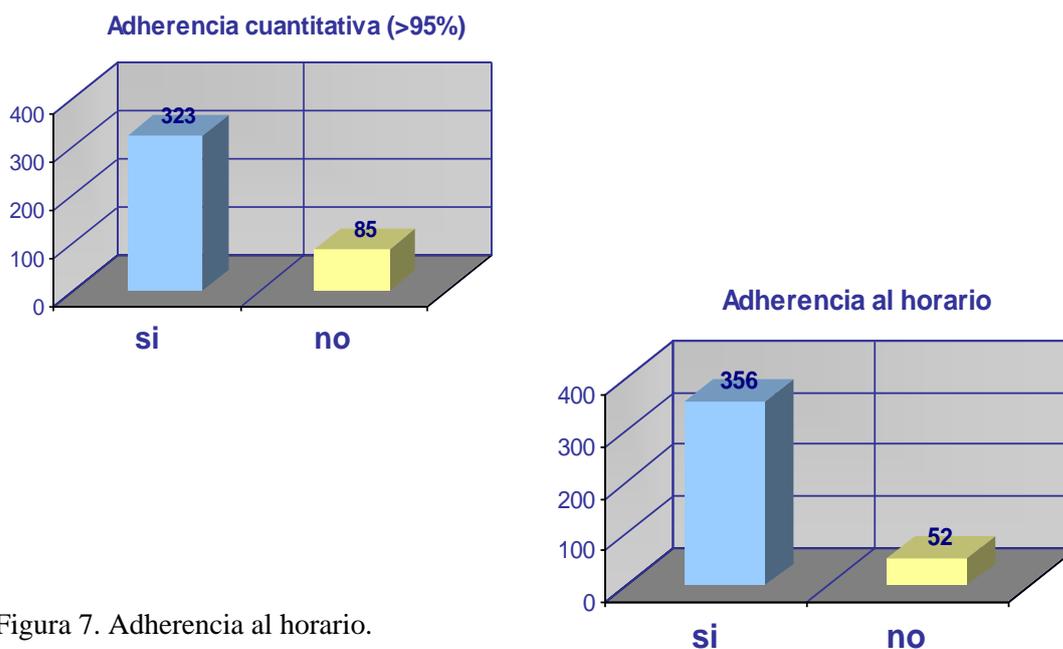


Figura 7. Adherencia al horario.

4.1.5. HISTORICO EVOLUTIVO DE ADHERENCIA

De un total de 643 pacientes en seguimiento desde el año 2000, 472 (73,4%) eran hombres y la raza principal era la caucasica (610 pacientes, 95%), residualmente 21 pacientes eran de origen africano (3,3%) y 11 sudamericano (1,7%). En cuanto a los datos basales al inicio de la cohorte o seguimiento, fueron los siguientes; una edad media de 38,8 años ($\pm 9,9$) y 201 pacientes (31,3% de la población) era *naive* al tratamiento anti-retroviral.

El tiempo medio de seguimiento de la adherencia por paciente fue de 9,8 años (IC_{95%} 9,4- 10,1). En el evolutivo se analizaron un total de 643 personas en tratamiento ART equivalentes a 5.617 personas- año desde 2000 al 2013.

Tabla 10. Evolución de la adherencia media anual.

Año	Pacientes con dato adherencia	% adherencia (IC _{95%})	Abandono	Exitus	Suspensión tratamiento	Traslado
2000	334	93% (91,9- 94,1)	8	0	11	1
2001	368	93,6 % (92,6- 94,6)	4	4	23	0
2002	373	93,3 % (92,3- 94,3)	14	10	17	5
2003	367	93,1 % (92- 94,2)	12	16	29	9
2004	383	94% (93-95)	16	9	36	12
2005	380	94,7 % (93,6- 95,8)	15	10	44	7
2006	398	95,7 % (94,9- 96,5)	22	17	23	9
2007	402	96,2 % (95,4- 97)	21	9	18	11
2008	431	95,1 % (94,1- 96,1)	9	6	9	16
2009	440	95,3 % (94,4- 96,2)	17	11	7	12
2010	439	95,8 % (94,9- 96,7)	18	15	3	4
2011	440	95,7 % (94,9- 96,5)	7	10	3	5
2012	437	95,8% (95- 96,6)	13	8	4	3
2013	425	95,8 % (94,9- 96,7)	15	7	11	3

IC: intervalo de confianza.

En ese periodo de tiempo, la evolución de la adherencia media anual fue positiva, manteniéndose en valores altos, desde el 93% en el 2000 y en torno al 95% a partir del 2005, tal y como se aprecia en la tabla 10.

La figura 8 muestra también una tendencia positiva en el porcentaje de pacientes con adherencia óptima en los tres umbrales de adherencia: 85%, 90% y 95%. Así, el porcentaje de pacientes con adherencia mayor del 85%, sube desde el 87,7% en 2000 al 92,7% en 2013.

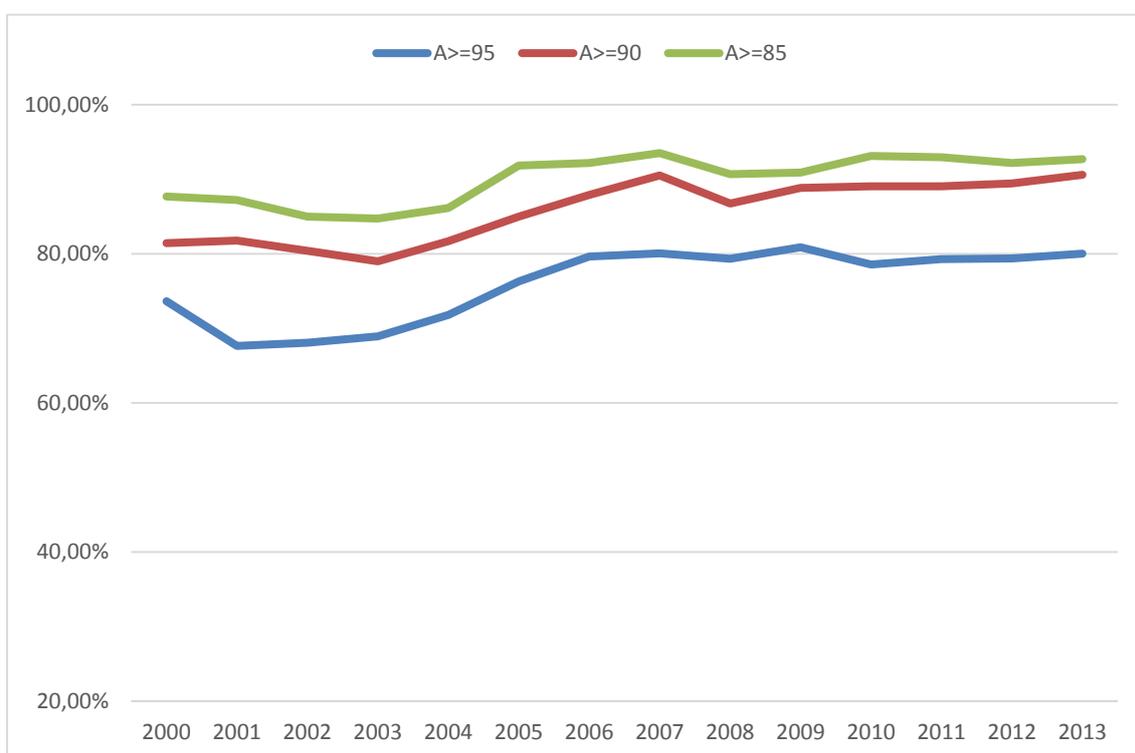


Figura 8. Porcentaje de pacientes con adherencia superior al umbral de adherencia óptimo: $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, por años.

En cuanto al patrón individual de adherencia con el tiempo, en el 2008 se analizaron 468 pacientes con un seguimiento igual o superior a 3 años, es decir el 81% del total de pacientes hasta ese momento. La mediana de años con datos de adherencia por paciente (excluyendo los casos de suspensión del tratamiento, fallecimiento, traslado o abandono.) fue de 3 años (IQR 3- 9). 278 (59%) pacientes se clasificaron como adherentes

consistentes; mientras que solo un 4% (19 pacientes) eran no adherentes consistentes y el resto de los pacientes (37%) presentaban fluctuaciones en su adherencia. 204 pacientes, el 73% de los pacientes adherentes consistentes y el 43,6% del total, presentaron una adherencia superior al 95% de forma mantenida, por lo que se consideraron “adherentes excelentes”.

46 pacientes (9,8%) refirieron algún abandono de tratamiento durante el seguimiento; principalmente en el grupo de pacientes con adherencias intermitentes.

4.2. INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA LONGITUDINAL AL TRATAMIENTO ART EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS

Análisis de los factores que puedan influir sobre la adherencia

4.2.1 Análisis descriptivo. Variables sociodemográficas y de tratamiento

Un total de 382 pacientes mayores de 18 años, de la cohorte de pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral del Hospital Galdakao-Usansolo, firmaron el consentimiento para participar en el estudio para medir la influencia de la adherencia longitudinal en los resultados clínicos.

De los 382 pacientes, 107 (28%) eran mujeres y 275 (72%) hombres, siendo la edad media del grupo en el momento de encuesta, de 46,5 años ($\pm 7,4$) (tabla 11a). La mayoría de los pacientes (360) eran de raza caucásica, con un nivel académico bajo (195) y laboralmente activos (211); mientras que el grupo de riesgo mayoritario fue el de los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP); en 125 pacientes (32,7%) la vía de transmisión había sido la sexual, correspondiendo el 7,6% a hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH).

308 pacientes (81%) aseguraron tener apoyo familiar o alguien que conocía su enfermedad y solamente un 58 (15%) pacientes vivían solos.

Tabla 11a. Características sociodemográficas de la población a estudio (n=382).

Variables	n (%)
Edad (años), media (\pm DE)	46,5 (\pm 7,4)
Sexo: masculino	275 (72 %)
Raza/ u origen	
Caucásica	360 (94,2%)
Sudamericana	7 (1,8%)
Africana	13 (3,4%)
Otros	2 (0,5%)
Grupo de riesgo	
UDVP	232 (60,7%)
HSH	29 (7,6%)
Heterosexual	96 (25,1%)
Otros/ desconocido	25 (6,5%)
Nivel de estudios	
Bajo o primaria	195 (51,1%)
Medio	93 (24,4%)
Alto o universitario	18 (4,7%)
NC	76 (19,9%)
Situación Laboral	
Activo	211 (55,2%)
Paro	16 (4,2%)
Pensionista, jubilado	131 (34,3%)
Otros	7 (1,8%)
NC	17 (4,45%)
Soporte social o familiar, SI	308 (80,6%)
No	30 (7,9%)
NC	44 (11,5%)
Vivienda	
Vive solo	58 (15,2%)
Vive acompañado	284 (74,4%)
Casa acogida, residencia	4 (1,1%)
Otros	1 (0,3%)
NC	35 (9,2%)

DE- desviación estándar; HSH- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres; IQR- rango intercuartílico; NC- no conocido; UDVP- usuarios de drogas por vía parenteral

El seguimiento de nuestra cohorte de pacientes se inició en el año 2000. 129 (33,8%) pacientes era *naive* en el momento de entrar en la cohorte y el resto habían tenido otros

tratamientos antirretrovirales previamente (tabla 11b). En cambio, en el momento en que se aplicó la encuesta, solo 43 pacientes eran *naive*.

La mediana de años desde el diagnóstico a la fecha de la encuesta fue de 18 años (IQR: 11-22) y desde el inicio del tratamiento antirretroviral mediana de 13 años (IQR: 7-15). Finalmente, 237 (62%) pacientes de nuestra cohorte presentaban hepatitis y un 133 (34,8%) de los pacientes presentaba alguna otra comorbilidad (trastorno psiquiátrico, diabetes, patología respiratoria o cardíaca, oncológica, etc). 35 pacientes (9,2%) afirmaron consumir drogas, 32 de forma esporádica y tres de forma habitual. En cuanto al consumo de alcohol, el 26% de los pacientes afirmaron consumir alcohol, 72 de forma moderada (18,9% del total) y 18 presentaban un consumo de riesgo (4,7%).

En cuanto al tratamiento, mayoritariamente consistía en dos ITIAN asociados a un ITINN (51,3%) o un IP/r (40,1%). Del grupo de otros, mayoritariamente se trataba de tratamientos de rescate, y en 12 casos (50%) eran asociaciones de IP/r y NNITI con un inhibidor de la integrasa (INI). La mediana del tiempo con el tratamiento actual o basal (tratamiento al inicio de la estimación de la adherencia por RDF) fue de 744 días. Y en cuanto a la complejidad del tratamiento, un 71,5% tenían una frecuencia de administración cómoda de una vez al día (q.d.), siendo la media de unidades al día de 3,3.

Durante el seguimiento la mayoría de los pacientes mantuvo el mismo tratamiento basal (85,3%) y solo 56 pacientes cambiaron de tratamiento, siendo el cambio en la mayoría de los casos parcial y para mejorar la tolerancia o prevenir toxicidad. En el momento del estudio, solamente un 6,3% tuvo un tratamiento concomitante de hepatitis C.

De los 382 pacientes que participaron en el estudio, 43 (11,3%) eran *naive* en el momento de completar los cuestionarios. Las pautas iniciales para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en el 2010 (Recomendaciones Gesida 2010), consistían en una combinación de tres fármacos que incluían dos ITIAN asociado a un ITINN o un IP/r. El tratamiento ART en 27 (64%) pacientes *naive* de nuestro estudio incluía dos ITIAN asociado a un ITINN (45% con Atripla® o Sustiva® más Truvada®); en un 31% dos ITIAN asociado a un IP asociado habitualmente a ritonavir y un 5% era una combinación de tres ITIAN.

Tabla 11b. Características clínicas y de tratamiento de la población a estudio (n= 382).

Variables	Total n (%)
Años desde el diagnóstico*	16,26 (±7,2)
Años desde el inicio del tratamiento ART*	10,97 (± 5)
Naive en el momento del estudio	43 (11,3%)
Linfocitos CD4+ cel/μL#	593,5 (438- 816)
Presencia de Hepatitis	237 (62,04%)
Presencia de otras comorbilidades	133 (34,82%)
Consumo activo de drogas	35 (9,2%)
Consumo activo de alcohol	100 (26,2%)
HADS	
Depresión (puntuación ≥11)	42 (11%)
Ansiedad (puntuación ≥11)	73 (19,1%)
Depresión y ansiedad (≥11 en ambos)	26 (6,8%)
Tipo TAR basal	
IP/r (o sin r) + 2 ITIAN	153 (40,1%)
ITINN + 2 ITIAN	196 (51,3%)
ITIAN	9 (2,4%)
Otras combinaciones	24 (6,3%)
Tiempo desde inicio del tratamiento actual [#]	744 días (433 a 1.365)
Frecuencia de administración: q.d./ b.i.d.	273 (71,5%)/ 109 (28,5%)
Restricciones alimentarias, si	27 (7,1%)
Nº de unidades al día [#]	3 (2- 4)
1 medicación= presentación	90 (23,6%)
2 medicamentos distintos	169 (44,2%)
3 o más medicamentos distintos	123 (32,2%)
Pacientes con cambio de tratamiento	56 (14,7%)
Cambios de tratamiento por paciente*	0,16 (± 0,42)
Cambios de tratamiento:	61
Cambio parcial / Cambio total	47 (12,1%)/ 14 (3,6%)
Motivo de cambio:	
Fracaso virológico	13 (21,3%)
Efecto adverso/ tolerancia o prevención	28 (45,9%)
Simplificación	12 (19,7%)
Otros	4 (6,6%)
Tratamiento concomitante hepatitis C	24 (6,3%)
Otros tratamientos	51 (13,4%)

*media (±DE); #mediana (IQR) DE- desviación estándar; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IP/r; Inhibidor de la proteasa on ritonavir; ITIAN; inhibidor de la transcriptasa interna análogo de nucleósido o nucleótido; ITINN: Inhibidor de la transcriptasa interna no nucleósido; IQR- rango intercuartílico; NC- no conocido; r: ritonavir TAR: tratamiento antirretroviral

En cuanto a la escala de depresión y ansiedad HADS, el 19,1% de los pacientes referían una ansiedad importante o clínicamente relevante y un 11% una depresión considerable (en ambos casos puntuación igual o mayor que 11, en un rango de puntuación de 0- 21 por cada subescala). 26 pacientes (6,8%) presentaron las dos condiciones. La puntuación media en la subescala de ansiedad fue de 7,2 (\pm 4,1) y en la subescala de depresión de 6,5 (\pm 3).

La media de la satisfacción global con el tratamiento antirretroviral, medido con la escala ESTAR de satisfacción con el tratamiento antirretroviral (0-60), fue de 49,5 (\pm 8,9). La puntuación en la subescala de satisfacción clínica fue de 24,7 (\pm 5,3), prácticamente la misma que en la subescala de satisfacción con el estilo de vida, 24,7 (\pm 4,8). En la tabla 12 se refleja más detalladamente la puntuación alcanzada en cada pregunta.

Tabla 12. Resultado de la escala ESTAR.

Preguntas del cuestionario ESTAR	Satisfacción Media (\pm DE); min-max	Mediana (IQR)
1.Satisfacción con el TAR	5,3 (\pm 1,0); 0-6	6 (5-6)
2.Satisfacción con la EFICACIA del TAR	5,4 (\pm 0,8); 2-6	6 (5-6)
3.Satisfacción con EFECTOS SECUNDARIOS del TAR	4,6 (\pm 1,6); 0-6	5 (4-6)
4.Satisfacción con las EXIGENCIAS del TAR	4,9 (\pm 1,3); 0-6	5 (4-6)
5.Satisfacción con la comodidad ^e del TAR	4,9 (\pm 1,4); 0-6	5 (4-6)
6.Satisfacción con LA FLEXIBILIDAD' del TAR	5,1 (\pm 1,1); 0-6	5 (5-6)
7. Satisfacción con sus conocimientos sobre el TAR	4,8 (\pm 1,2); 0-6	5 (4-6)
8. Satisfacción con cómo se adapta el TAR a su forma de vida	5,0 (\pm 1,2); 0-6	5 (5-6)
9.Recomendaría su tratamiento a otra persona	4,3 (\pm 2,3); 0-6	5 (4-6)
10. Satisfacción con continuar su TAR	5,1 (\pm 1,2); 0-6	5 (5-6)
Satisfacción global	49,5 (\pm 9); 17- 60	51 (45- 57)
Satisfacción global sin pregunta 9	45,1 (\pm 8); 16-54	47 (41-.52)
Subescala Satisfacción clínica*	24,7 (\pm5); 9-30	26 (22- 29)
Sin pregunta 9	20,4 (\pm 3,7); 9-24	21 (19-24)
Subescala Satisfacción estilo de vida#	24,7 (\pm4,8); 4-30	26 (22-28,5)
Sin pregunta 4	19,8 (\pm 3,8); 3-24	21 (18-23)

ESTAR: escala de satisfacción con el tratamiento antirretroviral; TAR: tratamiento antirretroviral; DE: desviación estándar; IQR: intervalo intercuartílico.

* La satisfacción clínica incluye las preguntas 1,2,3,9,10; # la satisfacción con el estilo de vida incluye las preguntas 4,5,6,7,8.

^een relación con el número de tomas al día o al número de pastillas que debe tomar cada vez o con la comodidad para llevar las medicinas consigo y poder tomarlas fuera de casa.

' satisfacción en relación a la hora en que debe tomarla (tener un margen de tiempo para la toma de medicación), la posibilidad de olvidar (o perder alguna toma) la medicación, de tomar la medicación con o sin alimentos, etc?

4.2.2. **Adherencia y Concordancia entre los métodos de medida de la adherencia.**

Según el cuestionario SMAQ, 194 pacientes (50,8%) fueron adherentes. En 13 pacientes (3,4%) no se calcula la adherencia por falta de datos. En la tabla 13, se analiza cada pregunta por separado y se observa que solo un 34,3% de pacientes refirió olvidar tomar la medicación alguna vez y que en relación a la adherencia al horario, un 80,6% de los pacientes tomaban la medicación siempre a la hora indicada. En relación al número de días completos sin tomar la medicación desde la última visita (pregunta 6), 277 pacientes (72,5%) no habían dejado de tomar ningún solo día la medicación y 83 pacientes (21,7%), sin embargo, refirieron no haberla tomado al menos un día completo (rango días: 1- 15).

Tabla 13. Resultados de adherencia según RDF y el cuestionario SMAQ.

	Total n (%)
Adherencia según cuestionario SMAQ	
% pacientes adherentes	194 (50,79%)
1. Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación? (no)	244 (63,93%)
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada? (si)	308 (80,6%)
3. Alguna vez ¿Deja de tomar los fármacos si se siente mal? (no)	349 (91,4%)
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana? (no)	343 (89,8%)
5. En la última semana, ¿Cuántas veces no tomó alguna dosis?*	
Ninguna/ 95- 100%	331 (86,7%)
De una a dos/ 85-94%	34 (8,9%)
De 3 a 5 / 65- 84%	3 (0,8%)
De 6 a 10/ 30-64%	1 (0,3%)
Más de 10/ <30%	2 (0,5%)
Adherencia según RDF	
%TPM, media (±DE)	96,7 (±7,2)
Periodo de cálculo de adherencia, días media (±DE)	346 (±54)
% pacientes con adherencia óptima ≥95%	82,7%

DE- desviación estándar; RDF- Registros de dispensación de farmacia; SMAQ- Simplified medication adherence questionnaire; TPM- tasa de posesión de la medicación. * Pregunta 5. Semicuantitativa.

La adherencia media calculada como porcentaje de tasa de posesión de la medicación (%TPM), en el intervalo medio de 346 días (± 54), previo a la derterminación de la CVP, fue de 96,7% ($\pm 7,2$).

El porcentaje de pacientes con adherencia óptima (igual o superior al 95%), fue del 82,7%: con adherencia superior o igual al 90%, fue de un 92,1% y un 94,2% de los pacientes tenían una adherencia igual o mayor que 85%.

Se evaluó el grado de concordancia entre los dos métodos de estimación de la adherencia utilizados, el kappa resultante fue de 0,27, débil. Incluso peor al considerar el umbral de adherencia del 90% o 85% (tabla 14).

Tabla 14. Grado de acuerdo entre la adherencia por RDF y el cuestionario SMAQ.

Adherencia RDF	N° Concordantes/ Discordantes				Exactitud	Kappa (IC 95%)
	A	B	C	D		
$\geq 95\%$	184	120	10	55	64,8%	0,27 (0,19- 0,35)
$\geq 92\%$	187	145	7	30	58,8%	0,14 (0,08- 0,21)
$\geq 90\%$	191	148	3	27	59,1%	0,145 (0,09- 0,2)
$\geq 85\%$	192	155	2	20	57,5%	0,11 (0,06- 0,16)

A: concordantes adherentes; B: discordantes, adherentes según RDF y no adherentes según SMAQ; C: discordantes, no adherentes según RDF y adherentes según SMAQ; D: concordantes no adherentes; Exactitud: cociente entre la suma de los concordantes (A+D) y el total de la muestra utilizada (A+B+C+D).

Al comparar la pregunta semicuantitativa del SMAQ que categoriza la adherencia en 5 rangos (95- 100%; 85- 94%; 65-84%; 30-64%; <30%), con la adherencia por RDF categorizada de la misma manera, el grado de concordancia se mantenía bajo, $k= 0,23$ (IC_{95%}: 0,11- 0,35) y la exactitud del 78,4%. En la figura 8, se muestra la distribución de pacientes por los rangos de adherencia con los dos métodos de estimación de la adherencia.

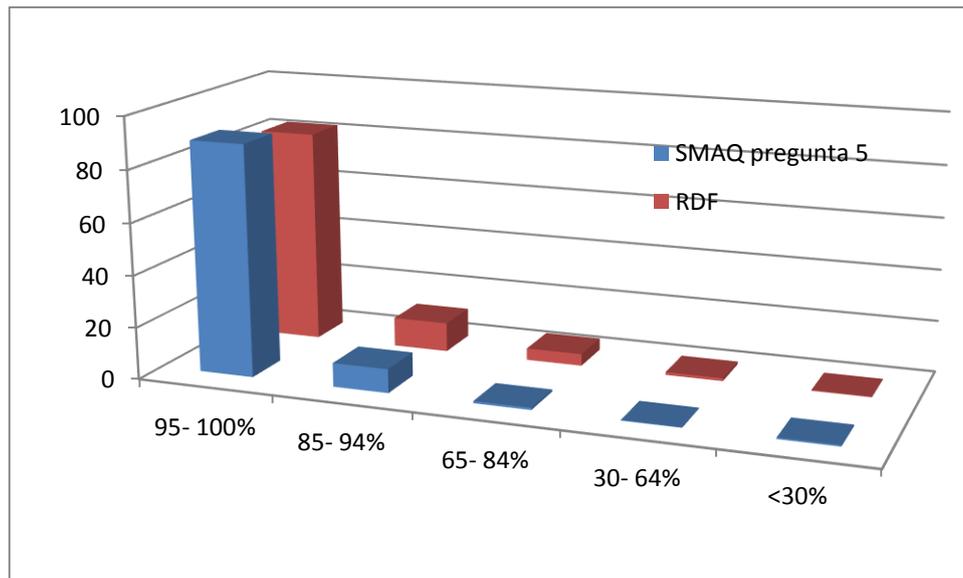


Figura 8. Distribución de pacientes por rango de adherencia según SMAQ y RDF

4.2.3. Factores relacionados con la adherencia

Para determinar los factores relacionados con la adherencia, se seleccionó el método de estimación de adherencia de los registros de dispensación de la medicación (RDF) frente al SMAQ, por que nos da una medida de la adherencia continua y nos permite categorizarla según el punto de corte establecido como óptimo. Además de, porque mide la adherencia de forma longitudinal. Las variables recogidas fueron seleccionadas tras una revisión de la bibliografía.

En el análisis univariante se encontró asociación entre la adherencia por RDF y los siguientes factores: grupo de riesgo, nivel de estudios, consumo activo de drogas, consumo activo de alcohol y la carga posológica al día, tal y como se aprecia en la tabla 15. En relación al grupo de riesgo, el grupo de HSH presentó una adherencia menor que el resto de los grupos. Lo mismo ocurría entre los pacientes con consumo activo tanto de drogas como alcohol, que presentaban valores inferiores que los no consumidores de sustancias. En cambio, en cuanto al nivel de estudios, los universitarios mostraron un nivel de adherencia mayor. Se evaluó la asociación entre la adherencia y el número de comprimidos al día (menor de 4 e igual o mayor que 4), de forma que la adherencia media en el primer grupo fue de 97,4 (\pm 5,5) y de 95,4 (\pm 9,6) en el segundo grupo ($p=0,0034$).

En cambio, no se encontró relación entre la adherencia con el sexo, edad, raza, situación laboral, soporte social, frecuencia de administración, tipo de tratamiento, tratamiento de hepatitis C y otros tratamientos concomitantes.

Tampoco se detectaron diferencias significativas en la adherencia medida por los RDF, entre los pacientes con ansiedad o con depresión según la escala HADS ($p>0,05$).

Tabla 15a. Adherencia según variables sociodemográficas

VARIABLES	Adherencia TPM (\pm DE)	p
Edad, r*	r*= 0,058	0,258
Sexo		0,60
Hombre vs Mujer	96,8 (\pm 7,2) vs 96,4 (\pm 7,2)	
Raza u origen		0,38
Caucásica	96,7 (\pm 7,4)	
Hispana	98,1 (\pm 2,7)	
Africana	95,5 (\pm 5,2)	
Otros	96,5 (\pm 5)	
Grupo de riesgo		0,041
UDVP	96,6 (\pm 6,2)	
HSH	95,9 (\pm 10,4)	
Heterosexual	98,8 (\pm 2,2)	
Otros/desconocido	98,3 (\pm 3,5)	
Nivel de estudios		0,018
Bajo o primaria	96,7 (\pm 6,4)	
Medio	95,4 (\pm 10,6)	
Alto o universitario	99,6 (\pm 1)	
Situación laboral		0,61
Activo	96,3 (\pm 8,4)	
Desempleado	97,3 (\pm 4,5)	
Pensionista	97,2 (\pm 5,5)	
Otros	97,7 (\pm 2,8)	
Soporte social o familiar		0,072
Si vs No	96,9 (\pm 7,5) vs 95,1 (\pm 7,4)	
Vivienda		0,78
Vive solo vs vive acompañado*	96,1 (\pm 8,1) vs 96,9 (\pm 7,2)	

b.i.d.: dos veces al día; DE: desviación estándar; ITIAN: Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido; ITINN: Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido; IP/r: inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir; q.d.: una vez al día; TPM: tasa de posesión de la medicación.* vive acompañado: incluye casa de acogida, residencia, otros. *r: coeficiente de correlación de Pearson.

Tabla 15b. Adherencia según variables clínicas

Variables	Adherencia TPM (\pmDE)	p
Situación en el momento del estudio		0,5
<i>Naive</i> vs Experimentados	97,2 (5,7) vs 96,6 (7,4)	
Consumo activo de drogas		<0,001
Drogas vs No	94 (8,1) vs 97,3 (7,2)	
Consumo activo de alcohol		<0,001
Si vs no	95,4(8,4) vs 98,9 (1,9)	
Depresión HADS si vs no	95,6 (7,7) vs 96,8 (7,2)	0,54
Ansiedad HADS si vs no	95,9 (7,4) vs 96,9 (7,2)	0,29
Tipo TAR basal		0,37
IP/r (o sin r)+ 2 ITIAN	95,6 (9,3)	
ITINN + 2 ITIAN	97,4 (5,3)	
ITIAN	98 (2,8)	
Otras combinaciones:	97,2 (6,1)	
Frecuencia de administración: q.d.vs b.i.d.	96,7 (7,6) vs 96,6 (6,2)	0,21
Restricciones alimentarias: No vs SI	96,8 (6,3) vs 94,6 (14,5)	0,21
Nº de unidades al día		<0,001
1- 2	97,2 (5,4)	
3	97,4 (5,5)	
\geq 4	95,4 (9,6)	
Cambio de tratamiento durante el estudio vs no	98,2 (3,2) vs 96,4 (7,7)	0,15
Tratamientos concomitantes		
Hepatitis C vs no	96,7(7,3) vs 96,7 (6,1)	0,76
Otros tratamientos vs no	96,5 (7,7) vs 98,1 (2,7)	0,53

b.i.d.: dos veces al día; ITIAN: Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido; ITINN: Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido; IP/r: inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir; q.d.: una vez al día.

En el análisis multivariante, las variables asociadas con la probabilidad de tener una adherencia superior al 85%, fueron el consumo activo de drogas y alcohol (OR=0,3; IC_{95%} 0,12 a 0,78, p=0,013) y la carga viral indetectable (OR=8,55; IC_{95%} 3,36- 21,74, p<0,0001). Además, se detectó una asociación en el límite entre el número de unidades al día igual o mayor de 4 y la adherencia (OR=0,4; IC_{95%} 0,157 a 1,002; p=0,01). Un tratamiento con mas de 4 comprimidos al día reducía un 60% la posibilidad de alcanzar una adherencia igual o mayor del 85%. El consumo de alcohol y drogas reducía un 70% la posibilidad de alcanzar una adherencia igual o mayor del 85%.

Cuando se consideró la adherencia como variable continua, los resultados fueron prácticamente los mismos y los factores que se asociaron con la no adherencia fueron también, el número de unidades al día superior a 4 (p=0,02) y el consumo activo de drogas y alcohol (p=0,005). Más marginalmente los pacientes a los que se les cambio el tratamiento durante el seguimiento, también tenían una adherencia superior (p=0,053). Y finalmente otro factor que contribuía a tener una adherencia superior al 95%, fue el apoyo familiar o social (OR=2,5; IC_{95%} 1,04 a 6,17, p=0,042).

Tabla 16. Datos de los distintos modelos estudiados.

	Adherencia continua B (se); p	Adherencia ≥85% OR (IC _{95%}),p	Adherencia ≥90% OR (IC _{95%}),p	Adherencia ≥95% OR (IC _{95%}),p
CVP indetectable vs detectable	4,7 (0,97); <0,0001	8,55 (3,36- 21,74), <0,000	4,85 (2,21- 10,64); <0,000	3,08 (1,47- 6,41); 0,003
Consumo drogas y alcohol vs no consumo	-2,15 (0,77); 0,005	0,3 (0,12- 0,78), 0,013	–	0,35 (0,19- 0,66); 0,001
Nº Comprimidos al día ≥4 vs <4	-1,8 (0,74); 0,017	0,4 (0,16- 1), 0,05	–	–
Cambio de tratamiento vs no	1,9 (0,99); 0,053	–	–	6,05 (1,35- 27,04); 0,019
Apoyo familiar si vs no	–	–	–	2,53 (1,04- 6,17); 0,041
R²/ ABC	9,7%*	0,80	0,65	0,70

– variable no incluida en el modelo final; ABC: área bajo la curva COR; B (se):beta (error estándar) ; *R²: variabilidad R² del modelo explicado a través de las variables independientes mostradas en el modelo.

En todos los modelos (adherencia $\geq 85\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$ y adherencia continua por RDF) se vió una asociación significativa entre presentar carga viral plasmática indetectable y la adherencia. De forma que, tener una carga viral indetectable aumentaba en 8,55 veces la probabilidad de tener una adherencia $\geq 85\%$.

En cuanto a la satisfacción medida por la escala ESTAR, se encontraron diferencias según el tipo de tratamiento ($p=0,04$); así como en la frecuencia de administración, de forma que la satisfacción media en los pacientes q.d. fue $50 (\pm 9,2)$ y para la b.i.d. de $48,3 (\pm 8,4)$, ($p=0,025$).

La ansiedad y la depresión se relacionaron inversamente con la satisfacción con el tratamiento. Pacientes con ansiedad clínicamente relevante, tuvieron una satisfacción global significativamente menor ($45,2 \pm 10,3$) que los pacientes sin ansiedad ($50,7 \pm 8,2$), ($p < 0,0001$). Lo mismo ocurría evaluando la depresión según la escala HADS ($45 \pm 11,4$ vs $50,1 \pm 8,5$; $p=0,019$). Los pacientes no adherentes según SMAQ presentaron un nivel de satisfacción significativamente menor ($48,6 \pm 8,9$) que los pacientes adherentes ($50,3 \pm 9$), $p=0,033$. En cambio, al medir la adherencia como variable continua por los RDF, solamente la diferencia fue significativa en la subescala de satisfacción con el estilo de vida ($p=0,0075$), no así en la subescala de satisfacción clínica ($p=0,36$), ni en la satisfacción global ($p=0,058$).

No se encontraron diferencias en la satisfacción con el TAR en relación al sexo, edad ($p=0,053$), raza, nivel de estudios, situación laboral, soporte social, consumo de drogas, número de unidades diarias, grupo de riesgo.

4.2.4. **Adherencia y resultados clínicos**

Con el objetivo de conocer la influencia de la adherencia en los resultados clínicos, se evaluó la adherencia medida por los registros de dispensación previa a la determinación de la carga viral plasmática y el recuento de linfocitos CD4+. También se quiso conocer los factores predictores del éxito terapéutico, es decir, la supresión de la carga viral.

En nuestra población, la media de linfocitos CD4+ fue de 642 ($\pm 312,7$) (mediana 593,5 cel/ μ L; IQR 438- 816). No existiendo diferencias significativas en la adherencia entre los distintos rangos de CD4+ (<50, 50-200, 200-500, ≥ 500) ($p=0,1169$).

En relación a la respuesta virológica, 321 (84%) pacientes presentaron CVP indetectable, siendo la mediana de la carga viral en los 61 pacientes con CVP detectable de 42 (IQR: 28- 77).

Tabla 17. Resultados clínicos del estudio.

Resultado clínico	Total n(%)
CVP, media (\pm DE)	512,3 (± 5558)
% pacientes con CVP indetectable	321 (84%)
Linfocitos CD4+, media (\pm DE)	642,1 ($\pm 312,7$)
Pacientes por rango de CD4+	
≤ 50	1 (0,3%)
51- 200	16 (4,2%)
201- 499	118 (30,9%)
> 500	247 (64,7%)

CVP: carga viral plasmática; DE: desviación estándar

La adherencia media en los pacientes con CVP indetectable fue de 97,4% ($\pm 5,1$) y del 92,7% ($\pm 13,1$) en los pacientes con CVP detectable ($p=0,0234$).

No hubo diferencias significativas en el resultado clínico entre los rangos de adherencia 85- 89% (OR= 0,96; IC_{95%} 0,12 a 8; $p=0,97$), ni en el rango 90- 94% (OR= 1,6 IC_{95%} 0,67 a 3,9; $p=0,29$), respecto a la adherencia superior o igual a 95%, tal y como se apre-

cia en la figura 9. Si en cambio, respecto a los rangos 80- 84% (OR= 6,7; IC_{95%} 2,1 a 21,8; p=0,002) y <80% (OR=10,1; IC_{95%}: 2,7 a 37,2; p<0,001).

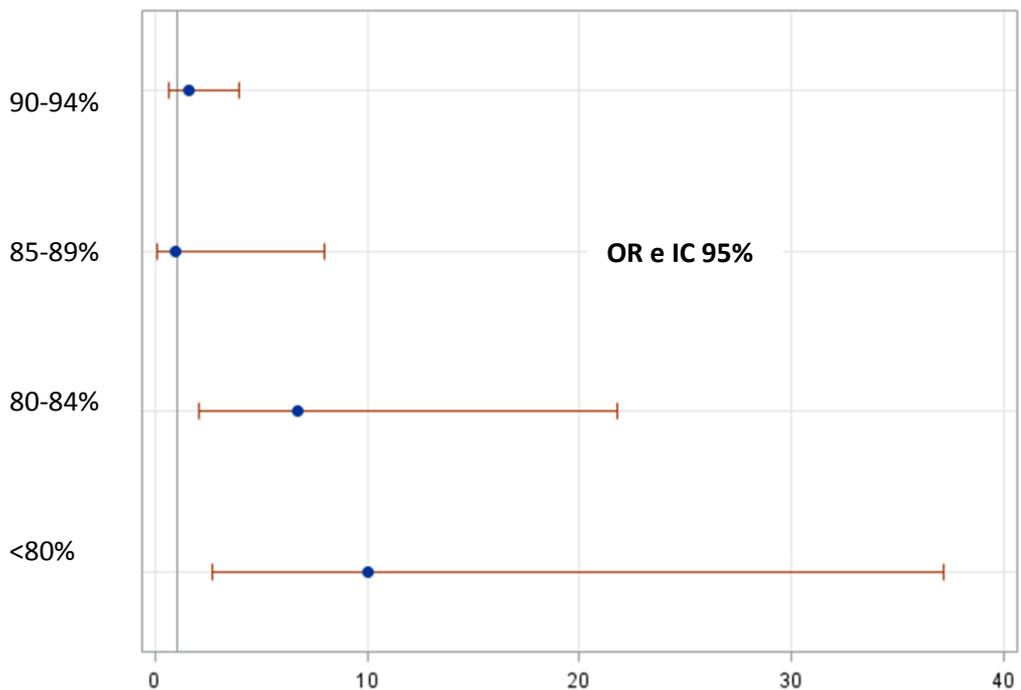


Figura 9. OR e IC_{95%} de la supresión virológica por categoría de adherencia por RDF.

Con el fin de conocer el umbral de adherencia al partir del cual la diferencia en el resultado virológico (porcentaje de pacientes con CVP indetectable) fuera significativa, analizamos los grupos con adherencia mayor o igual al 85% y los pacientes con adherencia menor al 85%. Entre los pacientes con adherencia superior o igual al 85%, el porcentaje de pacientes con respuesta virológica fue del 86,4% respecto al 45,5% en el grupo de pacientes con adherencia inferior al 85%. La probabilidad de supresión virológica en los pacientes con adherencia mayor o igual al 85% fue 7,6 veces mayor que en los pacientes con adherencia menor al 85% (OR= 7,6 IC_{95%} 3,1 a 18,6; p<0,0001).

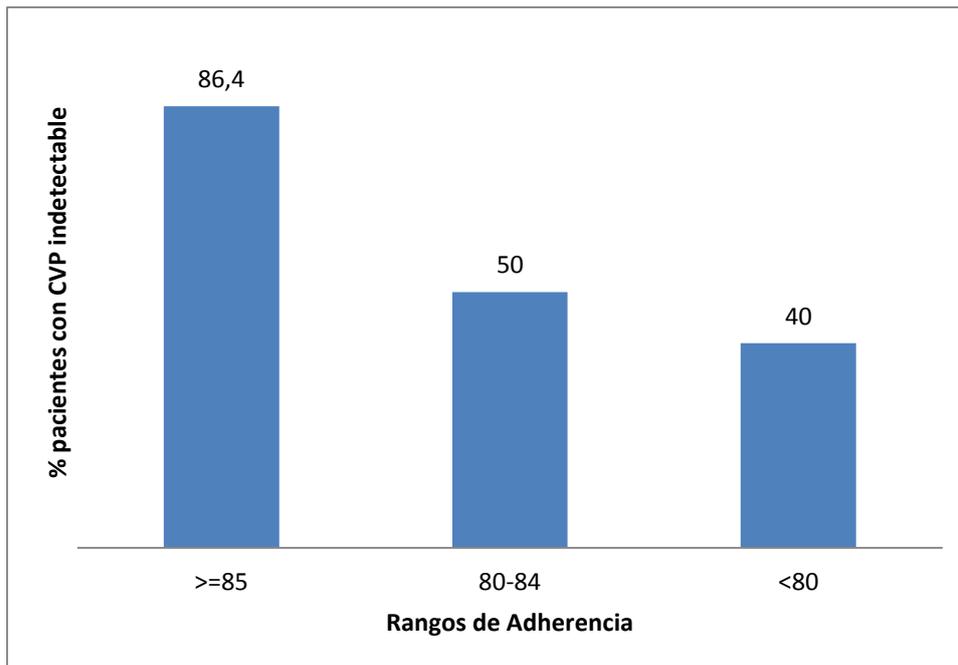


Figura 10. Porcentaje de pacientes con CVP indetectable según el rango de Adherencia por RDF.

La figura 10, muestra la distribución de pacientes con CVP indetectable por grupos de adherencia. Se observa que en niveles de adherencia superiores al 85%, los resultados obtenidos son similares y que en tasas de adherencia inferiores baja de forma considerable el número de pacientes con supresión virológica. De forma que, existen diferencias entre los pacientes con adherencia $\geq 85\%$; respecto a la adherencia entre 80- 84% (OR=6,3; IC_{95%} 2 a 20,5; p=0,002) y adherencias inferiores al 80% (OR= 9,5; IC_{95%} 2,6 a 35; p=0,0007).

En cambio, no se encuentra relación entre la adherencia medida por el cuestionario SMAQ y la respuesta virológica. El 86,6% de los pacientes adherentes según SMAQ tuvieron CVP indetectable, frente al 81,1% entre los no adherentes; y esta diferencia no fue estadísticamente significativa (OR: 0,67; IC_{95%} 0,38-1,2; p=0,16).

En la tabla 18, se refleja la capacidad predictiva de carga viral indetectable, de los dos métodos de medida de la adherencia utilizados, los registros de dispensación de farmacia, según los distintos umbrales de adherencia ($\geq 95\%$, $\geq 90\%$ y $\geq 85\%$), y el cuestionario SMAQ. La adherencia medida por los registros de dispensación de farmacia, presenta una sensibilidad muy alta, del 97% para el umbral de adherencia de 85% (TPM $\geq 85\%$),

con lo que identifica muy bien a los pacientes con CVP indetectable. No así el cuestionario SMAQ que presenta una sensibilidad del 54%. Por el contrario, la especificidad de los RDF es muy baja, entorno al 20%, con lo que no clasifica bien a los pacientes con CVP detectable. En cambio, si seleccionamos el umbral del 95% ($TPM \geq 95\%$), baja algo la sensibilidad al 86% y mejora la especificidad al 33%.

Tabla 18. Capacidad predictiva de supresión virológica de los RDF (%TPM) y del SMAQ.

Adherencia	VP	FP	FN	VN	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Exactitud
$\geq 95\%$	275	41	46	20	85,7 (81,4- 89,3)	32,8 (21,3- 46)	87 (82,8-90,5)	30,3 (19,6-42,9)	77,2
$\geq 90\%$	304	48	17	13	94,7 (91,7- 96,9)	21,3 (11,9- 33,7)	86,4 (82,3-89,8)	43,3 (25,5-62,6)	83
$\geq 85\%$	311	49	10	12	96,9 (94,4- 98,5)	19,7 (10,6-31,8)	86,4 (82,4- 89,8)	54,5 (32,2-75,6)	84,6
SMAQ	168	26	142	33	54,2 (48,5- 59,8)	55,9 (42,4- 68,8)	86,6 (81- 91,1)	18,9 (13,4-25,5)	52,6

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadero negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RDF: registros de dispensación de farmacia; TPM: tasa de posesión de la medicación.

Entre los factores asociados con la supresión virológica, están la adherencia, los años desde el inicio del tratamiento antirretroviral y también el tipo de tratamiento (figura 11).

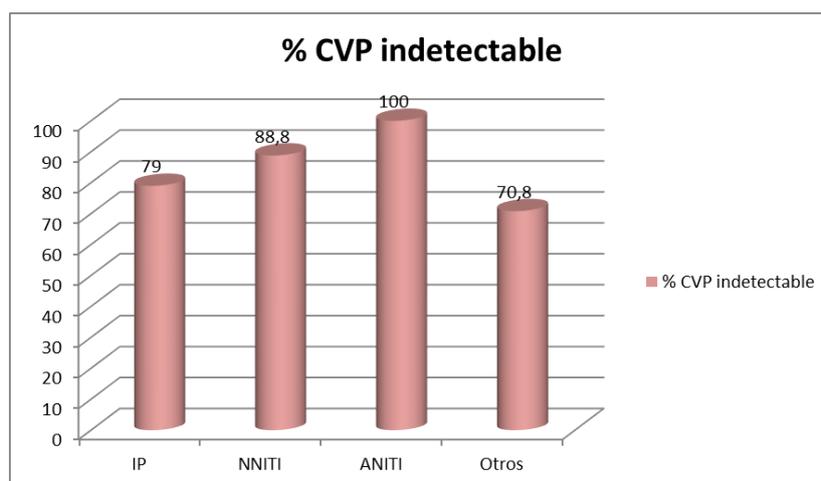


Figura 11. Porcentaje de pacientes con CVP indetectable según tipo de tratamiento

De forma que, un paciente que tenga una adherencia superior al 85% tiene 6,71 veces más probabilidad de ser indetectable ($p < 0,0001$). Además, se detectó una asociación con el tipo de tratamiento, de forma que, los pacientes con tratamientos basados en ITINN tuvieron una probabilidad dos veces mayor de tener carga viral indetectable, ajustado por la adherencia ($OR=2$; $IC_{95\%}$ 1,07 a 3,76, $p=0,029$). Lo mismo ocurre con los pacientes que llevan más de 10 años en tratamiento como se aprecia en la tabla 19.

Tabla 19. Variables relacionadas con la supresión virológica.

Variable	OR (IC_{95%})	p
Adherencia < 85% (TPM) vs <85%	6,71 (2,61- 17,24)	<0,0001
Tipo tratamiento: ITINN vs IP/r	2 (1,07- 3,76)	0,029
Años desde inicio de tratamiento ART >10 vs ≤10	2 (1,09- 3,77)	0,027
ABC	0,67	

TPM: tasa de posesión de la medicación; ABC: área bajo la curva de COR; IC95%: intervalo de confianza; ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido; IP/r: inhibidores de la proteasa con o sin ritonavir; OR: odds ratio.

4.2.4 **Histórico de adherencia en subgrupo de 382 pacientes**

De los 382 pacientes del estudio, 380 pacientes tenían datos de histórico de adherencia y dos no, por ser pacientes *naive* que habían iniciado el tratamiento el mismo año del estudio. La mediana de seguimiento de los 380 pacientes fue de 14 años (IQR: 10-14) y 206 pacientes (53,9%) tuvieron un seguimiento de 14 años.

242 pacientes (63,4%) presentaron un seguimiento constante durante todo el periodo de estudio; 100 pacientes (26,2%) tuvieron un seguimiento intermitente, con periodos de abandono, traslado temporal o suspensión del tratamiento; y 40 pacientes (10,5%) fueron pérdidas o finalizaron el seguimiento (pérdidas por fallecimiento o traslado definitivo).

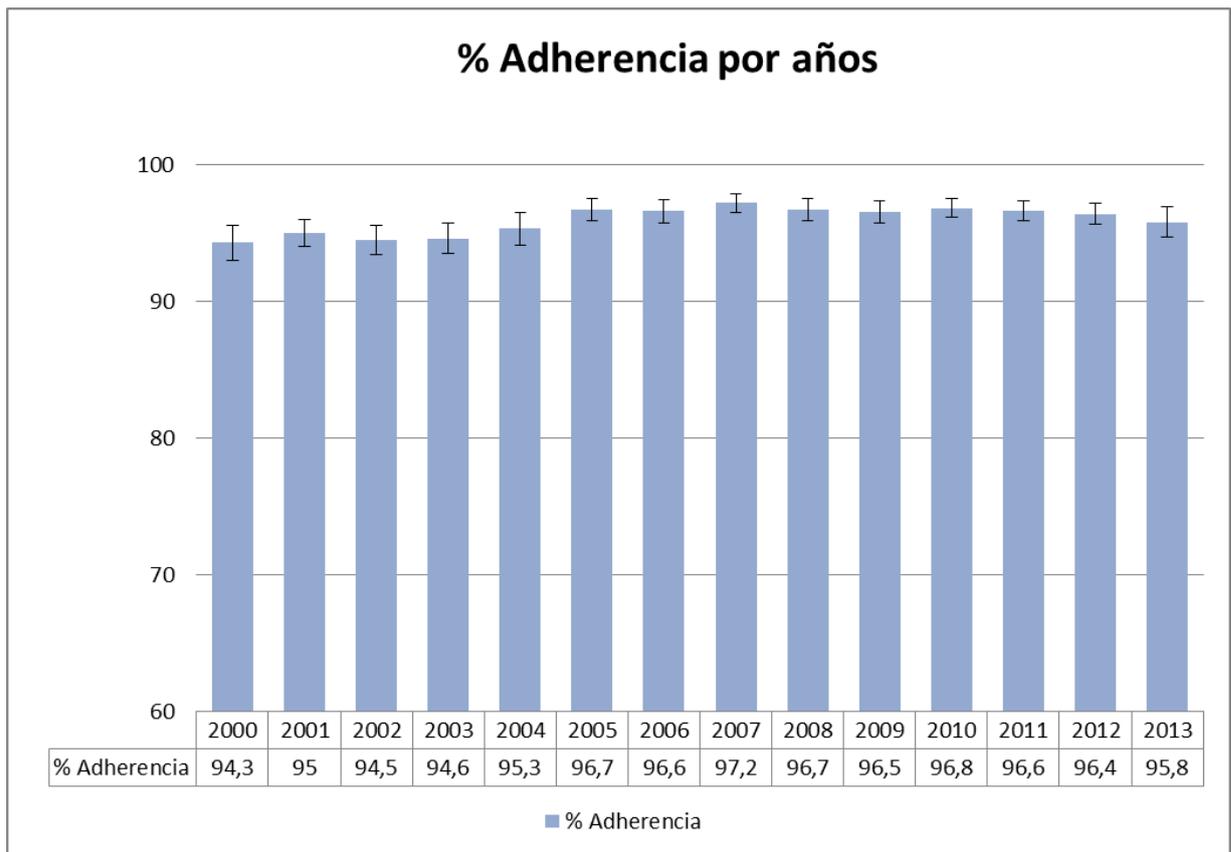


Figura 12. Evolutivo de la adherencia media por años en el subgrupo de 380 pacientes.

La adherencia media anual fue desde un 94,3% ($\pm 9,5$) el año 2000 a 95,8% ($\pm 10,7$) el año 2013, tal y como se ve en el evolutivo de la adherencia en la figura 12. La adherencia aumentó en todo el período 0,154 unidades por año ($p < 0,0001$), lo que confirma que en nuestra población, más allá de mantener los niveles de adherencia en el tiempo, fue aumentando ligeramente.

En la figura 13, se ve el evolutivo de adherencias según el umbral. De forma que, el porcentaje de pacientes con adherencia igual o mayor al 95% va de un 70% en 2000 a un 81% en 2013; el porcentaje de pacientes con adherencia igual o mayor al 90% va del 85% al 91%; y cuando consideramos el umbral de 85%, se mantiene en 83%.

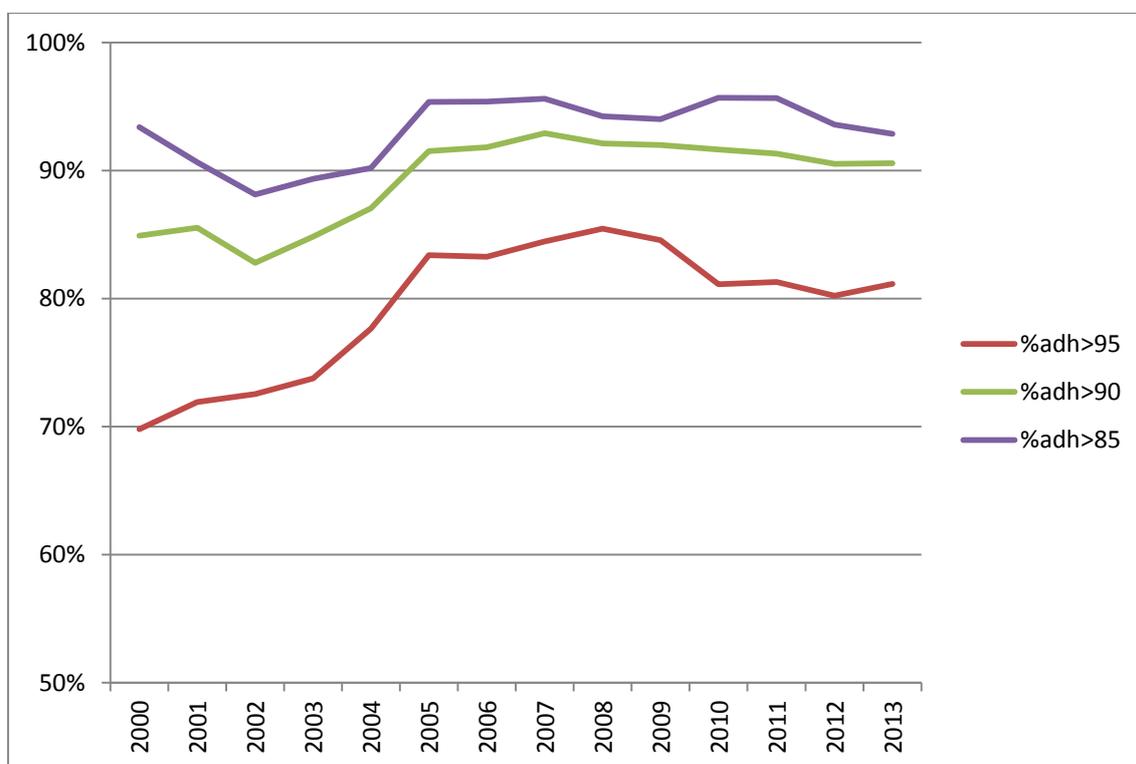


Figura 13. Evolución del porcentaje de pacientes por encima de cada umbral de adherencia.

Además de analizar la tendencia de la adherencia, se quiso conocer los resultados clínicos entre los pacientes con algún abandono. 39 pacientes (10,2%) abandonan el tratamiento en algún momento del seguimiento. La mayoría de los pacientes abandona uno o

dos años, siendo la mediana de abandono 2 años (IQR 1-2) y el rango de cero a 8. Los años de seguimiento tanto en el grupo de abandono (11,3 ±3,6), como en el grupo de no abandono (11,7 ± 3,4) son similares al global de los 382 pacientes (11,6 ±3,4). Comparando las variables entre el grupo de abandono y el grupo de ningún abandono, se detectaron diferencias significativas en la edad, de forma que los pacientes con abandono eran más jóvenes; pero también se encontraron diferencias en la adherencia y las variables clínicas (tabla 20).

Tabla 20. Características de los pacientes con abandonos respecto a los no abandonos.

	Global n=382 n (%)	Abandonos n=39 n (%)	No abandonos n=343 n (%)	p
Sexo: Hombres	275 (72%)	24 (61,5%)	251 (73,2%)	0,135
Edad, años ^{&}	46,5 (±7,4)	43,9 (±6,5)	46,8 (± 7,4)	0,004
Origen:				0,704
Caucásico	360 (94%)	94,87%	94,17%	
Otros	22 (6%)	2 (5,13%)	20 (5,83%)	
Grupo de riesgo				0,086
UDVP	232 (60,7%)	30 (76,9%)	202 (58,9%)	
Otros	150 (39,3%)	9 (23,1%)	141 (41,1%)	
Naïve en el estudio	43 (11,3%)	5 (12,8%)	38 (11,1%)	0,788
Años desde el inicio del tratamiento ART ^{&}	10,97 (±5)	11,18 (±5,13)	10,94 (±5,13)	0,947
Linfocitos CD4+ cel/μL ^{&}	642,1 (±312,7)	477,2 (±250,1)	660,8 (±313,9)	0,001
Pacientes con CVP indetectable	321 (84%)	27 (69,2%)	294 (85,7%)	0,018
Histórico adherencia* ^{&}	96,84 (±5,7)	91,65 (±8,7)	97,43 (±4,9)	<0,0001

*Histórico de adherencia desde 2000 al 2010: valor medio de las medianas históricas individuales;
[&] media (±DE); CVP: carga viral plasmática; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral..

La media del histórico de adherencia en el grupo con algún abandono es menor respecto a los pacientes con ningún abandono (p<0,0001). De la misma manera, el recuento de

linfocitos CD4+ es inferior, así como, el porcentaje de pacientes que suprimen la carga viral en el grupo de abandonos. Estos datos confirman el hecho de que los pacientes con un histórico de abandonos previo tienen peores niveles de adherencia y peores resultados clínicos con mayor tasa de fracaso virológico.

.

5. **DISCUSIÓN**

DISCUSIÓN

5.1. PROGRAMA CONTINUADO DE MEJORA ADHERENCIA

Intervenciones para mejorar la adherencia en pacientes con adherencias subóptimas

Tras aplicar el Programa intensivo de mejora de adherencia AMA de 6 sesiones, se apreció que la adherencia respecto al basal aumentaba significativamente en el grupo intervención respecto al grupo control y que esa diferencia se mantenía a los 3 años. Evidentemente esa diferencia de mejora fue mayor en el subgrupo de pacientes que completo el programa de intervención. En cambio, al analizar el número de pacientes con adherencias óptimas (mayores o iguales al 90% y 95%), la diferencia entre los grupos no era significativa a los tres años.

Una de las grandes limitaciones de las intervenciones es que normalmente solo se realizan en los inicios o cambios de tratamiento y con una duración limitada, por lo que su impacto sobre la adherencia se pierde con el tiempo (Koenig et al. 2008). Resultados de otros programas de intervención indican que generalmente el efecto de la intervención se reduce o incluso desaparece al finalizar la intervención, más aún Demonceau et al. 2013, lo cuantifican como un 1,1% de pérdida del efecto de la intervención al mes. Por lo que resulta determinante la duración de la intervención o diseñar intervenciones de soporte continuados. En nuestro centro, tras los resultados del AMA, se decidió implantar una AF más intensa en todos los pacientes con adherencias inferiores al 90% y esto probablemente propició que la diferencia entre los grupos se fuera reduciendo y ya a los 3 años, no hubiera diferencias significativas en el número de pacientes con adherencias óptimas. Tampoco las hubo en el resultado clínico, aunque en este caso se pueda explicar por el bajo poder estadístico del estudio debido al número de pacientes en cada brazo y a que probablemente sean suficientes niveles inferiores de adherencia tal y como se observa más adelante en el estudio del impacto de la adherencia en los resultados clíni-

cos. Previamente no se realizó un cálculo del tamaño muestral necesario para detectar diferencias en los resultados clínicos, al igual que Weber et al. 2004, que reportaron una mejoría en la adherencia, pero no diferencias en la CVP ni en el recuento de CD4+ entre los grupos. Incluso en una revisión sistemática de Mbuagbaw et al. 2015, de ensayos aleatorizados de al menos 6 meses de seguimiento, encuentran que pocas intervenciones han demostrado mejorar ambos parámetros, la adherencia y el resultado clínico.

El meta-análisis de Amico et al. 2006, concluye que hay un pequeño pero significativo efecto sobre la adherencia y que este efecto es mayor en los estudios con pacientes con dificultades previas en la adherencia. En la revisión de Simoni et al. 2006, el grupo de intervención tuvo un 50% más de probabilidad para alcanzar una adherencia óptima (superior al 95%) respecto al grupo control y un 25% más de conseguir suprimir la carga viral. Una posterior actualización obtenía datos similares, con mayor efecto en aquellos estudios con pacientes no adherentes y un menor efecto en los estudios de periodos de seguimiento más prolongados de unas 45 semanas (Simoni et al. 2010). En nuestra cohorte, se decidió diseñar la intervención para los pacientes con problemas de adherencia. En esta línea apuntan los autores de la publicación Simoni et al. 2009, que aplican una intervención de 3 meses, y no encuentra impacto en la adherencia ni en el resultado clínico. Los autores discuten si los programas de intervención demuestran su efectividad mejor cuando se aplican sobre pacientes con problemas de adherencia.

Una de las limitaciones del programa AMA, es la tasa de pérdidas importante, tanto previo al inicio del mismo como durante su aplicación. Los abandonos del seguimiento por parte del paciente o persistencia, traslados a otros centros y el hecho de ser otras las personas que acuden a por la medicación son frecuentes en la práctica real y dificultan enormemente la aplicación de las intervenciones. Esta circunstancia claramente se ve reflejada en el porcentaje de cumplimiento del programa en nuestro estudio, solo 22 pacientes (65%) completaron las 6 sesiones. En un estudio más reciente, de Gwadz et al. 2015, donde la intervención constaba de tres sesiones de motivación, solo el 17% de los pacientes completó todas las sesiones, aunque el 93,6% de los pacientes participaron en más de una actividad de intervención ofertada. En este estudio además de las sesiones de intervención motivacional disponían de otras intervenciones, intervención grupal con una participación del 59%, intervención de pareja (23,4%), además de una intervención por internet.

En el estudio de Chung et al 2011, donde la intervención constaba de 3 sesiones de counseling y alarma, completaron las tres sesiones el 82% de los pacientes, pero las dos primeras eran previas al inicio del tratamiento. Desde el primer mes hubo diferencia significativa en la adherencia entre el grupo control y el de intervención, y esta diferencia se mantuvo los 18 meses de seguimiento. Aunque en los dos grupos va bajando la adherencia media medida por RDF con el tiempo, el riesgo de tener una adherencia inferior al 80% y el riesgo de fracaso virológico fue mayor en el grupo control que en el de intervención.

En ambos grupos los pacientes son principalmente *naive* o tras abandonos. Mientras que Chung et al., proponen una intervención intensa en el inicio, las sesiones de Gwadz, son más espaciadas en el tiempo abarcando 9 meses. Es por ello, que al igual que ocurre en nuestro estudio, el porcentaje de no cumplimentación del programa es menor.

Resulta difícil comparar nuestro estudio en términos de tipo de intervención con otros estudios, porque las intervenciones planteadas en la literatura médica son muy heterogéneas y complejas (Nieuwlaat et al.2014), y no se mide el efecto separado de cada componente de la intervención. Demonceau et al. 2013, estiman un aumento del 5% en la adherencia cuando la intervención incluye un componente cognitivo-educacional y el programa AMA incluía tres sesiones en esta línea. Kripalani et al. 2007, consideran que es más probable que alcancen mejores resultados aquellas intervenciones múltiples o complejas aplicadas durante un período largo de tiempo, probablemente porque contemplan un mayor número de barreras potenciales que influyen sobre la adherencia y suponen un constante refuerzo de la adherencia en el tiempo. Una revisión más reciente de Chaiyachati et al. 2014 recomienda incluir los siguientes cinco componentes a la hora de diseñar un programa de intervención: la terapia cognitiva- conductual, educación, soporte del tratamiento, DOT y alarmas o recordatorios. Según Mannheimer et al. 2015, las intervenciones de adherencia exitosas son multi-componente o contemplan distintos aspectos, se centran en pacientes no adherentes y tienen un enfoque individualizado. Esto mismo se confirma en la revisión más reciente de Langebeek et al. 2015, donde evalúan los dispositivos electrónicos con feedback educativo al paciente frente a cuidado estándar y concluyen que los resultados positivos sobre la adherencia y resultado clínico desaparecen cuando solo se aplica esta intervención aislada y no va acompañada de otras intervenciones dentro de programas de múltiples componentes.

Otra limitación de los programas de intervención es el método de medida de la adherencia que es muy heterogéneo en los distintos estudios. Demonceau et al. 2013, seleccionan solo los estudios donde miden la adherencia por métodos electrónicos de monitorización de la medicación, tipo MEMS. Los pacientes del grupo de intervención tienen de media una adherencia 14,1% mayor que en el grupo control; en nuestro estudio la diferencia fue del 8% y analizando el subgrupo que completo el programa, del 15,5%; pero esta diferencia se redujo a los tres años debido a las intervenciones aplicadas en ambos grupos. En esta línea, de Bruin et al. 2010 realizaron un meta-análisis para medir el impacto del cuidado estándar en las intervenciones de adherencia en pacientes VIH positivo y concluyen que las intervenciones son beneficiosas, pero su efecto se ve reducido al aumentar los niveles de cuidado estándar.

Por todo ello, el diseño y realización de programas de intervención longitudinales, de larga duración en el tiempo, para mejorar y mantener la adherencia, asegurando que se mantenga en niveles óptimos resulta muy relevante.

Selección de pacientes candidatos de AF

En nuestro piloto, la mayoría de pacientes se seleccionaron por problemas de adherencia; también fue el PRM real más clasificado y la intervención más frecuente fue la educativa para mejorar la adherencia, confirmandose como una actividad esencial en el seguimiento del paciente VIH.

La selección de pacientes subsidiarios de seguimiento farmacéutico permite dedicar más tiempo a los pacientes con mayor riesgo, a pesar de que la limitación sigue siendo los pacientes que no acuden personalmente. Tal y como indica Park et al. 2008, es un colectivo con un porcentaje de inasistencia alto, y muchas veces es otra persona la que acude a recoger la medicación. En nuestro estudio esto motivó que el 5,7% de los pacientes seleccionados no recibieran AF. Otra limitación en la práctica diaria es que el porcentaje de pacientes subsidiario de AF fue alto (42,5%) y que la mitad de las intervenciones se realizaron entre los pacientes no citados, lo que dificultó la organización del trabajo.

Por lo tanto, se detectan dos situaciones que dificultan el seguimiento de los pacientes candidatos a AF. La primera, que el paciente no acuda con cita previa, en ese caso se debería aplicar los criterios de selección antes de la dispensación; y la segunda, cuando el paciente no acude personalmente a por la medicación. En este caso se deberían diseñar intervenciones para actuar sobre el cuidador o actuar en los momentos en que el paciente acude al hospital (días de análisis y consulta médica).

Entre los PRM encontrados destacan la falta de adherencia y en segundo lugar los problemas relacionados con el tratamiento de la hepatitis C, que supone una fuente importante de morbilidad farmacoterapéutica, tal y como se refleja en el estudio de Márquez-Peiró et al. 2006. La principal actuación farmacéutica se centró en mejorar la adherencia intentando individualizar la intervención teniendo en cuenta factores como mejorar la información, individualizar el régimen terapéutico, mejorar la relación entre sanitario y paciente, la complejidad del tratamiento y los efectos adversos. Si consideramos los PRM reales la mayoría están relacionados con la adherencia y la seguridad. En el estudio de Martín MT et al. 2007, se demuestra una relación muy estrecha entre la aparición de reacciones adversas y la adherencia; de manera que pacientes que refieren una reac-

ción adversa tienen mayor riesgo de incumplimiento. En nuestro piloto el 19% de las acciones farmacéuticas se relacionaron con la detección de reacciones adversas o el manejo de las mismas.

Una de las limitaciones que presenta basar el seguimiento de los pacientes únicamente en la aplicación de los criterios preseleccionados, es que al no practicar la entrevista a todos los pacientes no se sabe si se han detectado todos los problemas relacionados con los medicamentos. Por ello, estos criterios de selección se acompañan de una atención farmacéutica de seguimiento, que consiste en que cada paciente recibe como mínimo atención farmacéutica cada 3 o 6 meses. Más bien los criterios establecidos nos ayudarán a mejorar el seguimiento de los pacientes, ya que tenemos a los pacientes identificados con PRM potenciales.

Otra de las limitaciones detectadas es la existencia de pacientes que no reciben AF porque no acuden personalmente a por la medicación. Posibles soluciones a este problema serían atenderles el día que acuden a la consulta médica e intentar intervenir a través del familiar; pero realmente dificulta el seguimiento del plan farmacéutico.

La falta de estudios de seguimiento farmacéutico a pacientes VIH hace difícil comparar los resultados obtenidos. En el estudio de Barrueco et al. 2005, la atención farmacéutica solo se realiza al inicio o tras un cambio de tratamiento, a demanda del paciente y cuando se detecten PRM en la entrevista que requiera un seguimiento más intenso; pero nuestro estudio pretende establecer una frecuencia de atención farmacéutica mínima cada 3- 6 meses y otro sistema de criterios que nos alerten de posibles PRM; en cuyo caso se intensificaría la AF.

Como conclusión, la selección de pacientes con mayor riesgo de morbilidad farmacoterapéutica implica dedicar más tiempo al paciente que más lo necesita, marcando la frecuencia de seguimiento en función del PRM que presente cada paciente. La alta tasa de inasistencia y de acudir sin cita complica el trabajo de organización y obliga al farmacéutico a estar permanentemente disponible para la atención de estos pacientes. Así como a diseñar otras formas de atención para los pacientes que envían un familiar a recoger la medicación.

Mejorando la adherencia al horario

El grado de cumplimiento al horario en el estudio del 2009 fue alto (87%). Este dato del 2009 es similar al dato obtenido en la pregunta 2. “¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?”, del cuestionario SMAQ, aplicado un año más tarde en la misma cohorte. En él, el 80,6% de los pacientes afirmaba tomar la medicación siempre a la misma hora.

Lo que sí es remarcable es el hecho de que los pacientes con adherencias óptimas son también los que mejor adherencia al horario tienen. De hecho, el porcentaje de pacientes con adherencia óptima fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que se ajustaban al horario que en el que no se ajustaba.

Según el estudio de Gill et al. 2009, el porcentaje de pacientes que se ajustaban al horario y tenían una adherencia óptima medida por los dispositivos electrónicos EDM ($\geq 95\%$) fue del 47,8%; en nuestra cohorte en cambio el 71% de los pacientes presentaban una adherencia óptima medida por los registros de dispensación y eran adherentes al horario. Esta diferencia se pueda deber al método de medida utilizado, mientras que Gill utiliza un dispositivo electrónico, en nuestro estudio el dato de adherencia al horario lo obtenemos de la entrevista del paciente, lo que introduce un sesgo de memoria importante a la hora de medir la adherencia en un periodo de tiempo prolongado. En cambio, el dato de porcentaje de pacientes con adherencia óptima medido por EDM es similar al medido por los RDF en este estudio, 84,1% versus 79,2%. Pero no debemos restarle valor a la entrevista como herramienta indispensable para corregir hábitos inadecuados en la toma de medicación y recordar la importancia de la adherencia al horario.

En el estudio de Liu et al. 2006, donde miden la adherencia al horario por MEMS, detectan una desviación media al horario de 6h (mediana 0,56h) en 48 semanas de observación. Encuentran una asociación significativa entre la adherencia al horario y la supresión virológica a largo plazo, de manera que reduciendo la desviación media a 3 horas en la adherencia al horario, se reduce la CVP en 0,48 log cop/ mL a la semana 48.

Para corregir las desviaciones del horario, se han planteado intervenciones con envío de mensajes de texto recordatorios de la toma con resultados satisfactorios (Moore et al. 2015).

Evolución de la adherencia en el tiempo

Las medias de adherencia anuales en nuestra población fueron altas, en torno al 95% y similares a datos publicados (Deschamps et al. 2008), incluidos estudios en población española (Muñoz-Moreno et al. 2007). Además, se han mantenido las cifras anuales de adherencia media y del número de pacientes con adherencia óptima a lo largo de los años, en contra de lo publicado en distintos estudios que demuestran una disminución de adherencia con el tiempo (Lazo et al. 2007). En una cohorte de 903 pacientes *naive* que inician tratamiento ART desde 2000 a 2005 y con una mediana de seguimiento de 33 meses, la adherencia media baja del 79% a los 6 meses de iniciar tratamiento a un 72% en el periodo de 24- 30 meses (Lima et al. 2009). Cooper et al. 2009, también confirman que en pacientes *naive* y tras seis meses de seguimiento, el porcentaje de pacientes con adherencia inferior al 95% de las tomas aumentaba, determinando una relación inversa entre el mayor número de síntomas asociados al VIH y al tratamiento; y la adherencia.

En nuestra cohorte más allá de mantenerse, hay un ligero aumento de adherencia probablemente relacionada con las intervenciones diseñadas para corregir la falta de cumplimiento; además de otros factores como la progresiva simplificación y tolerancia de los tratamientos TAR en los últimos años.

En el análisis del patrón individual de adherencia de Schonnesson et al. 2006, un 61% de los pacientes se mantiene 100% adherente durante 24 semanas de seguimiento, un tercio comunica no adherencia en alguna visita de seguimiento y los casos de no adherencia mantenida son también mínimos. En nuestra cohorte obtenemos un dato similar y el 59% de los pacientes se mantuvo adherente de forma constante durante un seguimiento medio de tres años.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que solamente se calcula la adherencia anual de aquellos pacientes con datos de adherencia superior a 3 meses; el resto son

catalogados como suspensión de tratamiento, traslado, fallecimiento o abandono del seguimiento. Por otro lado, sería interesante conocer no solo la evolución de los niveles de adherencia en nuestra cohorte, también si el histórico de adherencia influye en los resultados clínicos, tal y como se analizó en el subgrupo de 382 pacientes.

Como conclusión, en nuestra cohorte de pacientes los valores de adherencia se mantienen estables con el tiempo, incluso se puede decir que presentan una tendencia positiva. Aún así, no debemos olvidar que un 20% de nuestros pacientes tienen adherencias subóptimas y que una parte importante de los pacientes abandona el tratamiento.

5.2. INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA LONGITUDINAL AL TAR EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS

Adherencia y Concordancia entre los métodos de medida de la adherencia SMAQ y RDF

En el estudio para determinar la relación de la adherencia longitudinal con los resultados clínicos, se obtuvo un nivel de adherencia medio por los registros de dispensación, alto, del 96,7%, en sintonía con los datos del histórico de adherencia de nuestra cohorte que ronda el 96% a partir del 2006. En cambio, solamente el 50,8% resultaban adherentes según el cuestionario SMAQ, confirmandose un grado de acuerdo pobre entre los dos métodos.

En otros estudios similares y de nuestro entorno, la diferencia encontrada entre ambos métodos fue menor, aunque al igual que en nuestro estudio la adherencia por los RDF fue mayor. Así Ortega et al. 2010, encuentran un 76% de los pacientes adherentes según SMAQ y 84,8% adherentes según RDF. En el de Ventura et al. 2014, 61% era adherente según SMAQ y 90,6% según RDF. En cambio, en un estudio previo de Ventura et al 2007 ArpasII, solamente un 47,3% de los pacientes se mostró adherente con el SMAQ, más acorde con nuestros datos.

En el estudio de Knobel et al. 2002, había diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con CVP indetectable entre los pacientes adherentes o no según el SMAQ (68,3% vs 46%); no así en nuestro estudio (86,6% vs 81,1%). El cuestionario SMAQ no tuvo una buena capacidad predictiva de supresión virológica; a diferencia de como se comportó en el estudio de Knobel con una sensibilidad frente a MEMS del 72% y una especificidad del 91%. Tampoco el escenario es el mismo y los tratamientos ART actuales son claramente más eficaces y potentes incluso en niveles de adherencia inferiores.

Según el artículo de Ortega- Valín et al. 2010, los RDF considerando una adherencia superior al 95%, tienen una sensibilidad del 93,5% algo superior a nuestro estudio (85,7%) al igual que el SMAQ que presenta una sensibilidad del 82,6% (en nuestro estudio solamente 54%). Según los autores, solo la pregunta 1 y 5 tienen buena capacidad predictiva de la supresión virológica y el resto de las preguntas aportarían información

sobre las causas de la adherencia. La diferencia respecto a nuestro estudio es que solo se realizó en pacientes con tratamiento de dos ITIAN más efavirenz y no con IP/r.

En la mayoría de los estudios de la revisión de Shi et al. 2010, los cuestionarios aplicados presentaban una concordancia moderada o alta con los dispositivos de monitorización de la adherencia tipo MEMS. Los cuestionarios más utilizados fueron el AACTG, el cuestionario de Morisky, el cuestionario BMQ (Brief Medication Questionnaire) y la escala analógica visual, VAS. En cambio, otros cuestionarios anónimos mostraron un grado de acuerdo bajo. El estudio de Cook et al 2005, aunque no en pacientes VIH, también encontró un bajo nivel de concordancia entre los RDF y tres cuestionarios previamente validados.

Hay dos aspectos que pueden explicar esta falta de acuerdo, el horizonte temporal y el aspecto de la adherencia que mide cada uno de los métodos. En primer lugar, Los dos son métodos que miden la adherencia retrospectivamente, pero el horizonte temporal que abarcan es distinto. En el caso del cuestionario SMAQ, mide la adherencia en las 4 semanas previas, mientras que los registros de dispensación de farmacia lo miden en periodos de tiempo más largo. De hecho, pierden exactitud cuando el intervalo de tiempo es excesivamente corto y se recomiendan periodos superiores a 3 meses y mejor de 6 meses (McMahon et al. 2011). En el caso de los cuestionarios, hay que tener muy presente el sesgo de memoria, por lo que se recomienda preguntar sobre las dosis omitidas en un intervalo de tiempo corto y reciente, la semana previa o menos, y preguntar sobre aspectos más globales de la adherencia en un periodo de tiempo mayor, como puede ser, el mes anterior (Thompson et al. 2013).

En segundo lugar, el aspecto de la adherencia que miden es distinto. Mientras que los registros de dispensación el número de dosis tomadas por el paciente; el cuestionario SMAQ mide otros aspectos de la toma de la medicación, como son, la adherencia al horario, la existencia de olvidos (pero no los olvidos no intencionados), la omisión de la toma de medicación asociada a efectos adversos, etc. Aunque la pregunta 5 pretende ser semicuantitativa, solamente recoge información de la semana previa y es por ello que tampoco presenta una buena concordancia con los registros de dispensación.

Se aplicaron los dos métodos por ser los más ampliamente utilizados en nuestro medio. Logicamente, y así lo han demostrado nuestros datos, el horizonte temporal que abarca

el método de registros de dispensación es más acorde al horizonte temporal necesario para que un fármaco muestre su efectividad (hasta 24 semanas en casos de viremias muy elevadas según las recomendaciones Gesida 2015). Así, los registros de dispensación presentaron una mayor capacidad predictiva de la carga viral en nuestro modelo.

Thompson et al. 2013, recomiendan aplicar cuestionarios de adherencia de forma rutinaria por ser una herramienta fácil de implementar, aunque se asocie más débilmente que los dispositivos electrónicos y los registros de farmacia, con la respuesta al tratamiento.

En resumen, si se pretende medir la adherencia longitudinal, se deberían utilizar métodos que miden la adherencia longitudinalmente, como son los registros de dispensación de farmacia y los dispositivos electrónicos. En la práctica clínica habitual es poco frecuente disponer de dispositivos electrónicos por el alto coste que supone, es por ello que los RDF apoyados por otros métodos como la medicación auto-reportada o el recuento de medicación sobrante, son más habituales.

Por el contrario, si se quiere investigar o profundizar en aspectos concretos de la adherencia y especialmente enfocados a corregir la adherencia o plantear intervenciones individualizadas, tendrán un gran valor los cuestionarios.

Factores relacionados con la adherencia

En relación a los factores asociados a una adherencia menor al 85%, en nuestra cohorte fueron el consumo activo de drogas y alcohol, y más marginalmente una mayor carga posológica. En cambio, no se detectaron diferencias significativas en la adherencia medida por los RDF y el cuestionario SMAQ, entre los pacientes con ansiedad o con depresión ($p > 0,05$) según HADS, a diferencia de lo que consiguen otros estudios.

En la revisión de Hendershot et al. 2009, los pacientes que consumían alcohol tenían una probabilidad de ser adherentes del 50- 60% respecto de los abstemios o los que consumían poco alcohol, es decir una OR de 0,548 (IC_{95%}: 0,49 a 0,61). En nuestro caso, la OR fue de 0,4 (IC_{95%}: 0,12 a 0,78). El tamaño del efecto era algo mayor en los estudios que analizaban el consumo de alcohol de riesgo o desórdenes relacionados con el uso del alcohol, frente a los que consideraban el uso de alcohol en global, que ha sido nuestro caso. Además, la evidencia disponible sugiere que, la cantidad de alcohol es un factor predictor de no adherencia más importante que la frecuencia de consumo de alcohol.

En cuanto al consumo de drogas y alcohol, los meta-análisis más recientes (Langebeek et al 2014, Atkinson et al. 2009), sobre predictores de no adherencia indican que junto con la depresión y ansiedad, son comorbilidades estrechamente relacionadas con la falta de adherencia.

En un intento por explicar la asociación entre depresión y adherencia al TAR, el estudio de Magidson et al. 2015, se centró en la influencia de la estructura del estilo de vida (*“lifestyle structure”*), es decir, el grado de rutina y organización de las actividades diarias, sobre la adherencia. La presencia de síntomas depresivos medidos por la escala *“Brief Symptom Inventory”*, se relacionó con una menor estructura del estilo de vida en el tiempo, lo que a su vez predijo una menor toma de medicación y una menor adherencia al horario; lo que explica el efecto mediador del estilo de vida entre los síntomas depresivos y la adherencia. En el estudio de Houston et al. 2015, en un grupo de pacientes con síntomas de depresión clínicamente importantes, vieron que aquellos con una alta autoeficacia al tratamiento presentaban mayor probabilidad de alcanzar niveles óptimos de adherencia. Y en cambio no hubo diferencias en los síntomas de depresión,

entre los pacientes con adherencias óptimas respecto a las no óptimas; en línea con los hallazgos de nuestra población, donde no hay diferencias significativas en la adherencia media entre los pacientes con depresión y sin depresión.

La adherencia media entre los pacientes con menor carga posológica (menor o igual de 4 comprimidos al día) fue significativamente mayor que en el grupo de más de 4 comprimidos al día ($p=0,0034$). Ventura et al. 2014, también encontraron diferencias entre la adherencia medida por SMAQ entre los pacientes que tomaban 1 comprimido al día, los que tomaban de 2-4 comprimidos al día y los que tomaban más de 4. No en cambio, cuando medían la adherencia por RDF. En la revisión de Atkinson et al. 2009, demostraban que una mayor carga posológica, mayor que 10 comprimidos al día, se asoció con mayor no adherencia (OR 1,5; IC_{95%}: 1,3-1,7). En nuestro estudio solo un paciente tenía un tratamiento de 10 comprimidos, la mediana fue de 3 comprimidos al día (IQR 2-4). Lazo et al. 2007, hacen el corte en 4 comprimidos y también les sale que influye significativamente en la adherencia en el grupo de mujeres, al igual que en nuestro estudio; pero también en los regímenes basados en IP. Según Martin et al. 2008, los pacientes con ITINN tienen mayores niveles de adherencia que los basados en IP (96,2 vs 92,6, $p<0,000$). En nuestra población en cambio, no se encontraron diferencia en la adherencia según el regimen terapéutico ($p=0,37$).

El uso de farmacias que hacían seguimiento a los pacientes VIH y los tratamientos con combinaciones a dosis fijas se asociaron fuertemente con tener adherencias superiores al 95% en el estudio de Cocohoba et al. 2012.

La satisfacción media al tratamiento antirretroviral en nuestro estudio, fue de $49,5 \pm 9$, similar a la obtenida en el estudio de Ventura et al. 2014 ($52,1 \pm 7,4$), donde detectaron diferencias en satisfacción según el esquema posológico al igual que en nuestro caso, donde la satisfacción fue distinta según el tipo de tratamiento y a favor de la frecuencia de administración q.d.

Al igual que ocurre en Ventura et al. 2007 Arpas I, los pacientes adherentes según SMAQ tuvieron una satisfacción con el tratamiento significativamente mayor que los no adherentes (Ventura 50,4 vs 46,5, $p=0,001$; y en el nuestro 50,3 vs 48,6, $p=0,033$). En nuestro caso, también se encontró relación entre la adherencia continúa medida por registros de dispensación y la subescala de satisfacción con el estilo de vida.

En el meta-análisis de Langebeek et al. 2014, que incluía más de 100.000 pacientes VIH, el factor más fuertemente asociado a la adherencia fue las creencias del paciente, especialmente la autoeficacia percibida de la adherencia. Entre los factores con asociación media estaba el uso activo de sustancias al igual que ocurre en nuestra población y los síntomas depresivos, que en nuestro caso no se asociaron con la adherencia calculada por los RDF ni según el cuestionario SMAQ. También existe una asociación más débil con la complejidad del tratamiento, en concreto con la frecuencia de administración y la carga posológica o número de unidades al día.

Relación de la Adherencia con los Resultados clínicos

En nuestro estudio, la adherencia media por RDF en los pacientes con CVP indetectable fue estadísticamente superior respecto a los pacientes con CVP detectable, demostrando la relación entre los niveles de adherencia y el resultado clínico. En cambio, no se detectaron diferencias significativas entre la adherencia y el recuento de CD4+.

A la hora de definir un *cut-off* o umbral de adherencia a partir del cual los resultados clínicos son relevantes, en nuestro estudio un nivel de adherencia superior al 85% fue suficiente para alcanzar los mismos resultados de supresión virológica.

Según Viswanathan et al. 2015, el porcentaje de pacientes con supresión virológica en pacientes con adherencias entre 90- 95% no difiere de aquellos con adherencias superiores a 95%. Aunque cuando contemplaban el tipo de tratamiento, los tratamientos basados en IP/r, tenían menor probabilidad de suprimir la carga viral en niveles de adherencia inferiores a 95% respecto a mayores o iguales a 95%. En cambio, en los tratamientos basados en NNITI, eran suficientes niveles de adherencia de 85- 89%, para alcanzar la supresión. Más aún, Parienti et al. 2008, sugieren que en pacientes en tratamiento con NNITI y niveles bajos o moderados de adherencia (<80%), la duración de la interrupción del tratamiento está más relacionado con rebrote virológico que la adherencia media. En nuestro estudio no se detectaron diferencias en la adherencia según el tipo de tratamiento; pero sí en los resultados clínicos; de forma que los pacientes con tratamientos basados en ITINN, tenían mayor probabilidad que los basados en IP/r para alcanzar supresión virológica.

Una revisión de Kobin et al. 2011, llega a la conclusión el nivel de adherencia necesario será distinto según el tipo de tratamiento, pero que hay discrepancias en los resultados de los estudios debido a los métodos de adherencia utilizados. Lo que sí evidencian es que los niveles de adherencia necesarios han ido bajando desde 1990.

Los datos de Gordon et al. 2015, son más acordes con los nuestros, además también usan los registros de dispensación para calcular la TPM, como método de adherencia. En este estudio, una TPM igual o superior al 90% se relacionó con un 1,1% de fracaso

virológico, y una TPM entre 80- 90% con 3,5% de carga viral detectable. Ellos califican como adecuado el umbral de 80%, más cercano al obtenido en nuestro estudio 85%, que al umbral histórico establecido por Paterson et al. 2000, donde una adherencia superior al 95% se relacionaba con un 22% de fracaso virológico. En nuestro estudio, una adherencia superior o igual a 85% se relacionó con un 13,6% de fracaso virológico y los mismos datos se obtuvieron para una adherencia superior al 95%.

La diferencia con los resultados de Paterson et al 2000, se puede justificar porque probablemente el escenario no sea el mismo y porque las terapias actuales sean más potentes y menos exigentes en lo relativo a la adherencia. En la cohorte NA-ACCORD (Althoff et al. 2012), se vio un aumento en el porcentaje de pacientes en tratamiento que suprimen la CVP desde 2000 a 2008. También los datos de Viswanathan et al. 2015, apuntan en la misma línea y la proporción de pacientes con supresión virológica aumenta con el tiempo desde un 38% en 2001 hasta el 84% en 2010.

Aunque un nivel de adherencia superior al 85% sería suficiente para alcanzar los mismos resultados de supresión virológica, este dato ha de interpretarse con precaución y seguir animando al paciente a alcanzar y mantener niveles de adherencia perfectos. A pesar de que en nuestro estudio no se detectaron diferencias en la adherencia entre los distintos tipos de tratamiento, sí las hubo en la tasa de supresión virológica a favor de los ITINN, por lo que sería prudente considerar una mayor adherencia con IP/r y en tratamientos de rescate.

Histórico de adherencia en el subgrupo de 382 pacientes

Nuestros resultados muestran que el nivel de adherencia anual va creciendo ligeramente en 0,154 unidades por año, lo que confirma en nuestra cohorte que más allá de mantener la adherencia en el tiempo, es posible ir aumentándola ligeramente.

De toda la población solamente el 63,5% de los pacientes observa un seguimiento constante, en el resto el seguimiento es intermitente y en un 10% de los casos el paciente interrumpe o abandona la asistencia sanitaria.

Según el programa Medical Monitoring Project (Hall et al. 2013), el sistema de vigilancia del cuidado que reciben los pacientes con VIH en Estados Unidos, de un total de un millón 100 mil personas con VIH en el 2009, el 82% estaban diagnosticadas, un 66% iniciaron asistencia sanitaria en los tres primeros meses tras el diagnóstico, 37% se mantuvieron en la asistencia sanitaria; a un 33% se les prescribió tratamiento antirretroviral y solo un 25,3% tuvieron supresión de la carga viral. Se detectó una gran variabilidad según el grupo de edad en la probabilidad de alcanzar supresión virológica a favor de los pacientes mayores de 55 años. Resulta llamativo en el estudio de Hall et al. 2013, el hecho de que poco más del 50% de los pacientes reciben una asistencia médica regular o continuada. En nuestro caso las interrupciones o abandonos rondan el 10%, quizás nuestro dato sea menos dramático, debido a que la asistencia médica en nuestro medio es universal. No así en Estados Unidos donde, el no disponer de seguro médico, así como la falta de soporte social pueden ser factores determinantes de la asistencia médica. También el estigma asociado al VIH podría influir negativamente para retener al paciente en la asistencia sanitaria.

Nosyk et al. 2015, intentan caracterizar la persistencia o retención en el tratamiento y concluyen que una edad joven, fases tempranas de la enfermedad y el uso de drogas por vía parenteral se asociaron a la menor duración de la retención en el tratamiento y una más larga duración del tiempo sin ART. En nuestro caso, la edad media de los pacientes con abandonos fue menor que en el grupo de no abandonos; pero no encontramos diferencias en el resto de las variables.

Yehia et al. 2015, entrevistan a 51 pacientes con el objetivo de conocer las barreras en la retención en la asistencia sanitaria. Los pacientes opinan que las llamadas telefónicas recordatorias de la cita facilitan la asistencia a la misma, aunque datos recientes muestran que hay muchos pacientes sin móvil y que un número importante de pacientes tienen cortes del servicio telefónico, lo que dificulta esta intervención (Car J et al. 2012, Norton et al. 2014) En esta misma línea, Christopoulos et al. 2014, describen un protocolo para investigar la intervención basada en envío de mensajes para mejorar el mantenimiento en la asistencia sanit. A la espera de obtener resultados más concluyentes, el utilizar recordatorios para mejorar la asistencia a consultas médicas y la asistencia a las consultas de farmacia para recoger medicación, son intervenciones sencillas y deberían considerarse en todos los programas de intervención. En nuestro medio, esta medida esta implantada desde el 2010, no solo como recordatorio de la cita médica, incluso para avisar de las citas de farmacia de forma automática. Otra intervención que se ha planteado es la de mejorar la relacion entre el paciente y el proveedor de la salud para mejorar la retención en la asistencia sanitaria (Flickinger t al. 2013).

Definitivamente, no solo hay que alcanzar y mantener buenos niveles de adherencia al tratamiento antirretroviral, es también esencial mantener al paciente en la asistencia sanitaria. Recientemente en esta misma línea, se ha publicado la Guia de la IAPAC para optimizar el cuidado continuado en VIH (IAPAC guidelines 2015). En esta guia reflexionan sobre la retención del paciente y recomiendan no solo una monitorización rutinaria de la adherencia, sino que indican para todos los pacientes una monitorización sistemática de la retención en la asistencia sanitaria. Para ello, se deberían considerar alertas automáticas en caso de que el paciente lleve un tiempo sin acudir a una cita o identificación de pacientes que no recogen en un tiempo la medicación.

6. **CONCLUSIONES**

CONCLUSIONES

A pesar de la mejoría en la tolerabilidad y eficacia de los tratamientos anti-retrovirales en los últimos años, la adherencia sigue siendo un aspecto indispensable para alcanzar los objetivos en salud. Más concretamente, la adherencia a largo plazo va a ser determinante para alcanzar los mejores resultados clínicos.

Definitivamente, se debe monitorizar de forma rutinaria y continuada la adherencia para detectar a los pacientes no adherentes y desarrollar estrategias para mejorar su adherencia, así como para mantenerla en niveles óptimos, de forma que las intervenciones continuadas de soporte de la adherencia son incuestionables.

Son especialmente preocupantes los abandonos o la falta de retención en la asistencia sanitaria, por lo que se deberían diseñar estrategias diferentes para cada escenario, es decir, estrategias para mantener la adherencia óptima, estrategias para aumentar la adherencia y estrategias de mantenimiento del paciente en el sistema sanitario.

Conclusiones aprendidas del Programa Continuo de Mejora de la Adherencia:

- Importancia de las Intervenciones intensas de mejora de la adherencia en pacientes con adherencias subóptimas. Los “programas continuados de mejora de la adherencia” son especialmente efectivos para los pacientes que los siguen.
- Necesidad de las Intervenciones de seguimiento o continuadas en el tiempo para asegurar niveles óptimos de adherencia a largo plazo.
- Mejorar el seguimiento de los pacientes con mayor riesgo de morbilidad farmacoterapéutica. Adherencia subóptima, efectos adversos o tolerancia y tratamiento concomitante de hepatitis C.
- Inasistencias a consultas y abandonos son problemas a tener en cuenta. Diseñar intervenciones contemplando este escenario.
- Importancia de recordar la adherencia al horario.

- Es posible mantener una adherencia óptima en el tiempo. En nuestra cohorte se detecta una tendencia positiva en la adherencia media anual.

Conclusiones extraídas del estudio de la Influencia de la Adherencia longitudinal al tratamiento ART en los resultados clínicos:

- La adherencia está estrechamente relacionada con los resultados clínicos.
- En nuestro estudio el umbral de adherencia relacionado significativamente con la respuesta virológica fue el 85%.
- La adherencia medida por los registros de dispensación de farmacia tiene una mayor capacidad predictiva de la supresión viral respecto al cuestionario SMAQ.
- El grado de acuerdo entre la adherencia medida por los registros de dispensación de farmacia y el cuestionario SMAQ es pobre.
- En nuestra cohorte de pacientes con infección por VIH en tratamiento, el único factor determinante relacionado con la adherencia menor del 85% por RDF resultó ser el consumo activo de drogas y alcohol.
- Prestar especial atención a los pacientes con desordenes de abuso de sustancias, así como a la enfermedad mental.
- Es imprescindible incorporar intervenciones que eviten los abandonos del tratamiento y aseguren la asistencia sanitaria continuada.

Finalmente, es indiscutible que la terapia antirretroviral disminuye la morbilidad y mortalidad del paciente VIH; por lo que el inicio temprano del tratamiento es absolutamente recomendable. Pero para alcanzar un resultado óptimo, se ha de asegurar un buen seguimiento y la retención del paciente en la asistencia sanitaria. Con ello, más allá de obtener un beneficio directo en la salud del paciente, se controlará la transmisión de la enfermedad.

7. **BIBLIOGRAFIA**

Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e1-34.

Althoff KN, Buchacz K, Hall HI, Zhang J, Hanna DB, Rebeiro P, et al; North American AIDS Cohort Col-laboration on Research and Design. U.S. trends in antiretroviral therapy use, HIV RNA plasma viral loads, and CD4 T-lymphocyte cell counts among HIV-infected persons, 2000 to 2008. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 325-35.

Amico KR, Zuniga JM, Wilson IB, Gross R, Young B. Provider Guidance for Linking Patients to Antiretro-viral Therapy Adherence Interventions: Recommendations from an IAPAC Advisory Committee on Ad-herence Monitoring and Support. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013 Mar; 12(2):79-83.

Amiko KR, Harman JJ, Jonson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherente interventions. A research síntesis of trials, 1996 to 2004. *J AIDS* 2006; 41: 285- 297.

Amiko KR, Zuniga JM, Wilson IB, Gross R, Young B. Provider guidance for linking patients to antiretro-viral therapy adherence interventions: Recommendations from an IAPAC advisory committee on adher-ence monitoring and support. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013; 12: 79-83.

Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta MP, Ravasio L, De Longis P, et al. “Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection”. *Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28(5): 445-449.

Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment- related determinants of patients´ nonadherence to HIV medications. *AIDS Patient care and STDs* 2009; 23: 903- 14.

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.

Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*. 2000;14:357-66.

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

Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis* 2006; 43(7):939-941.

Barrueco N, Castillo I, Ais A, Martinez C, Sanjurjo M. Programa de atención farmacéutica a pacientes pediátricos en tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2005; 29: 367-74.

Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *JAIDS* 2006; 43: S79-87.

- Calderón Herranz B, Santolaya Perrín R, Pérez Sanz C, Gómez Castillo JJ, Luque Infantes R. Detección de errores en la administración del tratamiento antirretroviral en pacientes externos. *Farm Hosp.* 2004; 28: 201-4.
- Cambiano V, Lampe FC, Rodger AJ, Smith CJ, Geretti AM, Lodwick RK, et al. Long-term trends in adherence to antiretroviral therapy from start of HAART. *AIDS* 2010; 24: 1153-1162.
- Cantudo- Cuenca MR, Jiménez- Galán R, Almeida- González CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedictions reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *JMCP* 2014; 20: 844-850.
- Car J, Gurol-Urganci I, de Jongh T, Vodopivec-Jamsek V, Atun R. Mobile phone messaging reminders for attendance at healthcare appointments. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD007458. DOI: 10.1002/14651858.CD007458.pub2.
- Chaiyachati KH, Ogbuaji O, Price M, Suthar AB, Negussie EK, Bärnighausen T. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a rapid systematic review. *AIDS* 2014, 28 (Suppl 2):S187–S204
- Chen RY, Westfall AO, Mugavero MJ, Cloud GA, Raper JL, Chatham AG, et al. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 714-22.
- Cheng DM, Libman H, Briddena C, Saitz R, Samet JH. Alcohol consumption and lipodystrophy in HIV-infected adults with alcohol problems. *Alcohol* 2009; 43 : 65-71.
- Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG Adherence Instrument. *AIDS Care* 2000;12 (3):255–66.
- Christopoulos KA, Riley ED, Tulskey J, Carrico AW, Moskowitz JT, Wilson L, et al. A text messaging intervention to improve retention in care and virologic suppression in a U.S. urban safety-net HIV clinic: study protocol for the Connect4Care (C4C) randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases.* 2014; 14:718.
- Chung MH, Richardson BA, Tapia K, Benki-Nugent S, Kiarie JN, Simoni JM, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Counseling and Alarm Device on HAART Adherence and Virologic Outcomes. *Public Library of Science* 2011; 8(3): e1000422.
- Cocohoba JM, Murphy P, Pietrandoni G, Guglielmo J. Improved antiretroviral refill adherence in HIV-focused community pharmacies. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2012; 52: e67- e73
- Codina C, Martínez M, Tuset M, del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 484- 90.
- Condes E, Aguirrebengoa K, Dalmau D, et al. Validación del cuestionario de satisfacción con el tratamiento antirretroviral: cuestionario CESTA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:586-92.

Cook CL, Wade WE, Martin BC, Perri M3rd. Concordance among three self-reported measures of medication adherence and pharmacy refill records. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2005; 45:151-9.

Cooper V, Gellaitry G, Hankins M, Fisher M, Horne R. The influence of symptom experiences and at-tributions on adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a six- month prospective, follow-up study. *AIDS Care* 2009; 21: 520-8.

Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definition. *Value Health*. 2008;11: 44-7.

de Boer IM, Prins JM, Sprangers MAG, Nieuwkerk PT. Using different calculations of pharmacy refill adherence to predict virological failure among HIV-infected patients. *J AIDS* 2010; 55: 635- 40.

de Bruin et al. 2010, de Bruin M, Viechtbauer W, Schaalma HP, Kok G, Abraham C, Hospers HJ. Standard care impact on effects of highly active antiretroviral therapy adherence interventions: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2010; 170:240-50.

de Bruin M, Hospers HJ, van Breukelen GJ, Kok G, Koevoets WM, Prins JM. Electronic monitoring-based counseling to enhance adherence among HIVinfected patients: a randomized controlled trial. *Health Psychol*. 2010;29:421-8.

de Jongh T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, Car J, Atun R. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD007459. doi: 10.1002/14651858.CD007459.pub2.

DeLorenze GN, Follansbee SF, Nguyen DP, Klein DB, Horberg M, Quesenberry CP Jr, et al. Medication error in the care of HIV/AIDS patients: electronic surveillance, confirmation, and adverse events. *Med Care*. 2005; 43(9 Supl1): III63-8.

Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes D, Fargher E, Kardas P, et al. Identification and assessment of adherence enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: A systematic literatúra review and Meta-analysis. *Drugs* 213; 75: 545- 562.

Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilège (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team). *JAMA*. 2000;283:205-11.

Deschamps AE, De Geest S, Vandamme AM, Bobbaers H, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Diag-nostic value of different adherence measures using electronic monitoring and virological failure as ref-erence standards. *AIDS Pat Care STD* 2008; 22: 1-9.

Deschamps AE, De Geest S, Vandamme AM, Van Wijngaerden E. Use of electronic monitoring induces a 40- day intervention effect in HIV-patients. *J AIDS* 2006; 43: 247- 9.

DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity and patient adherence. A meta-analysis. *Med Care* 2007; 45: 521- 8.

- Duran S, Savès M, Spire B, Cailleton V, Sobel A, Carrieri P, et al. "Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy". *AIDS* 2001; 15: 2441-2444.
- Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journout V, et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001;2 (1):38-45.
- Fairley CK, Permana A, Read TRH. Long-term utility of measuring adherence by self-report compared with pharmacy record in a routine clinic setting. *HIV Medicine* 2005; 6: 366-9.
- Faragon JJ, Lesar TS. Update on prescribing errors with HAART. *AIDS Read* 2003; 13(6):268-278.
- Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L, et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet*. 2006;367:1335-42.
- Flickinger TE, Saha S, Moore RD, Beach MC, Higher quality communication and relationships are associated with improved patient engagement in HIV care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63:362-366.
- Ford N, Darder M, Spelman T, Maclean E, Mills E, Boule A. Early adherence to antiretroviral medication as a predictor of Long-term HIV virological suppression: five-year follow up of an observational cohort. *Plos one* 2010;5: e10460.
- Ford N, Nachega JB, Engel ME, Mills EJ. Directly observed antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2009; 374: 2064-71.
- Furler MD, Einarson TR, Walmsley S, Millson M, Bendayan R. Polypharmacy in HIV: impact of data source and gender on reported drug utilization. *AIDS Patient Care STDS*. 2004; 18:568-86.
- García B. Medición de la adherencia al tratamiento antiretroviral. En: Codina C, Delgado O. *Jornadas de adherencia de los pacientes con VIH al tratamiento antirretroviral*. Ed. SEFH-GlaxoSmithKline (2001).
- Gardner EM, Burman Wj, Maravi ME, Davidson AJ. Durability of adherence to antiretroviral therapy on initial and subsequent regimens. *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20: 628- 636.
- Gill CJ, Sabin LL, Hamer DH, Keyi X, Jianbo Z, Li T, et al. Importance of dose timing to achieving undetectable viral loads. *AIDS Behav*. 2010; 14:785-93.
- Gordon LL, Gharibian D, Chong K, Chun H. Comparison of HIV virologic failure rates between patients with variable adherence to three antiretroviral regimen types. *AIDS Patient Care & STDs*. 2015; 29: 384- 8.
- Goujard C, Bernard N, Sohier N, et al. Impact of a patient education program on adherence to HIV medication: a randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34:191-194.

- Gross R, Yip B, Lo Re III V, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *JID* 2006; 194: 1108- 1114.
- Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to- prescription- refill measure of antiretroviral adherence pre-dicted changes in viral load in HIV. *J Clin Epidemiology* 2004; 57:11 7- 1110.
- Gwadz M, Cleland CM, Applegate E, Belkin M, Gandhi M, Salomon N, et al. Behavioral intervention improves treatment outcomes among HIV-infected individuals who have delayed, declined, or discontinued antiretroviral therapy: a randomized controlled trial of a novel intervention. *AIDS Behav* 2015;
- Hall AK, Cole-Lewis H, Bernhardt JM. Mobile text messaging for health: a systematic review of reviews. *Annu Rev Public Health*. 2015; 36: 393-415.
- Hall H, Frazier EL, Rhodes P, et al. Differences in Human Immunodeficiency Virus Care and Treatment Among Subpopulations in the United States. *JAMA Intern Med*. 2013;173(14):1337-1344. doi:10.1001/jamainternmed.2013.6841.
- Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Murray MD. Comparison of methods to assess medication adherence and classify nonadherence. *The Annals of Pharmacotherapy* 2009; 43: 413- 22.
- Hart JE, Jeon CY, Ivers LC, Behforouz HL, Caldas A, Drobac PC, et al. Effect of directly observed therapy for highly active antiretroviral therapy on virologic, immunologic, and adherence outcomes: a Meta-analysis and systematic review. *J AIDS* 2010; 54: 167-179.
- Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG and Hogg RS. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 211-217.
- Hellinger FJ, Encinosa WE. Inappropriate drug combinations among privately insured patients with HIV disease. *Med Care*. 2005;43(9 Suppl): III53-62.
- Hendershot CS, Stoner SA, Pantalone DW, Simoni JM. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta- analysis. *J AIDS* 2009; 52:180- 202.
- Herrmann S, Mckinnon E, John M, Hyland N, Martinez OP, Cain A, et al. Evidence- based, multifactorial approach to addressing non-adherence to antiretroviral therapy and improving standards of care. *Intern Med J*. 2008;38: 8-15.
- Hong SY, Jerger L, Jonas A, Badi A, Cohen S, Nachega JB, et al. Medication Possession Ratio Associated with Short-Term Virologic Response in Individuals Initiating Antiretroviral Therapy in Namibia. *PLoS ONE* 2013; 8(2): e56307. doi:10.1371/journal.pone.0056307
- Houston E, Mikrut C, Guy A, Fominaya AW, Tatum AK, Kim JH, et al. Another look at depressive symptoms and antiretroviral therapy adherence: The role of treatment self-efficacy. *J Health Psychol*. 2015 Feb 23. pii: 1359105315571976. [Epub ahead of print]

- IAPAC Guidelines for Optimizing the HIV Care Continuum for Adults and Adolescents. International Advisory Panel on HIV Care Continuum Optimization. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015; 14(Suppl 1):S3-S34. DOI: 10.1177/2325957415613442.
- Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L, en representación del Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la Atención Farmacéutica en el paciente VIH en España. *Farm Hosp*. 2008; 32 (3): 196-203.
- Ibarra Barrueta O, Urrutia Losada A, López de Torre Querejazu A, Mayo Suárez J, Martínez Gutierrez E, Martínez-Bengochea MJ. Evolución de la adherencia al tratamiento antirretroviral del 2000 al 2008. *Farm Hosp*. 2010; 6: 279- 83.
- Ibarra Barrueta O. Preferencias y satisfacción de los pacientes con el tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin, Monogr*. 2005; 4(1):38-42.
- Ickovics JR, Cameron A, Zackin R, Bassett R, Chesney M, Johnson VA et al. Consequences and determinants of adherence to antiretroviral medication: results from Adult AIDS Clinical Trials Group protocol 370. *Antivir Ther*. 2002;7:185-93.
- Johnson MO, Charlebois E, Morin SF, Catz SL, Goldstein RB, Remien RH, et al. NIMH Healthy Living Project Team. Perceived adverse effects of antiretroviral therapy. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29:193-205.
- Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R, et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2004; 18: 683-688.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16 (4):605-13.
- Knobel H, Carmona A, Lopez JL, et al. Adherence to very active antiretroviral treatment: impact of individualized assessment. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999; 17:78–81.
- Knobel H, Vallecillo G, Guelar A, Pedrol E, Soler A, Carmona A, et al. Simplified Therapy with Zidovudine, Lamivudine, and Abacavir for Very Nonadherent, Treatment- Failing Patients. *HIV Clin Trials* 2004;5(2):65–73.
- Kobin AB, Sheth NU. Levels of adherence required for virologic suppression among newer antiretroviral medications. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 372-9.
- Koenig LJ, Pals SL, Bush T, et al. Randomized controlled trial of an intervention to prevent adherence failure among HIV- infected patients initiating antiretroviral therapy. *Health Psychology*. 2008; 27: 159-69.
- Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007268. DOI: 10.1002/14651858.CD007268.pub2.

Kripalani S, Yao X, Haynes R. Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions: A Systematic Review. *Arch Intern Med.* 2007;167(6):540-549.

Langebeek N, Gisolf EH, Reiss P, Vervoort SC, Hafsteinsdóttir TB, Richter C, et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *BMC Medicine* 2014, 12:142.

Langebeek N, Nieuwkerk P. Electronic medication monitoring-informed counseling to improve adherence to combination anti-retroviral therapy and virologic treatment outcomes: a meta-analysis. *Front Public Health.* 2015; 3:139.

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

Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud* 2007;44: 1468-77.

Lima VD, Geller J, Bangsberg DR, Patterson TL, Daniel M, Kerr T, et al. The effect of adherence on the association between depressive symptoms and mortality among HIV- infected individuals first initiating HAART. *AIDS* 2007, 21:1175- 1183.

Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, Montaner JSG. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *JAIDS* 2009; 50: 529- 536.

Liu H, Miller LG, Hays RD, Golin CE, Wu T, Wenger NS, et al. Repeated measures longitudinal analyses of HIV virologic response as a function of percent adherence, dose timing, genotypic sensitivity, and other factors. *J AIDS* 2006; 41: 315- 22.

Llabre M, Weaver KE, Durán RE, Antoni MH, McPherson-Baker S, Schneiderman N. A measurement model of medication adherence to highly active antiretroviral therapy and its relation to viral load in HIV- positive adults. *AIDS Pat Care STD* 2006;20: 701-11.

Maat MR, de Boer A, Koks HW, Mulder JW, Meenhorst PL, van Gorp CM, et al. Evaluation of clinical pharmacist interventions on drug interactions in outpatient pharmaceutical HIV-care. *J Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2004; 29: 121–130.

Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (1):158-63.

Magidson JF, Blashill AJ, Safren SA, Wagner GJ. Depressive symptoms, lifestyle structure, and ART adherence among HIV-infected individuals: A longitudinal mediation analysis. *AIDS Behav.* 2015; 19: 34- 40.

Malta M, Strathdee SA, Magnanini M, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/ acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review. *Addiction* 2009; 103: 1242- 57.

- Mannheimer S, Hirsch-Moverman Y. What we know and what we do not know about factors associated with and interventions to promote antiretroviral adherence. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17: 13.
- Marks G, Gardner LI, Craw J, Crepaz N. Entry and retention in medical care among HIV-diagnosed persons: a meta-analysis. *AIDS*. 2010; 24: 2665-78.
- Márquez- Peiró JF, Pérez- Peiró C, Carmena- Carmena J, Jiménez- Torres V. Identificación de oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C. *Farm Hosp*. 2006; 30: 154-60.
- Martin M, Del Cacho E, Codina C, Tuset M, De Lazzari E, Mallolas J, et al. Relationship between adherence level, type of antiretroviral regimen and plasma HIV type 1 RNA viral load: a prospective cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24: 1263- 8.
- Martín MT, Cacho del E, Lopez E, Codina C, Tuset M, Lazzari de E, Miró JM, Gatell JM, Ribas J. Reacciones adversas del tratamiento antirretroviral: relación entre los síntomas percibidos y el cumplimiento terapéutico. *Med Clin* 2007; 129(4): 127-33.
- Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón MR, Mostaza-Fernández JL, Ortiz de Urbina-González JJ, Rodríguez Marín M, y col. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:491-7.
- Mbuagbaw L, Sivaramalingam B, Navarro T, Hobson N, Keepanasseril A, Wilczynski NJ, et al. Interventions for enhancing adherence to antiretroviral therapy (ART): A systematic review of high quality studies, *AIDS Pat Care and STDs*, 2015; 29: 248-266.
- McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288(22): 2868-70. [corrección en *JAMA* 2003; 289(24):3242.
- McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, Bertagnolio S, Hong SY, Wanke CA, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clin Infect Dis*. 2011;52:493-506.
- McNabb JJ, Nicolau DP, Stoner JA, Ross J. Patterns of adherence to antiretroviral medications: the value of electronic monitoring. *AIDS* 2003; 17: 1763- 7.
- Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potencial factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997; 11: 1665- 70.
- Mistry N, Keepanasseril A, Wilczynski NL, Nieuwlaat R, Ravall M, Haynes RB, and the Patient Adherence Review Team. Technology-mediated interventions for enhancing medication adherence. *J Am Med Inform Assoc*. 2015;0: 1-17.
- Moore DJ, Poquette A, Casaletto KB, Gouaux B, Montoya JL, Posada C, et al. Individualized Texting for Adherence Building (iTAB): Improving Antiretroviral Dose Timing Among HIV-Infected Persons with Co-occurring Bipolar Disorder. *AIDS and Behavior*. 2015; 19 :459-471
- Moore RD, Keruly JC, Bartlett JG. Improvement in the health of HIV-infected persons in care: reducing disparities. *Clin Infect Dis*. 2012; 55:1242-51.

- Morillo Verdugo R, Fernández Lisón LC, Huertas Fernández MJ, Martín Conde MT, Roldan Morales JC, Ruano Camps R, et al. Papel del farmacéutico de hospital en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp.* 2010; 34: 237- 250.
- Morillo-Verdugo R, Jiménez-Galán R, Ibarra Barrueta O, Martín Conde M, Margusino Framinan L, Illaro Uranga A. Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto origen. *Farm Hosp.* 2014; 38: 89-99.
- Moss AR, Hahn JA, Perry S, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy in the homeless population in San Francisco: a prospective study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1190- 8.
- Mugavero MJ, Davila JA, Nevin CR, Giordano TP. From access to engagement: measuring retention in outpatient HIV clinical care. *AIDS Patient Care STDS.* 2010;24:607-13.
- Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldrà A, Rovira T, Viladrich C, Bayés R, Burger DM, Negredo E, Clotet B and The SERAD validation team. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: The SERAD (self-reported adherence) study. *Aids Research and human retroviruses* 2007; 23 (10):1166-75.
- Murphy DA, Belzer M, Durako SJ, et al. Longitudinal antiretroviral adherence among adolescents infected with human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 764- 770.
- Murphy DA, Marelich WD, Rappaport NB, Hoffman D, Farthing C. Results of an antiretroviral adherence intervention: STAR (Staying healthy: taking antiretrovirals regularly). *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2007; 6: 113- 124.
- Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowly DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once- daily antiretroviral treatment regimen for HIV infection: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;58: 1297-307.
- Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco J, Jr., Moore RD, Gallant JE, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1030-7.
- Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self- reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and viro-logic treatment response. A meta-analysis. *J AIDS* 2005; 38: 445- 448.
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.
- Norton BL, Person AK, Castillo C, et al. Barriers to using text message appointment reminders in an HIV clinic. *Telemed J E Health.* 2014; 20: 86-89.
- Nosyk B, Lourenço L, Min JE, Shopin D, Lima VD, Montaner JS; STOP HIVAIDS Study Group. Characterizing retention in HAART as a recurrent event process: insights into 'cascade churn'. *AIDS.* 2015; 29:1681-9

Ortega- Valín L, Rodríguez- Lage C, Ortiz de Urbina J, Martín- Sánchez V. Hacia una actualización del cuestionario SMAQ. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 392-399. Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of Adherence Measurement Using Self-Reported Adherence Questionnaires and Medication Monitoring Devices. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 1097-1107.

Ortega Valín L. Uso de Cuestionarios para medir la adherencia al tratamiento antirretroviral. En: Ibarra O, García B. *Jornadas de actualización del tratamiento antirretroviral*. Ed. Glaxo Smith Kline (2004).

Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once- daily antiretroviral regimens: a meta- analysis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 484-8.

Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better Adherence with Once-Daily Antiretroviral Regimens: A Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:484–8.

Parienti JJ, Das-Douglas M, Massari V, Guzman D, Deeks SG, Verdon R, et al. Not all missed doses are the same: sustained NNRTI treatment interruptions predict HIV re-bounce at low-to-moderate adherence levels. *PLoS ONE*. 2008; 3: e2783.

Park WB, Kim JY, Kim SH, Kim HB, Kim NJ, Oh MD, et al. Self-reported reasons among HIV- infected patients for missing clinic appointments. *Int J STD AIDS*. 2008; 19: 125-6.

Parsons JT, Golub SA, Rosof SA, Holder C. Motivational interviewing and cognitive- behavioral intervention to improve HIV medication adherence among hazardous drinkers. A randomized controlled trial. *J AIDS* 2007; 46: 443-50.

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133(1):21-30.

Pearson CR, Simoni JA, Hoff P, Kurth AE, Martin DP. Assessing antiretroviral adherence via electronic drug monitoring and self- report: an examination of key methodological issues. *AIDS behav* 2007; 11: 161- 173.

Pop-Eleches C, Thirumurthy H, Habyarimana JP, Zivin JG, Goldstein MP, de Walque D, et al. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders. *AIDS*. 2011;25:825-34.

Protopopescu C, Raffi G, Roux P, Reynes J, Dellamonica P, Spire B, et al. Factors associated with non – adherent to long- term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:599- 606.

Purdy BD, Lesar TS. Antiretroviral medication errors for patient with HIV-infected. *AIDS Read* 1999;9: 414-9.

Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JI, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* 2013; 51:S11- S21.

Rawlings MK, Thompson MA, Farthing CF, et al. Impact of an educational program on efficacy and adherence with a twice-daily lamivudine/ zidovudine/abacavir regimen in underrepresented HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34:174–183.

Recomendaciones Adherencia. Recomendaciones GESIDA/ SEFH/ PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antiretroviral. (Actualización junio 2008). Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyrc2008_adherenciaTAR.pdf

Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2015). Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional del Sida. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>

Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2010). Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional del Sida. Disponible en: http://gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2010/gesidadcyrc2010_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf

Remien RH, Stirratt MJ, Dolezal C, et al. Couple-focused support to improve HIV medication adherence: a randomized controlled trial. *AIDS*. 2005; 19:807–814.

Reynolds NR, Testa MA, Su M, Chesney MA, Neidig JL, Frank I, et al. Telephone support to improve antiretroviral medication adherence: a multisite, randomized controlled trial. *J AIDS* 2008; 47: 62- 8.

Rotheram-Borus MJ, Swendeman D, Comulada S, et al. Prevention for substance-using HIV-positive young people: telephone and in-person delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(Suppl):S68–S77.

Safren SA, Hendriksen ES, Desousa N, et al. Use of an on-line pager system to increase adherence to antiretroviral medications. *AIDS Care*. 2003; 15: 787–793.

Samet JH, Horton NJ, Meli S, et al. A randomized controlled trial to enhance antiretroviral therapy adherence in patients with a history of alcohol problems. *Antivir Ther*. 2005; 10: 83–93.

Samet JH, Horton NJ, Meli S, Freedberg KA, Palepu A. Alcohol consumption and antiretroviral adherence among HIV-infected persons with alcohol problems. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 ; 28: 572-7.

Savard J, Laberge B, Gauthier JG, Ivers H, Bergeron MG. Evaluating Anxiety and Depression in HIV-Infected Patients. *Pers Assess*. 1998 Dec;71(3):349-67.

Schiller DS. Identification, management, and prevention of adverse effects associated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Health- Syst Pharm*. 2004; 61: 2507- 22.

Schonnesson LN, Diamond PM, Ross MW, Williams M, Bratt G. Baseline predictors of three types of antiretroviral therapy (ART) adherence: A 2-year follow-up. *AIDS Care* 2006; 18:406 - 14.

Shi I, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of Adherence Measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28: 1097- 1107.

Simoni JM, Amico KR, Smith L, Nelson K. Antiretroviral adherence interventions: Translating research findings to the Real World Clinic. *Curr HIV/ AIDS Resp*. 2010; 7:44-51.

Simoni JM, Huh D, Frick PA, Pearson CR, Andrasik MP, Dunbar PJ, et al. Peer support and pager mes-saging to promote antiretroviral modifying therapy in Seattle: a randomized controlled trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009;52 (4):465–73.

Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA. Self- report measures of an-tiretroviral therapy adherence: a review with recommendations for HIV research and clinical manage-ment. *AIDS Behav* 2006; 10: 227-245.

Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, Marks G. Efficacy of intervencions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: S23-S35.

Smith SR, Rublein JC, Marcus C, et al. A medication self-management program to improve adherence to HIV therapy regimens. *Patient Educ Couns*. 2003;50:187–199.

Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, valid-ity and applications. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 105-16.

Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR et al. Guidelines for Improving Entry Into and Retention in Care and Antiretroviral Adherence for Persons With HIV: Evidence-Based Recommendations From an International Association of Physicians in AIDS Care Panel. *Ann Intern Med*. 2012;156:817-833.

Tripathi A, Youmans E, Gibson JJ, Duffus WA. The impact of retention in early HIV medical care on viro-immunological parameters and survival: a statewide study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011;27:751-8.

Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. 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: 221–228.

Ventura Cerdá JM, Casado Gómez MA, Escobar Rodríguez I, Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L, Morales González JM, Cotarelo Suárez M. Preferencias, satisfacción y adherencia con el tratamiento antirre-troviral: estudio ARPAS (II). *Farm Hosp* 2007; 31: 340-352.

Ventura Cerdá JM, Casado Gómez MA, Morales González JM, Ortega Valín L, Ibarra Barrueta O, Escobar Rodríguez I. Características psicométricas de la escala de satisfacción con el tratamiento antirretroviral (ESTAR): estudio ARPAS (I). *Farm Hosp* 2007; 31: 331-9.

Ventura Cerdá JM, Martín Conde MT, Morillo Verdugo R, Yébenes Cortés M, Casado Gómez MA. Adherencia, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral en España. *Estudio ARPAS*. *Farm Hosp*. 2014; 38: 291- 299.

- Villes V, Spire B, Lewden C, Perronne C, Besnier JM, Garré M, et al. The effect of depressive symptoms at ART initiation on HIV clinical progression and mortality: implications in clinical practice. *Antivir Ther.* 2007;12 :1067-74.
- Viswanathan S, Justice AC, Alexander GC, Brown TT, Gandhi NR, McNicholl IR, et al. Adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 69:493-8.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 691-705.
- Waldrop- Valverde D, Jones DL, Weiss S, Kumar M, Metsch L. The effects of low literacy and cognitive impairment on medication adherence in HIV-positive injecting drug users. *AIDS Care* 2008; 20: 1202-10.
- Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS* 2002; 16: 269-277.
- Weber R, Christen L, Christen S, Tschopp S, Znoj H, Schneider C, et al. Swiss HIV Cohort Study. Effect of individual cognitive behaviour intervention on adherence to antiretroviral therapy: prospective random-ized trial. *Antiviral Therapy* 2004; 9:85–95.
- WHO 2003. Adherence to long- term therapies: evidence for action.. WHO library Cataloguing-in- publication data. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf?ua=1>.
- Williams AB, Fennie KP, Bova CA, Burgess JD, Danvers KA, Dieckhaus KD. Home visits to improve adherence to highly active antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *J AIDS* 2006; 42: 314- 21.
- Woodcock A, Bradley C. Validation of the treatment satisfaction questionnaire (HIVTSQ). *Quality of life research* 2001; 10: 517-31.
- Yehia BR, Mody A, Stewart L, Holtzman CW, Jacobs LM, Hines J, et al. Impact of the outpatient clinic experience on retention in care: Perspective of HIV-infected patients and their providers. *AIDS Pat Care STD.* 2015; 29: 365- 9.
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67: 361-70.

8. ANEXOS

ANEXO 1. TABLA INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

Tabla 3: Intervenciones para mejorar la adherencia.

Estudio	Características población	Descripción Intervención	Método medida adherencia	Resultados adherencia*
Goujard et al. 2003	n= 262; 80% H L: Francia	GI: 3 sesiones educativas + pastilleros+ tarjeta Planificación GC: tarjeta de planificación Duración: 12 meses	Cuestionario PMAQ7	OR= 0,94 (IC _{95%} : 0,71- 1,25)
Knobel et al. 1999	n= 186; 73% H CI: CV>5000 y CD4 <500 L: España	GI: Intervención educativa por farmacéutico + apoyo telefónico GC: cuidado habitual Duración: 1 sesión	Cuestionario	OR= 2,95 (IC _{95%} : 2,32- 3,76)
Koenig et al. 2008	n= 226; 73% H CI: <i>naive</i> L: EEUU	GI: 5 sesiones antes y al inicio del tto + soporte familiar. a+ b+ c GC: cuidado habitual + soporte familiar Seguimiento 6 meses	MEMS	OR= 1,69 (IC _{95%} : 1,08- 2,64) Adherentes: 40,2% GI vs 27,6% GC (p=0,02) No diferencia significativa en CVP
Murphy et al. 2007	N=141; 82% H CI: no adherentes L: EEUU	GI: 5 sesiones: a+ b+ c GC: cuidado habitual Seguimiento 15 meses	Cuestionario ACTG+ MEMS+ Recuento med	Aumento de adherencia en GI, pérdida de efecto en mes 9.
Parsons et al. 2007	n= 143; 79% H CI: adicción alcohol. L: EEUU	GI: a+ b+ c (8 sesiones) GC: a Duración: 12 semanas. Seguimiento: 6 meses.	Cuestionario	Diferencia significativa en A y CVP en mes 3. No se mantienen en el mes 6.
Rawlings et al. 2003	n= 195; 65% H; L: EEUU CI: CV>40 y <i>naive</i> o experiencia limitada	GI: a+ b+ c (4 sesiones, mensuales) GC: a Duración: 4 semanas	MEMS	OR= 1,13 (IC _{95%} : 0,88- 1,46)
Reynolds et al. 2008	n= 109; 65% H CI: <i>naive</i> o experiencia limitada L: EEUU	GI: llamadas telefónicas por enfermería GC: cuidado habitual Duración: 16 semanas.Seguimiento: 64 semanas	Cuestionario ACTG	Semana 64: Adherencia significativamente mayor en GI (99,7% vs 97,3%)
Remien et al. 2005	n=15; 54% H; L: EEUU CI: parejas serodiscordantes; 80%	GI: a+ b+ c (4 sesiones por enfermería) GC: a Duración: 5 semanas	MEMS	OR= 2,3 (IC _{95%} : 1,82- 2,9)

ANEXOS

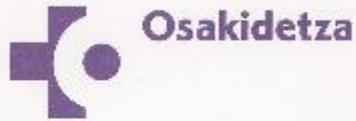
Rotheram-Borus et al. 2004	n=175; 78% H CI: usuarios de drogas L: EEUU	GI: a+ b+ c (6 sesiones) GC: a Duración: 3 meses	Cuestionario	OR= 0,3 (IC _{95%} : 0,14- 0,67)
Safren et al. 2003	n= 70; 8% H CI: adherencia <90% L: EEUU	GI: d (recordatorio de mensajes) + MEMS GC: MEMS Duración: 12 semanas	MEMS	OR= 0,62 (IC _{95%} : 0,02- 19,33)
Samet et al. 2005	n= 151; 80% H CI: adicción alcohol L: EEUU	GI: a+ b+ c +d (4 sesiones) GC: cuidado habitual Duración: 3 meses	Cuestionario	OR= 0,96 (IC _{95%} : 0,74- 1,24)
Tuldra et al. 2000	n= 116; 75% H CI: Iniciando 1º o 2º línea de tto. L: España	GI: a+ b+ c (4 sesiones por psicólogo) GC: cuidado habitual	Cuestionario	OR= 1,76 (IC _{95%} : 1,05- 2,95)
Williams et al. 2006	n= 171; 52% H CI: Mayoría UDVP en pasado. L: EEUU	GI: Visitas domiciliarias por enfermería (semanalmente durante 3 meses; quincenal hasta el 6º mes y mensual hasta el año) GC: cuidado habitual	Cuestionario+ MEMS	A mes 12 y 15: % pacientes con adherencia >90%: diferencia significativa entre GI vs GC No diferencia en CV.
De Bruin et al. 2010	n= 133 CI: experimentados, inician >1996. L: Holanda	Enfermería, 3 meses intervención y 4 seguimiento. GI: "adherence improving" a pacientes A <95% GC: "adherence sustaining" a pacientes con A>95%	MEMS	Aumento A significativo Diferencia en CVP: OR = 2,96, p <0,05
Chung et al. 2011	n= 400 ; 44% H CI: naive. L: Kenia	GI: (1) counseling; (2) alarma; (3) counseling y alarma; (4) GC: cuidado habitual. 18 meses seguimiento	RDF	<u>Counseling</u> : No dif A>95 A<80%: HR=0,71 (IC95% 0,49–1,01); p=0,055. CV HR 0,41 IC95%: 0,21– 0.81; p=0,01 <u>Alarma</u> : No dif en A, ni CVP.

A: Adherencia; CI: criterios de inclusión; CV: carga viral; H: hombres; GI: grupo intervención; GC: grupo control; IC 95%; Intervalo de confianza; L: lugar realización del estudio; M: mujeres; MEM: monitorización electrónica de medicamentos; n: número de pacientes; RDF: registros de dispensación de farmacia; TDO: tratamiento directamente observado.

Tipos de intervención: a- información educativa sobre el ART, b- discusión interactiva: motivación, expectativas, etc. c- intervenciones o estrategias comportamiento, desarrollo de habilidades, etc. d- recordatorios, alarmas.

* OR se calcula considerando el % de pacientes con adherencia superior al 95%.

ANEXO 2. APROBACIÓN DEL CEIC



GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

Don Julio AUDICANA URLARTE, Presidente del Comité Ético de Investigación
Clínica del HOSPITAL DE GALDAKAO-USANSOLO

CERTIFICA

Que habiendo evaluado el C.E.I.C con fecha 21 de enero, el estudio "Influencia de la adherencia longitudinal al tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH en los resultados clínicos", el C.E.I.C emite **informe favorable**.

Lo que firmo en Galdakao a 26 de enero de 2010

Fdo. Dr. Julio Audicana Uriarte
PRESIDENTE C.E.I.C.



ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

El estudio: *INFLUENCIA EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS DE LA ADHERENCIA LONGITUDINAL AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH*, pretende conocer los aspectos relacionados con la adherencia al tratamiento antirretroviral, por la importancia que esta tiene en el éxito del tratamiento. Este estudio ha sido aprobado por el *Comité Ético de Investigación Clínica* del Hospital de Galdakao- Usansolo.

En este estudio, el farmacéutico que le atiende habitualmente, le entrevistará y realizará unas preguntas sobre la satisfacción con su tratamiento antirretroviral, los factores que pueden influir en su cumplimiento, le aplicará cuestionarios sobre adherencia, su estado emocional y recogerá datos sobre su tratamiento y evolución de su enfermedad.

En definitiva, se pretende sacar conclusiones que nos ayuden a mejorar nuestro trabajo y la atención a los pacientes.

La decisión de participar es totalmente voluntaria, y podrá retirarse del estudio en el momento que lo considere.

Gracias por su colaboración.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Tras leer la hoja de información que se me ha entregado, he comprendido las explicaciones que me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo. El/la Farmacéutic@ que me ha atendido Sr/ Sra. _____, me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas planteadas.

Comprendo que mi participación es voluntaria y en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo retirarme del estudio sin que esto repercuta en mis cuidados ni en mi tratamiento.

Y en tales condiciones,

CONSIENTO

Participar en el estudio: **INFLUENCIA EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS DE LA ADHERENCIA LONGITUDINAL AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH.**

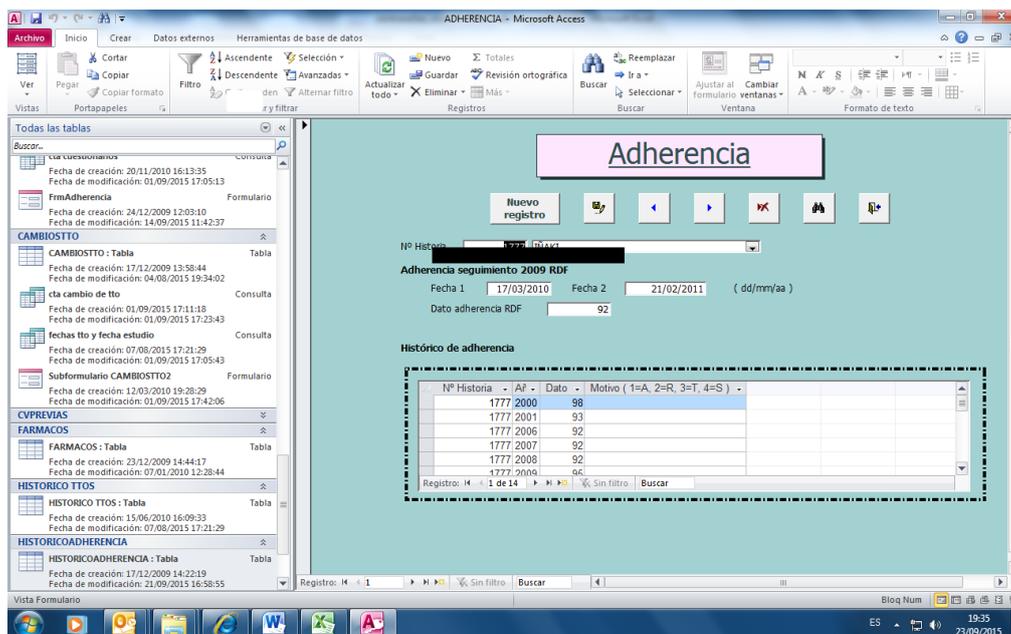
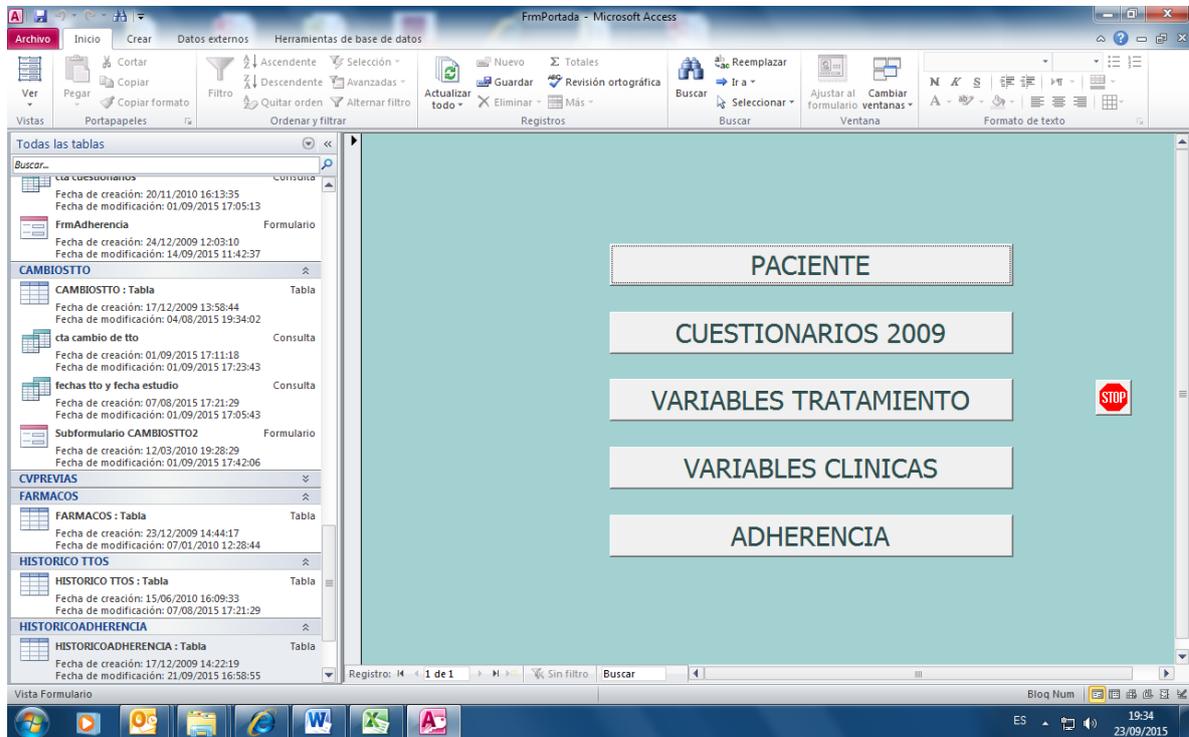
En _____, a _____ de _____ de 20____

Fdo. Farmacéutico

Fdo. Paciente

ANEXO 4. MODELO DE BASE DE DATOS UTILIZADA EN EL ESTUDIO

MODELO DE bdatos UTILIZADA EN EL ESTUDIO



ANEXO 5. CUESTIONARIO ADHERENCIA SMAQ

CUESTIONARIO ADHERENCIA SMAQ

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

Interpretación del cuestionario

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

2. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa:

A: 95 - 100 % adhesión

B: 85-94 %

C: 65-84 %

D: 30-64 %

E: < 30 %

ANEXO 6. ESCALA HADS

ESCALA HADS

Fecha: _____

A continuación encontrará unas preguntas con 4 opciones cada una. Ha de escoger la opción que mejor coincide con su estado emocional en la última semana y marcar con una X el cuadrado que la precede.

1. Me siento tenso o nervioso:

Casi todo el día Gran parte del día De vez en cuando Nunca

2. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

Sí, igual que antes No tanto como antes Solamente un poco Ya no disfruto con nada

3. Siento una especie de temor, como si algo malo fuera a suceder.

Sí, y muy intenso Sí, pero no muy intenso Sí, pero no me preocupa No siento nada de eso

4. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

Igual que siempre Actualmente, algo menos Actualmente, mucho menos Actualmente, en absoluto

5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

Casi todo el día Gran parte del día De vez en cuando Nunca

6. Me siento alegre:

Nunca Muy pocas veces En algunas ocasiones Gran parte del día

7. Soy capaz de permanecer sentado tranquilo y relajado:

Siempre A menudo Raras veces Nunca

8. Me siento lento y torpe:

Gran parte del día A menudo A veces Nunca

9. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago:

Nunca Sólo en algunas ocasiones A menudo Muy a menudo.

**ANEXO 7. CUESTIONARIO ESTAR DE SATISFACCIÓN CON EL
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

CUESTIONARIO ESTAR DE LA SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO ART

Las preguntas siguientes se refieren al tratamiento antirretroviral que está tomando y a su experiencia durante las **4 últimas semanas**. Marque con una cruz la respuesta que mejor refleje su opinión.

1. ¿Se siente satisfecho con el tratamiento que recibe actualmente?

Muy satisfecho 6 5 4 3 2 1 0 Nada satisfecho

2. ¿Se siente satisfecho con la eficacia del tratamiento que recibe actualmente, es decir, de cómo su tratamiento está controlando su infección por el VIH?

Muy satisfecho 6 5 4 3 2 1 0 Nada satisfecho

3. ¿Se siente satisfecho con su tratamiento en relación a los efectos secundarios o molestias asociadas?

Muy satisfecho 6 5 4 3 2 1 0 Nada satisfecho

4. ¿Se siente satisfecho con las exigencias a las que le obliga su tratamiento actual (en términos de tiempo, de esfuerzo, de dedicación, etc.)?

Muy satisfecho 6 5 4 3 2 1 0 Nada satisfecho

5. ¿Se siente satisfecho con la comodidad de su tratamiento en relación al número de tomas al día o al número de pastillas que debe tomar cada vez o con la comodidad para llevar las medicinas consigo y poder tomarlas fuera de casa?

Muy satisfecho 6 5 4 3 2 1 0 Nada satisfecho

6. ¿Se siente satisfecho con la flexibilidad de su tratamiento en relación a la hora en que debe tomarla (tener un margen de tiempo para la toma de medicación), la posibilidad de olvidar (o perder alguna toma) la medicación, de tomar la medicación con o sin alimentos, etc?

Muy satisfecho 6 5 4 3 2 1 0 Nada satisfecho

7. ¿Se siente satisfecho con sus conocimientos acerca de la infección por VIH?

Muy satisfecho 6 5 4 3 2 1 0 Nada satisfecho

8. ¿Se siente satisfecho de cómo se adapta su tratamiento a su forma de vida?

Muy satisfecho 6 5 4 3 2 1 0 Nada satisfecho

9. ¿Recomendaría la combinación de medicamentos que está recibiendo a alguna otra Persona con VIH?

Sí, lo recomendaría claramente 6 5 4 3 2 1 0 No, nunca lo recomendaría

10. ¿Cómo se siente de satisfecho con continuar con su tratamiento actual?

Muy satisfecho 6 5 4 3 2 1 0 Nada satisfecho

ANEXO 8. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO

PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO

Ibarra Barrueta O, Martínez Gutierrez E, Mayo Suarez J, Corcostegui Santiago B, Mora Atorrasagasti O. An educational intervention to improve HIV medication adherence. Abstract K6.13th EAHP Congreso, Maastricht, Netherlands, 27- 29 February 2008.

Ibarra MO, Corcostegui B, Peral J, Mayo J, Mora O, Martínez- Bengoechea MJ. Efficacy of AMA intervention to improve HIV medication adherence. 3rd International Conference on HIV treatment adherence. Jersey City 17-18 march 2008 (Comunicación oral).

Ibarra Barrueta O, Gabilondo Zelaia I, Mora Atorrasagasti O, Corcostegui Santiago B. Selección de Pacientes VIH candidatos de atención farmacéutica. Póster, 53 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valencia del 21 al 24/oct/2008.

Ibarra Barrueta O, Gabilondo Zelaia I, Mora Atorrasagasti O, Corcostegui Santiago B. Selección de Pacientes VIH para seguimiento farmacéutico. Atención Farmacéutica 2009; 11: 95-100.

Ibarra Barrueta MO, Martínez Gutierrez E, Mayo Suarez J, Gabilondo Zelaia I. Adherent can be maintained over time after intensive intervention. 4th International Conference on HIV treatment adherence. Miami 5- 7 April 2009. IAPAC- International association of physicians in aids care.

Ibarra Barrueta O, Martínez Gutiérrez E, Mayo Suárez J, Cazallas Tarazada J, Gabilondo Zelaia I, García Gonzalo MA. Evolución de la adherencia al tratamiento antirretroviral desde el año 2000 al 2008. 5. Comunicación oral. Congreso Sei Norte, San Sebastián 7-9 de mayo 2009.

Ibarra Barrueta O, Urrutia Losada A, López de Torre Querejazu A, Mayo Suárez J, Martínez Gutierrez E, Martínez-Bengoechea MJ. Evolución de la adherencia al tratamiento antirretroviral del 2000 al 2008. Farm Hosp. 2010; 34: 279-83.

Ibarra Barrueta O, López de Torre Querejazu A, Santos Ibáñez A, Ardanza Aramburu E, Iglesias Lambarri A, De Juan Arroyo A. “Adherencia al esquema horario en el tratamiento antirretroviral”. X Jornadas de Atención Farmacéutica al paciente VIH. 26-28 Mayo 2010. Sevilla.

Ibarra O, Aguirre U, Mayo J, Peral J, Mora A, Ibarra E. Antiretroviral naive patients have better first year and follow-up adherence data in our cohort. Abstract CPC056. 17th EAHP Congress. Milan, 21- 23 Marzo 2012.

Ibarra Barrueta O, Aguirre Larracochea U, Mora Atorrasagasti O, Corcostegui Santiago B, Martínez-Bengoechea MJ, López de Torre Querejazu A. La satisfacción con el tratamiento anti-

retroviral es un un factor determinante en la adherencia. 57° Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital celebrado en Bilbao, del 3 al 5 de octubre de 2012.