

INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento antirretroviral es conseguir la supresión profunda y duradera de la replicación viral ¹. Uno de los principales factores que influye en la eficacia es la adherencia terapéutica al tratamiento ². La toma correcta de los medicamentos garantiza el mantenimiento de niveles óptimos de fármaco en sangre, lo que es esencial debido a las especiales características virológicas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Cuando existen concentraciones subterapéuticas de los fármacos antirretrovirales el virus puede multiplicarse y desarrollar resistencias. Esto puede dar lugar al fracaso terapéutico, la transmisión de cepas resistentes, la aparición de resistencias cruzadas y el uso inadecuado de los recursos económicos.

La adherencia al tratamiento antirretroviral se define como una actitud del paciente que implica un compromiso con respecto a la medicación prescrita por el médico con una participación activa en la elección y el mantenimiento del régimen terapéutico ^{1,3}. Esta adherencia se considera óptima cuando supera el 90-95 % de las dosis prescritas ¹. El cumplimiento de la adherencia está influenciado por múltiples factores relacionados con el paciente, la enfermedad, los fármacos prescritos y el entorno asistencial ^{3,4,5,6}. Las características demográficas, el nivel cultural y la situación económica estable no son factores predisponentes del nivel de adherencia de los pacientes, pero sí se ha visto que los pacientes de mayor edad presentan mejor adherencia al tratamiento. Disponer de domicilio fijo y soporte social es otro factor que facilita la adherencia. El estado de salud de cada paciente y la percepción de la enfermedad también puede influir en la adherencia. Dentro de los factores relacionados con el régimen antirretroviral, diversos estudios han demostrado que la adherencia al tratamiento disminuye cuando aumentan el número de fármacos y la frecuencia de administración ^{4,7,8,9}, con la aparición de efectos adversos, y cuando el tiempo de tratamiento es prolongado. La interferencia con los hábitos diarios y el condicionamiento de determinados fármacos a ser administrados en presencia o no de alimentos dificulta el cumplimiento y es la causa de que algunos de los pacientes abandonen los tratamientos o no los cumplan correctamente ^{6,10}. La relación que se establece entre el equipo asistencial y el paciente también es de suma importancia.

Actualmente, entre las estrategias terapéuticas para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral se recomienda la simplificación de los regímenes terapéuticos e individualización según los hábitos y las necesidades del paciente ². Se entiende por simplificación el cambio de un régimen con el que se ha conseguido una adecuada respuesta virológica e inmunológica por otro que mantenga esta eficacia y permita reducir la complejidad del tratamiento, proporcionando así un beneficio en la calidad de vida del paciente que pueda traducirse en una mayor adherencia terapéutica ². Mediante esta estrategia se intenta conseguir que la toma de la medicación constituya una más de las numerosas rutinas diarias. En este sentido los regímenes de una sola toma diaria parecen presentar ventajas frente a los regímenes múltiples ^{11, 12, 13}.

Debido a la elevada importancia del grado de adherencia de los pacientes al tratamiento antirretroviral, se han desarrollado a lo largo de los años diversos métodos de medida de la misma. Los métodos directos están basados en parámetros bioquímicos cuantificables. La determinación de concentraciones plasmáticas de antirretrovirales son la única medida objetiva y específica de adherencia al tratamiento antirretroviral pero su elevado coste y sofisticación limita su aplicación en la práctica clínica diaria. Algunos marcadores basados en cambios biológicos producidos por la medicación antirretroviral han sido utilizados para evaluar la adherencia al tratamiento pero su baja sensibilidad y especificidad limita su uso ¹⁴.

Los métodos indirectos de medida de la adherencia son los más utilizados por su sencillez, aunque no son totalmente objetivos.

Los sistemas de control electrónico de apertura de envases tipo MEMS (Medication Event Monitoring System) o EDEM (Electronic Drug Exposure Monitor) son, por el momento, los métodos más objetivos y fiables para medir la adherencia al tratamiento en los pacientes con VIH ¹⁵. Se han convertido en el sistema más parecido al "gold standar" y algunos autores los han utilizados como método de referencia para establecer la validez de otros métodos ^{16, 17}. No obstante, la utilidad de los MEMS ha sido cuestionada, no sólo por su alto coste económico, sino por otras limitaciones, como la posibilidad de que el paciente extraiga del dispositivo más de una dosis cada vez ^{17, 18}.

La valoración de los clínicos es otro de los métodos indirectos para medir la adherencia. Este sistema tiende a sobreestimar la adherencia a los tratamientos ¹⁹ frente a otros métodos. La sensibilidad es muy baja, no identificándose a muchos pacientes no adherentes.

Los registros de dispensación de medicación están basados en el supuesto de que un paciente no será cumplidor si no recoge a los intervalos adecuados la medicación necesaria para cubrir el periodo de tratamiento para el que se dispensa la misma, y que habitualmente suele ser de 1 o 2 meses. Este método suele ser aplicado por los farmacéuticos implicados en la atención farmacéutica a los pacientes VIH. Presenta limitaciones como es la subestimación de la adherencia cuando el paciente está hospitalizado, puesto que no recoge la medicación durante el ingreso.

Los cuestionarios son, en la actualidad, unos de los métodos más utilizados, tanto por su sencillez como por su economía ²⁰. Existe una escasa homogeneidad entre ellos y son muy subjetivos. Hoy día el cuestionario diseñado por Knobel et al., del grupo GEEMA, es el único validado para estimar la adherencia al tratamiento antirretroviral ¹⁶. Se trata de un cuestionario tipo Morinsky (SMAQ) que incluye seis puntos. Integra el carácter multidimensional de la adherencia al tratamiento y la medida de las dosis olvidadas, aunque tiene como limitaciones el recuerdo y la predisposición a agradar del paciente.

Todos los métodos presentan limitaciones, por ello, lo ideal es utilizar combinaciones de métodos para compensar las carencias de los mismos. Desde la óptica del Servicio de Farmacia el estudio de los registros de dispensación se alza como preferente en combinación con la aplicación de cuestionarios.

El objetivo de este estudio es medir la adherencia y evaluar si existen diferencias de la misma entre los pacientes que reciben regímenes antirretrovirales de una única toma al día al día (QD) y los pacientes que toman el tratamiento dos veces al día (BID).

MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de cohortes que incluyó a pacientes VIH en tratamiento antirretroviral que recibieron alguno de los siguientes tipos de tratamiento durante 2005:

- 1) Grupo BID: pacientes en tratamiento con regímenes consistentes en dos tomas de medicación al día.
- 2) Grupo QD: pacientes en tratamiento con regímenes de una sola toma diaria.

Se realizó una selección aleatorizada de los pacientes entre el total de pacientes VIH que recibieron alguno de los dos esquemas durante el año 2005 y que recogieron la medicación en la Consulta de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

La variable principal del estudio fue la adherencia media al tratamiento antirretroviral. Se evaluó la influencia del régimen de tratamiento (BID o QD) en la adherencia. La adherencia fue medida mediante dos métodos:

- a) registros de dispensación del Servicio de Farmacia
 - b) adherencia consignada por el médico en la historia clínica.
- a) La adherencia medida a partir de los datos del Servicio de Farmacia se basó en el número de días sin tratamiento de acuerdo con las tomas perdidas según los registros de dispensación. Los datos de las dispensaciones se obtuvieron de la base de datos Paci Win[®] del Servicio de Farmacia.

La adherencia se calculó con la siguiente fórmula, y se interpretó como tanto por ciento de dosis prescritas consumidas:

$$\text{Adherencia (\%)} = \frac{\text{días totales} - \text{días perdidos}}{\text{días totales}} \times 100$$

- b) La adherencia medida por el médico es la que resulta de un cuestionario que realiza el especialista de Enfermedades Infecciosas en la consulta al paciente cada 4 meses. El médico le pregunta al paciente cuantos días se le ha olvidado tomar la medicación en los últimos 7 días y así calcula el porcentaje de adherencia con la misma fórmula antes mencionada. Estos datos de adherencia se obtuvieron de la base de datos del Servicio de Enfermedades Infecciosas previa autorización del jefe del servicio.

El valor de adherencia final seleccionado para cada paciente fue el menor de los dos. De esta manera se eliminó la posible presencia de falsos positivos: pacientes que recogen la medicación en el Servicio de Farmacia pero que le comunican al médico en la visita que no toman la medicación [adherencia a) > adherencia b)] y pacientes que le comunican al médico que toman la medicación todos los días pero que no la recogen en las fechas adecuadas en el Servicio de Farmacia [adherencia b) > adherencia a)]^{21, 22}.

No existe consenso acerca del valor medio de adherencia para clasificar a un paciente como cumplidor o no. La más aceptada como óptima es una adherencia media mayor al 95 %, aunque algunos autores aceptan hasta un 90 % de adherencia. Por este motivo se hizo un análisis diferenciado con ambos puntos de corte: adherencia mayor al 90 % y adherencia mayor al 95 %.

Se recogieron además las siguientes variables: sexo, edad, factores de riesgo para la infección por VIH, años desde el diagnóstico de VIH, presencia o no de SIDA, número de líneas de tratamiento previas, número de fármacos antirretrovirales previos y tiempo transcurrido desde el inicio del régimen de tratamiento en estudio. Se evaluó posteriormente la posible influencia de estas variables sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral en cada uno de los grupos de tratamiento. Estos datos fueron obtenidos de la base de datos del Servicio de Farmacia Paci Win[®] y DUE[®] (Drugs Use Evaluation) y de la base de datos del Servicio de Enfermedades Infecciosas.

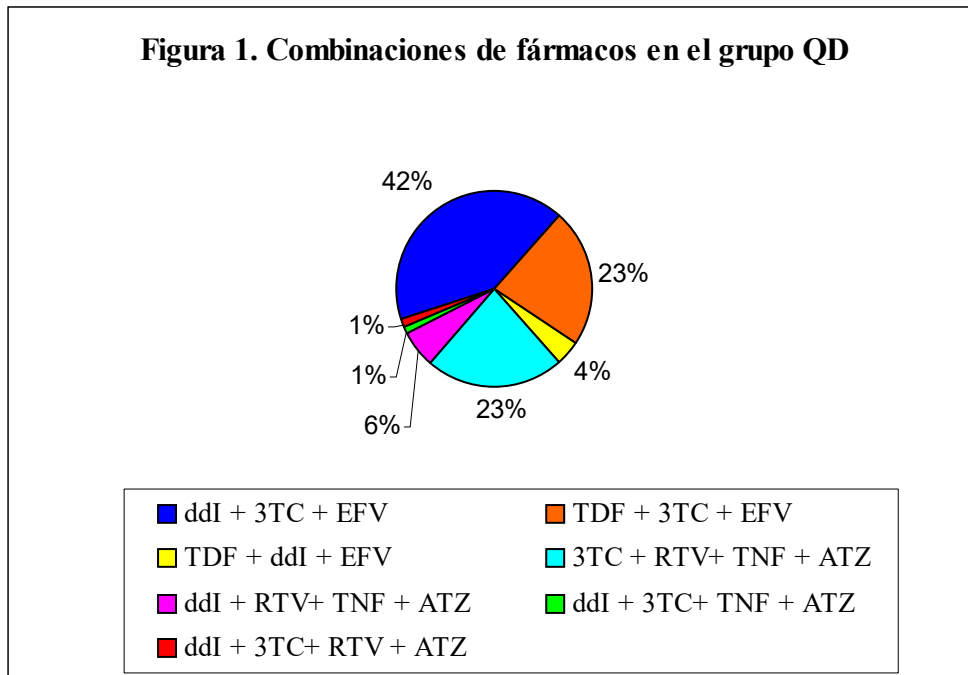
Las variables cualitativas se muestran en frecuencia absoluta y frecuencia relativa mientras que las variables cuantitativas están definidas por la media \pm la desviación típica. La adherencia media al tratamiento antirretroviral en los dos grupos se comparó

mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney al no poder asumir normalidad en la muestra de pacientes. La asociación entre el régimen de tratamiento y las dos definiciones de adherencia (adherencia mayor del 90 % y mayor del 95 %) se verificó mediante la prueba de Chi-cuadrado.

Para evaluar la presencia de posibles variables confusoras en la asociación entre el régimen de tratamiento y la adherencia se construyó un modelo estimativo de regresión logística controlando por las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante. Estas variables fueron el número de líneas de tratamiento previas, el número de fármacos antirretrovirales previos y el tiempo discurrido desde el inicio del régimen de tratamiento en estudio. La estrategia de modelización fue hacia atrás y se consideró variable confusora a aquella que produjera un cambio en la estimación del efecto de más del 20 %. El software utilizado para los cálculos estadísticos fue el SPSS 11.5. Todos los índices fueron calculados para un intervalo de confianza del 95 % y un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 173 pacientes, 80 correspondientes al grupo QD y 93 correspondientes al grupo BID. Todos los pacientes pertenecientes al grupo BID recibían la combinación de 3 ITAN: AZT+ 3TC+ ABC (Trizivir®). En el grupo QD las combinaciones de fármacos más frecuentes fueron 2 ITIAN + 1 ITINAN: ddI + 3TC + EFV (42,5 %) y TDF + 3TC + EFV (22,5%); y un ITIAN + 1 ITINAN + 2 IP: 3TC + RTV+ TNF + ATZ (22,5 %) (Fig 1.)



Las características de los pacientes fueron similares en ambos grupos en cuanto a sexo, edad, factores de riesgo y estadio de la enfermedad (Tabla 1). Hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al número de líneas de tratamiento previas, al número de fármacos previos, al tiempo en tratamiento con el régimen terapéutico del estudio y en el recuento medio de células CD4. Los pacientes del grupo QD habían recibido un mayor número de líneas de tratamiento previas y un mayor número de

fármacos antirretrovirales. Por otro lado, los pacientes del grupo BID estaban en tratamiento con el régimen actual desde hacía más tiempo que los pacientes del grupo QD. El recuento medio de células CD4 era mayor en los pacientes pertenecientes al grupo BID que los del grupo QD.

Tabla 1. Características de los pacientes según los grupos de tratamiento

	Grupo QD (n=80)	Grupo BID (n=93)	p-valor
Sexo (hombres)*	69 (86,3)	80 (86)	
Edad (años)	43,4 (8,4)	42,9 (9,9)	0,728
Factores de riesgo para la infección por VIH*			0,464
ADVP	35 (43,8)	36 (38,7)	
Contacto homo/bisexual	17 (2,3)	29 (31,2)	
Contacto heterosexual	20 (25)	22 (23,7)	
Transfusión	1 (1,3)	0 (0)	
Hemofilia	0 (0)	1 (1,1)	
Otros	7 (8,8)	5 (5,4)	
Años desde el diagnóstico de VIH	9,3 (5,5)	9,4 (4,6)	0,969
Pacientes con SIDA *	25 (31,3)	25 (26,9)	0,527
Nº de líneas de tratamiento previas	3,7 (3)	2 (1,8)	0,000
Nº de fármacos previos	5,3 (3,3)	3,5 (2,3)	0,000
Tiempo en tratamiento actual (meses)	23,9 (12)	39,2 (8,7)	0,000
Recuento de CD4 (cel/ml)	528 (268)	664 (303)	0,002
Niveles de VIH RNA en plasma (log copias/ml)	1,84 (0,27)	1,84 (0,27)	0,964

Los datos se expresan en valores medios (desviación típica), excepto cuando se especifica.

* n(%); ADVP, adictos a drogas vía parenteral.

Adherencia según el grupo de tratamiento

La adherencia media al tratamiento antirretroviral en el grupo QD fue del 97,6 % frente al 93,9 % en el grupo BID ($p= 0,046$) (Tabla 2). Los pacientes del grupo QD fueron un 3,7 % más adherentes que los pacientes del grupo BID.

Los pacientes pertenecientes al grupo QD presentaron más frecuentemente una adherencia mayor al 90 % que los pacientes del grupo BID (95 % vs. 86 %; $p=0,048$). Lo mismo ocurrió si evaluamos el número de pacientes con una adherencia mayor al 95 % de las tomas en los dos grupos (85 % vs. 80,6%) aunque, en este caso, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,451$).

Tabla 2. Adherencia de los pacientes según los grupos de estudio

	Grupo QD	Grupo BID	p-valor
Adherencia media (% de dosis prescritas)	97,6	93,9	0,046
Adherencia > 90 % (% de pacientes)	95	86	0,048
Adherencia > 95 % (% de pacientes)	85	80,6	0,451

La figura 3 recoge de manera gráfica las diferencias en el número de pacientes adherentes entre los dos grupos. Si consideramos la condición de adherencia como la toma del 90 % de las dosis, el 95 % de los pacientes del grupo QD fueron adherentes frente a un 86 % en el grupo BID. Siendo más exigentes y considerando adherentes a aquellos pacientes que tomaron más del 95 % de las tomas, el número de pacientes adherentes disminuye en los dos grupos: 85 % en el grupo QD y 80,6 % en el grupo BID.

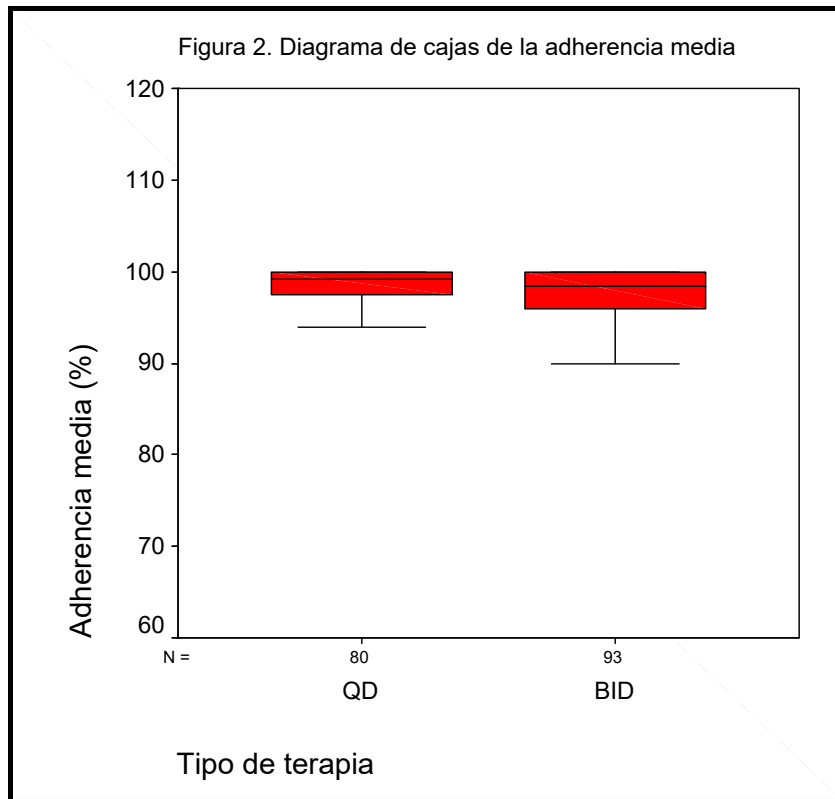
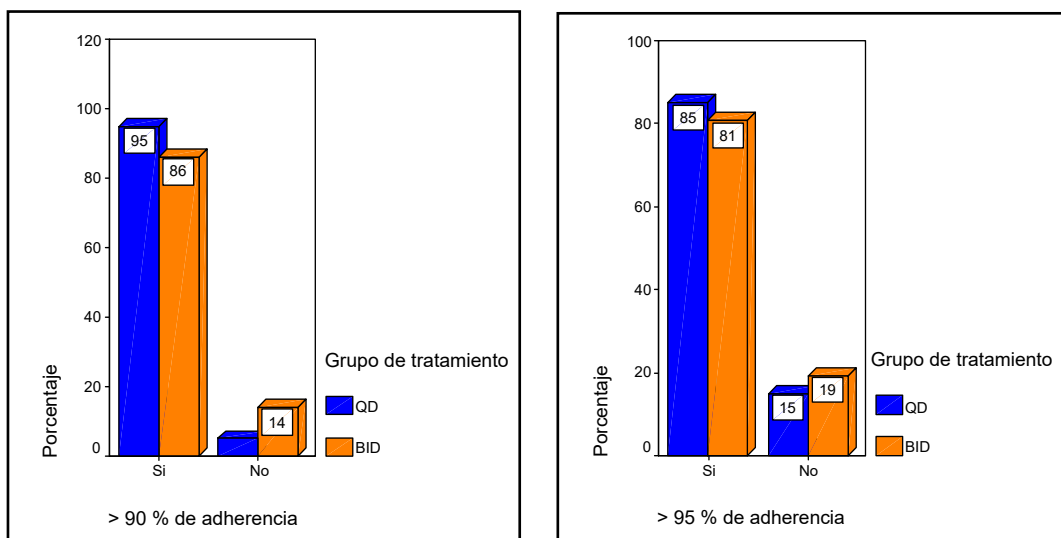


Figura 3. Diagramas comparativos del porcentaje de pacientes adherentes en los dos grupos de tratamiento



Influencia de otras variables en la adherencia

En el análisis univariante de otras posibles variables distintas al grupo de tratamiento antirretroviral únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes adherentes y no adherentes en cuanto al tiempo en tratamiento antirretroviral y la carga viral (Tabla 3). Estas diferencias sólo se vieron tomando como adherencia óptima un 90 % de las tomas, y no con un 95 % de las tomas.

Tabla 3. Características de los pacientes según la adherencia al tratamiento

	Adherencia > 90 %			Adherencia > 95 %		
	SI	NO	p-valor	SI	NO	p-valor
Sexo (hombres)*	132 (84,6)	17 (100)	0,081	121 (84,6)	28 (93,3)	0,209
Edad (años)	43,5 (9,3)	39,8 (7,7)	0,119	43,7 (9,6)	40,3 (6,7)	0,067
Factores de riesgo para la infección por VIH*			0,225			0,637
ADVP	61 (39,1)	10 (58,8)		56 (39,2)	15 (50)	
Contacto homo/bisexual	41 (26,3)	5 (29,4)		38 (26,6)	8 (26,7)	
Contacto heterosexual	42 (26,9)	0 (0)		38 (26,6)	4 (13,3)	
Transfusión	1 (0,6)	0 (0)		1 (0,7)	0 (0)	
Hemofilia	1 (0,6)	0 (0)		1 (0,7)	0 (0)	
Otros	10 (6,4)	2 (11,8)		9 (6,3)	3 (10)	
Años desde el diagnóstico de VIH	9,3 (5,1)	9,7 (4,6)	0,770	9,3 (5,1)	9,3 (4,6)	0,993
Pacientes con SIDA *	43 (27,6)	7 (41,2)	0,240	41 (28,7)	9 (30)	0,884
Nº de líneas de tratamiento previas	2,9 (2,7)	1,8 (1,3)	0,113	2,9 (2,6)	2,3 (2,4)	0,314
Nº de fármacos previos	4,4 (3,1)	3,7 (2,1)	0,304	4,5 (3)	3,9 (3)	0,360
Tiempo en tratamiento actual (meses)	31,3 (13,1)	39,5 (7,2)	0,013	31,3 (12,9)	35,9 (12,7)	0,081
Recuento de CD4 (cel/ml)	602 (299)	593 (253)	0,911	588 (301)	661 (258)	0,216
Niveles de VIH RNA en plasma (log copias/ml)	1,82 (0,24)	1,97 (0,43)	0,026	1,82 (0,23)	1,92 (0,39)	0,065

Los datos se expresan en valores medios (desviación típica), excepto cuando se especifica.

* n(%); ADVP, adictos a drogas vía parenteral.

Análisis multivariante

Para evaluar la influencia de posibles variables confusoras en la asociación entre el régimen de tratamiento y la adherencia al tratamiento antirretroviral se construyó un modelo estimativo de regresión logística controlando por las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante entre los dos grupos de tratamiento. Estas variables fueron el número de líneas de tratamiento previas, el número de fármacos antirretrovirales previos y el tiempo discurrido desde el inicio del régimen de tratamiento en estudio. El modelo se contruyó considerando el nivel óptimo de adherencia de un 90 % de las tomas, pues fue con el que se habían encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. Tras el análisis, el modelo seleccionado no reveló influencia del número de líneas de tratamiento previas ni del número de fármacos antirretrovirales previos en el riesgo de no adherencia. El tiempo en tratamiento con el régimen de estudio sí resultó ser una variable confusora. Se producía una variación de un OR de 1,651 con la presencia de la variable tiempo en el modelo a un OR de 3,087 si se excluía la variable tiempo.

El resultado final del modelo fue de un OR de 1,651 (0,444; 6.141) comparando el grupo de tratamiento BID frente al grupo QD para la no adherencia, siendo una variable confusora el tiempo en tratamiento con el régimen actual. Los pacientes del grupo BID tienen un 65 % más de probabilidad que los pacientes del grupo QD de no ser adherentes al tratamiento antirretroviral, pero estas diferencias no pueden ser únicamente atribuidas a las diferencias entre los regímenes de tratamiento porque, además, según el modelo, por cada mes de tratamiento se incrementa un 5 % la probabilidad de que un paciente no sea adherente, o lo que es lo mismo, que tenga una adherencia menor al 90 % de las tomas.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio era evaluar si existían diferencias de adherencia entre los pacientes que reciben regímenes antirretrovirales de una única toma al día (QD) y los pacientes que toman el tratamiento dos veces al día (BID). Según el análisis univariante de nuestros datos los pacientes en tratamiento con regímenes de una única toma al día tuvieron una adherencia media un 3,7 % mayor que los pacientes en tratamiento con regímenes de dos tomas al día. Además el porcentaje de pacientes que tomaron más del 90 % de las dosis fue mayor en el grupo QD que en grupo BID. Lo mismo ocurrió para un 95 % de las tomas, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En el análisis multivariante esta asociación entre el tipo de régimen de tratamiento antirretroviral y la adherencia se mantuvo aunque el tiempo en tratamiento con el régimen actual resultó ser también una variable influyente. Según nuestro modelo, los pacientes en tratamiento con regímenes de dos tomas al día tienen un 65 % más de probabilidades de no ser adherentes que los pacientes en tratamiento con regímenes de una vez al día, y además, por cada mes en tratamiento, aumenta en un 5 % la probabilidad de no adherencia en ambos grupos. Por tanto, las diferencias de adherencia entre los dos grupos de tratamiento no pueden ser únicamente atribuidas a las diferencias en el régimen de tomas al día, sino también a diferencias en el tiempo en el que llevan tomando ese tipo de tratamiento.

Nuestros datos se encuentran en la línea de los presentados por otros autores. Diversos estudios han demostrado que los regímenes QD son tan efectivos como los regímenes en dosis múltiples^{12, 23-26} y además mejoran la adherencia al tratamiento^{12, 23, 24}, pero suelen ser estudios que comparan entre sí 2 esquemas de tratamiento concretos^{12, 23-25, 27}. Las revisiones acerca del tema defienden que las terapias QD mejoran la adherencia al tratamiento^{10, 28-31} pero, por el momento, no existen estudios que comparen la adherencia en función del número de tomas al día independientemente de la combinación de fármacos utilizados. En este sentido, este estudio pretende hacerlo al comparar la adherencia entre regímenes de tratamiento muy variados y diferentes entre sí. Nuestros resultados apoyan la teoría de que la adherencia al tratamiento antirretroviral es un concepto complejo, que depende de múltiples factores¹, y que

aunque los regímenes QD son prometedores en cuanto a una futura mejora del cumplimiento, es simplista considerar que únicamente disminuyendo el número de tomas diarias se asegura una mayor adherencia ^{11, 32}.

En nuestro estudio el tiempo en tratamiento con el régimen actual ha resultado ser una variable confusora para nuestra variable principal. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento ha sido relacionado en múltiples trabajos ^{9, 11, 30} con el grado de adherencia de los pacientes y hoy día es considerado uno de los factores dependientes del tratamiento que influyen en el cumplimiento. El factor cansancio, está detrás de esta causa de no adherencia al tratamiento. En cambio, el número de líneas de tratamiento previas y el número de fármacos, que por ejemplo Escobar y cols ⁷ relacionan con un menor grado de adherencia, en nuestro estudio no han resultado ser influyentes. La edad, el sexo, los factores de riesgo para la infección por VIH, los años desde el diagnóstico de VIH o presencia o no de SIDA son factores frecuentemente relacionados con la adherencia al tratamiento antirretroviral ^{3,33}. En nuestro estudio, al igual que en el de Martín-Sánchez y cols ³⁴, estas variables no fueron un factor influyente en la adherencia.

Puesto que la variable tiempo ha resultado jugar un papel en nuestro modelo, nuestras conclusiones acerca de la adherencia al tratamiento antirretroviral no pueden ser directamente atribuibles a las diferencias en los regímenes de tratamiento. Cabría haber esperado otros resultados si nuestros dos grupos de población no hubieran sido tan diferentes en ese aspecto. Los pacientes del grupo BID habían estado en tratamiento con el régimen actual una media de 3,27 años mientras que los pacientes del régimen QD llevaban sólo una media de 1,99 años. Así, la menor adherencia al tratamiento de los pacientes del grupo BID podría también ser debida a que llevaban mayor tiempo con ese tratamiento que los pacientes del grupo QD.

Las diferencias en el tiempo de tratamiento entre los dos grupos están debidas, por un lado, a que los fármacos antirretrovirales que pueden ser administrados una sólo vez al día son de reciente aparición en el mercado, y por tanto, los regímenes QD llevan relativamente poco tiempo disponibles en la terapéutica del SIDA. Por otro lado, todos los pacientes del grupo BID estaban tratados con Trizivir[®], una combinación de 3 ITAN

(AZT+ 3TC+ ABC) que hoy día no es de elección como primera línea de tratamiento, pero que se administra a pacientes que presentan resistencias o intolerancia a fármacos de primera elección, y que si consiguen buena eficacia y control virológico de la enfermedad, son mantenidos con ese régimen de tratamiento durante periodos prolongados de tiempo al no disponer de alternativa. La única manera de eliminar el factor de confusión tiempo en un estudio de estas características sería realizando un ensayo clínico, de tal manera que los pacientes de ambos grupos empezaran sus respectivos tratamientos a la vez. Pero, como dijimos antes, esto nos llevaría a realizar un ensayo clínico comparativo de regímenes de tratamiento concretos y no un estudio que incluyera la amplia variedad de tratamientos QD, como pretendía ser este.

Para concluir, en nuestro estudio los tratamientos QD parecen estar relacionados con un mayor grado de adherencia de los pacientes que los regímenes BID pero el tiempo en tratamiento resulta ser una variable confusora de nuestros resultados. Sería necesario un nuevo estudio en el que se elimine la variable confusora tiempo para poder evaluar si las diferencias de adherencias entre los regímenes de tratamiento QD y BID son atribuibles a la diferencia en el número diario de tomas de medicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knobel H, Codina C, Miró JM et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:27-39.
2. Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 20 Suppl 2:48-57.
3. Knobel H, Escobar I, Polo R et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(4):221-31.
4. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997; 11(14):1665-70.
5. Sommet A, Delpierre C, Cuzin L, Jaafar A, Marchou B, Massip P. Anti-retroviral treatment interruptions in HIV-infected adults: causes, clinical, immunological and virological consequences. *Rev Med Interne* 2003; 24(6):350-7.
6. Kindelan Jaquotot JM, Del Amo Valero J, Martin Ruiz C, Saiz De La Hoya Zamacola P, Pulido Ortega F, Laguna Cuesta F. Tratamiento de la infección por VIH en pacientes con problemática psicosocial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 Suppl 2:19-28.
7. Escobar I, Campo M, Martin J, Fernandez-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2003; 37(6):775-81.
8. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23(8):1296-1310.
9. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5):487-97.
10. Hawkins T. Impact of once- and twice-daily dosing regimens on adherence and overall safety. *AIDS Read.* 2004;14(6):320-335.
11. Knobel H, Guelar A. Estrategias para optimizar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Intervenciones en la pauta terapéutica. Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22(2):106-12.

12. Portsmouth SD, Osorio J, McCormick K, Gazzard BG, Moyle GJ. Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules. *HIV Med.* 2005;6(3):185-90.
13. Cohen C, Elion RA, Frank I, Kloser P, Sherer R, Squires KE, Steinhart C, Tebas P; Advisory Committee of the International Association of Physicians in AIDS Care. Once-daily antiretroviral therapies for HIV infection: Consensus Statement of an Advisory Committee of the International Association of Physicians in AIDS Care. *J Int Assoc Physicians AIDS Care.* 2002;1(4):141-5.
14. B. García Díaz. *Medición de la adherencia al tratamiento antirretroviral. Tema 5. Curso virtual de atención farmacéutica al paciente VIH. ****
15. Cramer JA. Microelectronic systems for monitoring and enhancing patient compliance with medication regimens. *Drugs* 1995; 49:321-7.
16. Knobel H, Alonso J, Casaso JL 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.
17. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(8):1417-23.
18. Wendel CS, Nohler MJ, Kroesen K et al. Barriers to use of electronic adherence monitoring in an HIV clinic. *Ann Pharmacother.* 2001; 35(9):1010-5.
19. Miller LG, Liu H, Hays RD et al. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy?. *J Gen Intern Med.* 2002; 17(1):1-11.
20. L. Ortega Valín. *Adhesión al tratamiento antiretroviral: una actualización. Tema *. Curso virtual de atención farmacéutica al paciente VIH. ****
21. Rodríguez-Sagrado M.A., Pérez-Elías M.J., C. Pérez Menéndez et al. Study of two methods for the measurement of adherence to antirretroviral therapy. 10th Congress EAHP. 2005 Mar, 16-18. Abstract no. H4.
22. Melbourne KM, Geletko SM, Brown SL et al. Medication adherence in patients with HIV infection: a comparison of two measurement methods. *AIDS Reades* 1999; 9(5):329-38.

23. Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, et al; ALIZE (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 099) Study Team. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial. *J Infect Dis* 2005;191(6):830-9.
24. Negredo E, Molto J, Muñoz-Moreno JA et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther* 2004; (3):335-42.
25. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G et al. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2003; 8(4):339-46.
26. Jordan WC, Jefferson R, Yemofio F et al. Nevirapine plus efavirenz plus didanosine: a simple, safe, and effective once-daily regimen for patients with HIV infection. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(12):1152-7.
27. Roca B, Lapuebla C, Madero J et al. Adherence and efficacy of HAART with bid or qd didanosine. *Int Conf AIDS.* 2002 Jul 7-12;14:abstract no. WePeB5815.
28. Rosenbach KA, Allison R, Nadler JP. Daily dosing of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34(5):686-92.
29. Ena J, Pasquau F. Once-a day highly antiretroviral therapy: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1186-1190.
30. Anderson PL. Pharmacologic perspectives for once-daily antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2004; 38(11):1924-34.
31. Maggiolo F, Ripamonti D, Suter F. Once-a-day HAART: dream or reality?. *HIV Clin Trials* 2003; 4(3):193-201.
32. Stone VE, Jordan J, Tolson J et al. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy. Self report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(3):808-16.
33. Rubio R, Martin J, Escobar I et al. Study of the adherence to the high activity antiretroviral treatment (HAART) in a sample of HIV infected patients. *Int Conf AIDS.* 2000 Jul 9-14;13:abstract no. ThPeB5002.

34. V. Martín-Sánchez, L. Ortega-Valín, MR. Pérez-Simón et al. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(10):491-7.