

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Estudio de factores de riesgo influyentes en el adherencia al
tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en
pacientes VIH positivos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Pedro Pablo Rodríguez Quesada

Directores
Javier Sánchez-Rubio Fernández
Irene Iglesias Peinado

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología



**ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO
INFLUYENTES EN LA ADHERENCIA AL
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y
DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO EN
PACIENTES VIH POSITIVOS**

Tesis doctoral que, para optar al grado de Doctor en Farmacia presenta

D. Pedro Pablo Rodríguez Quesada

-2015-

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología

Dr. D. Javier Sánchez-Rubio Ferrández, Adjunto del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Getafe, Profesor Titular de Farmacia Clínica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Alfonso X el Sabio y Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado, Vicedecana de Alumnos, Profesor Titular de Farmacología en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título “Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos”, realizada por el licenciado D. Pedro Pablo Rodríguez Quesada, bajo nuestra dirección, reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Madrid, a 20 de octubre de 2015.

Dr. D. Javier Sánchez-Rubio Ferrández

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

A mi familia y a Raquel

I. AGRADECIMIENTOS

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

Tras todo el tiempo dedicado a la realización de esta tesis, no quiero dejar pasar la oportunidad de agradecer a todas las personas que han ayudado de forma directa o indirecta a la culminación de este proyecto.

Al Dr. D. Javier Sánchez-Rubio Ferrández, por su apoyo incondicional, por su disponibilidad ilimitada, por su gran generosidad y por exceder como persona la gran calidad que atesora como profesional. Gracias por darme tu confianza para la realización de este proyecto y por ser una inspiración para mí como farmacéutico hospitalario.

A la Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado, por dirigirme en esta tesis. Gracias por tu generosa disponibilidad, por tu ayuda y por tu colaboración en este proyecto de investigación.

A la Dra. Teresa Molina García, por permitirme compaginar mi trabajo con la redacción de esta tesis y por haber sido un ejemplo y un apoyo inestimable durante toda mi formación como farmacéutico hospitalario.

A todo el personal de farmacia que ha colaborado de forma directa o indirecta a la realización de esta tesis, en especial a Antonio Illescas Bermúdez, por tu gran disponibilidad y colaboración en este trabajo y por ser un amigo.

A mis padres, por su apoyo incondicional, por su amor infinito, por ser ejemplo de constancia y sacrificio en la vida y por demostrarme que la sencillez y la humildad son la mejor senda para caminar y seguir creciendo y aprendiendo.

A mis abuelos, que siempre creyeron en mí como farmacéutico y que, aunque jamás me verán leyendo esta tesis, siempre estarán vivos en mi recuerdo.

A Raquel, por ser la mejor compañera posible en este viaje que es la vida. Gracias por estar siempre ahí, por no dejar que me rinda, por apoyarme, por tu amor incondicional y por ser un espejo en el que mirarme cada día.

A todos mis amigos que siempre estáis a mi lado, gracias por todo el apoyo y cariño que me habéis dado y por confiar tanto en mí.

II. ABREVIATURAS

Abreviaturas

ABC: Abacavir.

ADN: Ácido DesoxirriboNucleico.

ANOVA: Análisis de la Varianza.

APV(/r): Amprenavir (potenciado con ritonavir).

ARC: *Antiretroviral Regimen Complexity.*

ATV(/r): Atazanavir (potenciado con ritonavir).

ARN(m): Ácido RiboNucleico (mensajero).

BID: Pauta de administración dos veces al día.

CDC: *Centers for Disease Control.*

CMV: Citomegalovirus.

COBI: Cobicistat.

CV: Carga Viral.

ddl: Didanosina.

DM: Diabetes mellitus.

DRV(/r): Darunavir (potenciado con ritonavir).

DTG: Dolutegravir.

D4T: Estavudina.

EA: Efectos adversos.

ECV: Enfermedad CardioVascular.

EIA: EnzimolInmunoAnálisis.

EFV: Efavirenz.

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

ETR: Etravirina.

EVG: Elvitegravir.

FARV: Fármaco Antirretroviral.

FDA: *Food and Drug Administration*.

FG: Filtración Glomerular.

FPV(/r): Fosamprenavir (potenciado con ritonavir).

FTC: Emtricitabina.

IE: Inhibidores de la entrada.

IFI: InmunoFluorescencia Indirecta.

InInt: Inhibidor de la Integrasa.

IP(/r): Inhibidor de la Proteasa (potenciado con ritonavir).

ITIAN: Inhibidor de la Transcriptasa Inversa Análogo de Nucleósidos.

ITINN: Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No Nucleosídico.

LIA: InmunoAnálisis Lineal.

LPV(/r): Lopinavir (potenciado con ritonavir).

MAC: Complejo de *Mycobacterium avium*.

NPj: Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

NVP: Nevirapina.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds Ratio.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

PGL: Linfadenopatía Generalizada Persistente

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

PRM: Problemas Relacionados con la Medicación.

QD: Pauta de administración una vez al día.

RAL: Raltegravir.

RIPA: Radio InmunoPrecipitación.

RPV: Rilpivirina.

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

SMAQ: *Simplified Medication Adherence Questionnaire.*

SNC: Sistema Nervioso Central.

SQV(/r): Saquinavir (potenciado con ritonavir).

TAR: Tratamiento AntiRretroviral.

TARGA: Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad.

TDF: Tenofovir Disoproxil Fumarato.

TDO: Tratamiento Directamente Observado.

TI: Transcriptasa Inversa.

T-20: Enfuvirtida.

UDVP: Usuarios de Drogas por Vía Parenteral.

VACS: *Veterans Aging Cohort Study.*

VHB: Virus de la Hepatitis B.

VHC: Virus de la Hepatitis C.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

WB: Western Blot.

ZDV: Zidovudina.

3TC: Lamivudina.

III. ÍNDICE

Índice de contenido

I. AGRADECIMIENTOS.....	5
II. ABREVIATURAS.....	9
III. ÍNDICE.....	15
Índice de contenido	17
Índice de tablas.....	24
Índice de figuras	26
Índice de gráficos	27
IV. RESUMEN.....	29
Resumen	31
Abstract	33
V. INTRODUCCIÓN	35
1. Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH):.....	37
1.1. Reseña histórica.....	37
1.2. Epidemiología del VIH	38
1.3. Evolución y diagnóstico	39
A) <i>Ciclo biológico del VIH</i>	39
B) <i>Historia natural de la infección</i>	48
C) <i>Evolución clínica de la infección por el VIH-1 antes del TARGA</i>	53
D) <i>Diagnóstico</i>	54

1.4.	Criterios de inicio del TARGA	61
1.5.	Historia del TAR.....	63
1.6.	Composición del TARGA	64
	A) <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos</i>	65
	B) <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos</i>	66
	C) <i>Inhibidores de la proteasa potenciados</i>	69
	D) <i>Inhibidores de la integrasa</i>	72
	E) <i>Otros fármacos antirretrovirales</i>	73
1.7.	Toxicidad de los fármacos antirretrovirales:	74
	A) <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos</i>	74
	B) <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos</i>	74
	C) <i>Inhibidores de la proteasa</i>	75
	D) <i>Inhibidores de la integrasa</i>	75
	E) <i>Inhibidores de la entrada</i>	75
2.	La adherencia en enfermedades crónicas	76
2.1.	Concepto de adherencia.....	76
2.2.	La adherencia en enfermedades crónicas	78
	A) <i>Diabetes</i>	79
	B) <i>Hipertensión</i>	80
	C) <i>Dislipemias</i>	81
	D) <i>Asma</i>	84
3.	Adherencia en pacientes adultos VIH positivos	86
3.1.	Fases del TARGA.....	87
3.2.	Factores relacionados con la adherencia al TARGA.....	88

A) Factores relacionados con el paciente.....	88
B) Factores relacionados con el tratamiento	91
C) Factores de relacionados con el equipo asistencial y el sistema sanitario	93
3.3. Métodos de medida de la adherencia	94
3.4. Estrategias para la mejora de la adherencia al TARGA	95
A) Estrategias de apoyo y ayuda	96
B) Estrategias de intervención	102
C) Estrategias en la pauta terapéutica.....	105
VI. OBJETIVOS	107
1. Objetivo principal.....	109
2. Objetivos secundarios.....	109
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	110
1. Diseño del estudio	112
1.1. Tipo de estudio	112
1.2. Ámbito espacial	112
1.3. Ámbito temporal.....	113
2. Población de estudio.....	113
2.1. Población diana	113
2.2. Criterios de inclusión en el estudio	113
2.3. Criterios de exclusión del estudio	114

3.	Variables del estudio	114
3.1.	Variables dependientes	114
3.2.	Variables independientes.....	114
3.3.	Definición de Variables	115
	A) <i>Variables de adherencia</i>	115
	B) <i>Variables sociodemográficas</i>	116
	C) <i>Variables epidemiológicas</i>	116
	D) <i>Variables clínicas</i>	117
	E) <i>Variables farmacológicas</i>	117
	F) <i>Percepción de efectos adversos</i>	118
	G) <i>Motivos para la no adherencia</i>	118
4.	Obtención de la información.....	118
5.	Definición del procedimiento	119
6.	Análisis estadístico	120
7.	Cuestiones éticas	121
VIII.	RESULTADOS	124
1.	Resultados	125
2.	Descripción de la distribución de las variables sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas, farmacológicas y de adherencia	125
2.1.	Descripción de variables sociodemográficas	125
2.2.	Descripción de variables epidemiológicas	126
2.3.	Descripción de variables clínicas	127
2.4.	Descripción de variables farmacológicas	128
2.5.	Percepción de efectos adversos relacionados con el TARGA	129
2.6.	Descripción de distribución de motivos	130
2.7.	Descripción de distribución de la adherencia al TARGA	132

3. Grado de concordancia entre los resultados de adherencia medidos por ambos métodos (Test de Kappa).....	133
4. Variables relacionadas con la adherencia medida según el registro de dispensación de medicación	133
4.1. Análisis univariante.....	133
A) <i>Variables sociodemográficas</i>	133
B) <i>Variables epidemiológicas</i>	134
C) <i>Variables clínicas</i>	135
D) <i>Variables farmacológicas</i>	136
E) <i>Percepción de efectos adversos</i>	137
F) <i>Motivos para la no adherencia</i>	138
4.2. Análisis multivariante	140
5. Variables relacionadas con la adherencia medida según el cuestionario de adherencia SMAQ	142
5.1. Análisis univariante.....	142
A) <i>Variables sociodemográficas</i>	142
B) <i>Variables epidemiológicas</i>	144
C) <i>Variables clínicas</i>	146
D) <i>Variables farmacológicas</i>	147
E) <i>Percepción de efectos adversos</i>	151
F) <i>Motivos para la no adherencia</i>	152
5.2. Análisis multivariante	155

6.	Variables relacionadas con la adherencia medida según adherencia coincidente entre ambos métodos de medida.....	156
6.1.	Análisis univariante.....	156
	A) <i>Variables sociodemográficas.....</i>	156
	B) <i>Variables epidemiológicas.....</i>	157
	C) <i>Variables clínicas.....</i>	159
	D) <i>Variables farmacológicas.....</i>	160
	E) <i>Percepción de efectos adversos.....</i>	161
	F) <i>Motivos para la no adherencia.....</i>	162
6.2.	Análisis multivariante.....	165
7.	Variables relacionadas con la adherencia al horario de toma de medicación .	166
7.1.	Análisis univariante.....	166
	A) <i>Variables sociodemográficas.....</i>	166
	B) <i>Variables epidemiológicas.....</i>	167
	C) <i>Variables clínicas.....</i>	168
	D) <i>Variables farmacológicas.....</i>	169
	E) <i>Percepción de efectos adversos.....</i>	172
	F) <i>Motivos para la no adherencia.....</i>	175
	G) <i>Adherencia a horarios de toma de medicación vs adherencia al TAR.....</i>	179
7.2.	Análisis multivariante.....	180
8.	Resumen de variables significativas.....	181
8.1.	Análisis univariante.....	181
8.2.	Análisis multivariante.....	182

IX. DISCUSIÓN.....	183
X. CONCLUSIONES	199
XI. ANEXOS.....	205
XII. BIBLIOGRAFÍA	221

Índice de tablas

Tabla 1 Clasificación de la CDC de los estadios de SIDA	49
Tabla 2 Nomenclatura de las bandas de las proteínas del Western Blot	58
Tabla 3 <i>Combinaciones del TARGA</i>	64
Tabla 4 Ventajas e inconvenientes de los métodos de medida de la adherencia.....	95
Tabla 5 Recomendaciones para la prescripción	97
Tabla 6 Objetivos de la atención farmacéutica	98
Tabla 7 Causas de incumplimiento y posibles intervenciones	103
Tabla 8 Descripción de las características sociodemográficas de los pacientes.....	125
Tabla 9 Descripción de las características epidemiológicas de los pacientes.....	126
Tabla 10 Descripción de las características clínicas- analíticas de los pacientes	127
Tabla 11 Distribución del índice de fragilidad VACS entre los pacientes	128
Tabla 12 Descripción de las características farmacológicas de los pacientes	128
Tabla 13 Distribución del índice de complejidad ARC entre los pacientes	129
Tabla 14 Percepción de efectos adversos relacionados con el TARGA	130
Tabla 15 Distribución de motivos para la no adherencia al TARGA.....	131
Tabla 16 Distribución de adherencia al TARGA.....	132
Tabla 17 Resultados variables sociodemográficas según registro de dispensación .	133
Tabla 18 Resultados variables epidemiológicas según registro de dispensación	134
Tabla 19 Resultados variables clínico-analíticas según registro de dispensación.....	135
Tabla 20 Resultado índice de fragilidad VACS según registro de dispensación	135
Tabla 21 Resultados variables farmacológicas según registro de dispensación	136
Tabla 22 Resultados percepción de efectos adversos según RD	137
Tabla 23 Resultados motivos para la no adherencia según RD.....	140
Tabla 24 Factores significativos sobre la adherencia según RD.....	141
Tabla 25 Resultados variables sociodemográficas según cuestionario SMAQ	142
Tabla 26 Resultados variables epidemiológicas según cuestionario SMAQ	144
Tabla 27 Resultados variables clínico-analíticas según cuestionario SMAQ	146
Tabla 28 Resultados índice de fragilidad VACS según cuestionario SMAQ	147
Tabla 29 Resultados variables farmacológicas según cuestionario SMAQ.....	147
Tabla 30 Resultados percepción de efectos adversos según cuestionario SMAQ....	151
Tabla 31 Resultados motivos para la no adherencia según cuestionario SMAQ	153
Tabla 32 Factores significativos sobre la adherencia según cuestionario SMAQ.....	155
Tabla 33 Resultados variables sociodemográficas según ambos métodos	156

Tabla 34	Resultados variables epidemiológicas según ambos métodos	157
Tabla 35	Resultados variables clínico-analíticas según ambos métodos.....	159
Tabla 36	Resultados índice de fragilidad VACS según ambos métodos.....	159
Tabla 37	Resultados variables farmacológicas según ambos métodos	160
Tabla 38	Resultados percepción de efectos adversos según ambos métodos	161
Tabla 39	Resultados motivos para la no adherencia según ambos métodos.....	163
Tabla 40	Factores significativos sobre la adherencia según ambos métodos	165
Tabla 41	Resultados variables sociodemográficas sobre adherencia horarios	166
Tabla 42	Resultados variables epidemiológicas sobre adherencia horarios	167
Tabla 43	Resultados variables clínico-analíticas sobre adherencia horarios	168
Tabla 44	Resultados índice de fragilidad VACS sobre adherencia horarios	169
Tabla 45	Resultados variables farmacológicas sobre adherencia horarios.....	169
Tabla 46	Resultados percepción de efectos adversos sobre adherencia horarios....	172
Tabla 47	Resultados motivos para la no adherencia sobre adherencia horarios	176
Tabla 48	Resultados adherencia horarios vs adherencia al TARGA.....	179
Tabla 49	Factores significativos sobre la adherencia horarios.....	180
Tabla 50	Resumen factores significativos sobre la adherencia al TARGA.....	181
Tabla 51	Resumen factores significativos sobre la adherencia a horarios	182
Tabla 52	Resumen factores significativos sobre la adherencia al TARGA.....	182
Tabla 53	Resumen factores significativos sobre la adherencia a horarios	182

Índice de figuras

Figura 1 Ciclo biológico y factores de restricción.....	40
Figura 2 Sinapsis inmune: interacción entre células dendríticas y linfocitos	41
Figura 3 Clasificación de las cepas del VIH según su tropismo.....	42
Figura 4 Fases de entrada del VIH en la célula. Papel de los correceptores	44
Figura 5 Replicación del VIH y activación inmunológica.....	47
Figura 6 Variación de carga viral en función del tiempo	51
Figura 7 Eventos oportunistas en función de niveles de CD4.....	52

Índice de gráficos

Gráfico 1	Distribución de percepción de efectos adversos según RD	138
Gráfico 2	Distribución motivos para la no adherencia según RD.....	140
Gráfico 3	Distribución nivel de estudios según cuestionario SMAQ	143
Gráfico 4	Distribución contagio por UDVP según cuestionario SMAQ	145
Gráfico 5	Distribución VHC según cuestionario SMAQ	146
Gráfico 6	Distribución ITINN según cuestionario SMAQ	148
Gráfico 7	Distribución IPs según cuestionario SMAQ.....	149
Gráfico 8	Distribución Inhibidores de la entrada según cuestionario SMAQ.....	149
Gráfico 9	Distribución número de comprimidos diarios según cuestionario SMAQ ..	150
Gráfico 10	Distribución número de tomas diarias según cuestionario SMAQ.....	150
Gráfico 11	Distribución motivos para la no adherencia según cuestionario SMAQ ..	153
Gráfico 12	Distribución olvido según cuestionario SMAQ	154
Gráfico 13	Distribución consumo de alcohol según cuestionario SMAQ	154
Gráfico 14	Distribución del VHC según la concordancia entre ambos métodos	158
Gráfico 15	Distribución motivos para la no adherencia según concordancia entre ambos métodos	164
Gráfico 16	Distribución olvido según concordancia entre ambos métodos.....	164
Gráfico 17	Distribución del VHC según adherencia horarios de toma de medicación	168
Gráfico 18	Distribución de ITIAN según adherencia horarios de toma de medicación	170
Gráfico 19	Distribución de Inint según adherencia horarios de toma de medicación	171
Gráfico 20	Distribución de Percepción EA según adherencia horarios de toma de medicación	173

Gráfico 21 Distribución de dolor de cabeza según adherencia horarios de toma de medicación	174
Gráfico 22 Distribución de erupciones cutáneas según adherencia horarios de toma de medicación.....	174
Gráfico 23 Distribución de consumo de alcohol según adherencia horarios de toma de medicación	1777
Gráfico 24 Distribución Comprimidos según adherencia horarios de toma de medicación	177
Gráfico 25 Distribución de problemas personales según adherencia horarios de toma de medicación.....	1788
Gráfico 26 Adherencia SMAQ vs Adherencia horarios de toma de medicación	1799
Gráfico 27 Adherencia ambos vs Adherencia horarios de toma de medicación ...	18080

IV. RESUMEN

Resumen

La aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en los años 90, cambió por completo la situación de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este tratamiento supuso un antes y un después en el pronóstico de estos pacientes, ya que convirtió una infección de elevada mortalidad en una patología que a día de hoy se considera crónica consiguiendo reducir las complicaciones relacionadas con el virus, a través de un mejor control de la carga viral plasmática y los niveles de linfocitos CD4

Es precisamente este cambio hacia la cronicidad el que ha hecho que en los últimos años la adherencia sea una de las cuestiones más importantes a considerar a la hora de conseguir unos resultados clínicos óptimos entre los pacientes con VIH.

Es por ello, que el objetivo principal de esta tesis doctoral es evaluar un conjunto de factores de diversa índole (sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos y farmacológicos), con el fin de determinar cuáles de ellos tienen una influencia sobre la adherencia al TAR. Asimismo, los objetivos secundarios fueron determinar el grado de adherencia de los pacientes a su tratamiento y a los horarios de toma de medicación, clasificar los factores que influyen la adherencia según la percepción de los propios pacientes y el desarrollo de un modelo predictivo de adherencia entre los pacientes adultos VIH.

Para ello se diseñó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo, que incluyó a pacientes con VIH mayores de 18 años, en tratamiento con cualquiera de las combinaciones posibles de fármacos antirretrovirales, que estuvieron en tratamiento, al menos, durante los 6 meses previos al inicio del estudio con la misma combinación de fármacos y que recogieron su medicación en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Getafe.

Aceptaron participar en el estudio un total de 229, de los cuales finalmente 211 cumplieron los criterios de inclusión, obteniéndose una muestra balanceada y representativa de los pacientes adultos VIH españoles. La adherencia se midió a través de dos métodos indirectos: registro de dispensación de medicación (obtenido del módulos de pacientes externos de la aplicación Farmatools®) y cuestionario de adherencia SMAQ. Además, se decidió crear un tercer grupo que clasificó como adherentes a todos los pacientes tipificados como tales según ambos métodos. La

segunda pregunta del cuestionario SMAQ se aprovechó para medir cuántos pacientes eran adherentes a su horario de toma de medicación. Finalmente, todos los pacientes tuvieron que contestar a un cuestionario que contenía preguntas de tipo sociodemográfico y epidemiológico que se contrastaron a través de la historia clínica y una pregunta abierta sobre cual/cuales consideraban que eran las barreras que limitaban su adherencia al TAR. Todos los pacientes recibieron una hoja de información sobre métodos y objetivos del estudio y rellenaron la pertinente hoja de consentimiento informado. Asimismo, El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe.

Se obtuvieron unos niveles de adherencia a la toma de medicación del 65,88% y 53,08% según registro de dispensación y cuestionario SMAQ respectivamente. El resultado de adherencia a los horarios de toma de medicación fue del 90,99%. Tras evaluar el nivel de concordancia entre los resultados de ambos métodos a través del test de kappa el resultado fue que el grado era bajo (0,16).

De forma general, los factores que influyeron negativamente y de forma significativa sobre la adherencia al TAR fueron: edad, transmisión del virus por usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), consumo de alcohol, percepción de EA, nivel elevado en índice de VACS, comorbilidad con el virus de la hepatitis C (VHC), años en tratamiento, regímenes de tratamiento que contuvieran inhibidores de la proteasa (IPs) o inhibidores de la entrada, número de comprimidos y de tomas diarias y el que los pacientes justificaran su mala adherencia con algún motivo, destacando entre ellos el olvido.

Por otro lado, los factores que fueron significativamente protectores sobre la adherencia fueron: nivel de estudios y regímenes de tratamiento que contuvieran inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídico (ITINN).

Respecto a los factores que influyeron de forma negativa y significativa sobre la adherencia al horario de toma de medicación fueron: comorbilidad con el VHC, consumo de alcohol, regímenes de tratamiento que contuvieran inhibidores de la integrasa, número de comprimidos, percepción de efectos adversos, dolor de cabeza, erupciones cutáneas y problemas personales.

Finalmente el único factor que influyó significativamente como protector sobre la adherencia a los horarios de toma de medicación fueron los regímenes de tratamiento que contuvieran inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN).

Abstract

The arrival of high activity antiretroviral therapy (HAART) in the early nineties changed the situation of HIV patients completely. This treatment marked a before and after on these patients forecast. It turned a high-mortality infection into what today is considered as a chronic disease by reducing the virus related complications through a better control of the plasmatic viral load and the CD4 lymphocyte levels.

It is this very change into chronicity what has made adherence one of the most important things to consider when accomplishing optimum clinical results amongst HIV-infected patients.

This is why the main objective of this PhD thesis is to evaluate a sum of different factors (sociodemographic, epidemiological, clinical and pharmacological) in order to determine which of them has an influence over the adherence of HAART. Also, the secondary objectives are: to assess the level of adherence of patients to their treatment, to determine the times in which they take the tablets, to classify the factors that influence on the adherence on the own patient's perception, and to develop a predictive adherence model amongst adult HIV patients.

For this purpose a descriptive and prospective observational study was designed. It included HIV-infected patients who were over 18, and on treatment with any of the possible HAART drugs combinations, and who were on treatment for at least 6 months prior to the beginning of the study, collecting their medicines from the pharmacy department at Universitary Hospital of Getafe.

Overall, 229 people accepted to participate in the study, of which 211 were eligible to do so. We got a representative and balanced sample of the adult HIV-infected spanish patients. Adherence was measured by two indirect different methods: a dispensing record (got from the Farmatools® app) and the SMAQ adherence questionnaire. A third group was also created. This will classify as adherent all those patients who are found out as so in both previous methods. The second question from the SMAQ questionnaire was used to measure how many patients took their drugs at the right time every day (adherent to their medication schedule).

In the end, every patient had to answer a survey which had sociodemographic and epidemiological questions that were double checked against their clinic history and an open question about what did they consider to be the barriers that limited their adherence to HAART. All of them received a file with info about methods and objectives of the study and filled in the informed consent sheet. The study was approved by the ethic committee of clinical investigation at the Universitary Hospital of Getafe.

Adherence levels ranged from 53,08% to 65,88% according to the SMAQ questionnaire dispensing record respectively. The result of adherence to medication schedules was 90.99%. After assessing the level of agreement between the results of both methods with the kappa test, we concluded that the degree was low (0,16).

Generally, the factors that influenced negatively and significantly over the adherence to HAART were: age, transmission of the virus by intravenous drug users, side effects perception, alcohol consumption, high level on VACS index, Hepatitis C virus comorbidity, years of treatment, protease inhibitors based regimen, number of tablets and daily takes, and the fact that patients would justify the lack of adherence with excuses such as forgetting to take the tablets.

On the other hand, the factors that influenced positively over the adherence to HAART were: level of studies and inverse transcriptase inhibitors based regimen.

Regarding the adherence to medication schedule, the factors that affected it negatively were: Hepatitis C virus comorbidity, alcohol consumption, integrase inhibitors based regimen, number of tablets, side effects perception, headaches, skin rashes and personal issues.

Finally, the only factor that influenced positively on the adherence to medication schedule was nucleoside reverse transcriptase inhibitors regimen.

V. INTRODUCCIÓN

1. Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH):

1.1. Reseña histórica:

Los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se describieron en los años 1981-1982. Se trataba de una nueva enfermedad que conducía a una inmunodeficiencia global y que se complicaba con determinadas infecciones oportunistas (como la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, NPJ) o neoplasias (como el sarcoma de Kaposi o los linfomas primarios del sistema nervioso central o difusos de células B). El estudio de estos pacientes reveló que presentaban un cuadro de inmunodeficiencia caracterizado por la disminución de linfocitos T CD4+. El agente causal, un retrovirus de la familia de los lentivirus, actualmente denominado virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) se identificó en 1983. Tres años más tarde se identificaba el VIH-2 en pacientes procedentes de África Occidental.

Actualmente se denomina VIH-1 a los virus genéticamente relacionados con los virus que circulan en Asia, Europa, Oceanía, América y ciertas regiones de África y VIH-2 al conjunto de virus relacionados con el virus descrito por Clavel y colaboradores (1) que es prevalente en África Central y Occidental.

Las diferencias entre los dos son $\geq 40\%$. Dentro de cada uno de ellos hay varios grupos con diferencias $\geq 30\%$. Los cuatro grupos del VIH-1 se denominan M, N, O y P y dentro del M (responsable de la mayoría de infecciones) se han identificado al menos 9 subtipos y 43 formas recombinantes con diferencias $\geq 15-20\%$. En los países occidentales el subtipo B es el mayoritario y a nivel global mundial probablemente lo sea el C que también es el más fácilmente transmisible por vía sexual, seguido por las formas recombinantes y el subtipo A.

En pocos años, la infección por el VIH-1 se convirtió en una pandemia y en la causa más frecuente de mortalidad, al menos en el rango de edad de entre los 20 y los 40 años.

Ya en 1984, cuando pudo disponerse de tests diagnósticos para detectar la presencia de infección (detección de anticuerpos), se estableció claramente que el VIH-1 era el agente causal del SIDA y que se trataba de una enfermedad de evolución lenta (promedio de 7-10 años) antes de desembocar en una inmunodeficiencia severa y global (aunque de predominio de la inmunidad celular) que se complicaba con infecciones y/o neoplasias “oportunistas” que solían conducir a un desenlace uniformemente fatal en menos de 1-2 años, a partir de aquel momento.

En la actualidad, la infección por VIH-1 es básicamente una enfermedad de transmisión sexual, aunque pueda transmitirse también por vía parenteral (contactos directos con sangre o trasplante de tejidos u órganos infectados) o maternofetal (sobre todo durante el parto o a través de la lactancia materna).

La tasa de transmisión (parejas heterosexuales serodiscordantes) es de 1-2 por mil coitos, oscilando entre prácticamente 0 y 8, dependiendo de la carga viral. La tasa, es similar, independientemente que el miembro infectado de la pareja sea el hombre o la mujer. Un mecanismo de barrera como el preservativo reduce esta probabilidad un 85% (2).

1.2. Epidemiología del VIH:

La infección por el VIH constituye una pandemia que, a pesar de la tendencia a estabilizarse en determinadas zonas geográficas, se considera como una enfermedad emergente en muchas regiones (2).

A nivel mundial, se estima que en 2013 las personas que vivían con el VIH eran 35 (33,1-37,2) millones, lo que representa un aumento en comparación con años anteriores, ya que más personas reciben tratamiento antirretroviral que puede salvar vidas lo que ha permitido la cronificación de la enfermedad. Se notificaron 2,1 (1,9–2,4) millones de nuevas infecciones por el VIH a nivel mundial, lo que representa una disminución de 38 % en la incidencia en comparación con 3,4 (3,1–3,7) millones en 2001. Al mismo tiempo, el número de muertes por SIDA también disminuyó de 2,3 (2,1–2,6) millones en 2005 a 1,5 (1,4–1,7) millones en 2013 (3)(4).

En Europa Central y América del Norte, se estima que en 2013 las personas que vivían con el VIH eran 2,3 (2,0-3,0) millones. Se notificaron 88.000 (44.000–160.000) nuevas infecciones por el VIH. Asimismo, el número de muertes por SIDA fue de 27.000 (23.000–34.000) (4).

En España, se estima que en 2012 las personas que vivían con VIH eran entre 140.000-170.000 (5). En ese mismo año, se notificaron 3.210 nuevos diagnósticos de VIH (6). Entre 1981 y 2009, se produjeron en España un total de 53.226 fallecimientos por VIH/SIDA.

El número de defunciones alcanzó su máximo en 1995, con 5.857 muertes. A partir de ese año, y gracias a la instauración del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) el número de fallecimientos experimentó una gran disminución hasta 1998 (descenso del 68%).

A partir de 1999 y hasta el 2009, la disminución se mantiene pero de forma leve. En 2009, se produjeron un total de 1.215 fallecimientos por VIH/SIDA representado una tasa de mortalidad global de 2,35 por 100.000 habitantes (2).

1.3. Evolución y diagnóstico:

A) Ciclo biológico del VIH:

Interacción virus-célula

El ciclo biológico del VIH se divide en dos etapas bien diferenciadas (Figura 1): la fase temprana, que culmina con la integración del ADN viral en el genoma de la célula, y la fase tardía, que incluye la transcripción del genoma viral, la síntesis y procesamiento de sus proteínas, su ensamblaje y la generación de una progenie infecciosa (2). Dado que en el capítulo anterior se analizan en detalle los aspectos virológicos del ciclo viral, en este apartado se destacarán aquellos aspectos importantes para comprender la inmunopatología de la infección por el VIH. Es importante señalar que el genoma de los retrovirus es extremadamente compacto, por lo que requiere la cooperación y el reclutamiento de la maquinaria de la célula para realizar su ciclo biológico. No sólo la

entrada es mediada por receptores de la propia célula sino que cada uno de los pasos de la replicación del virus requiere el concurso de proteínas celulares.

Algunos de estos factores ya eran conocidos, pero recientemente se han descrito nuevas proteínas celulares que están implicadas en casi todos los pasos del ciclo biológico del VIH (3).

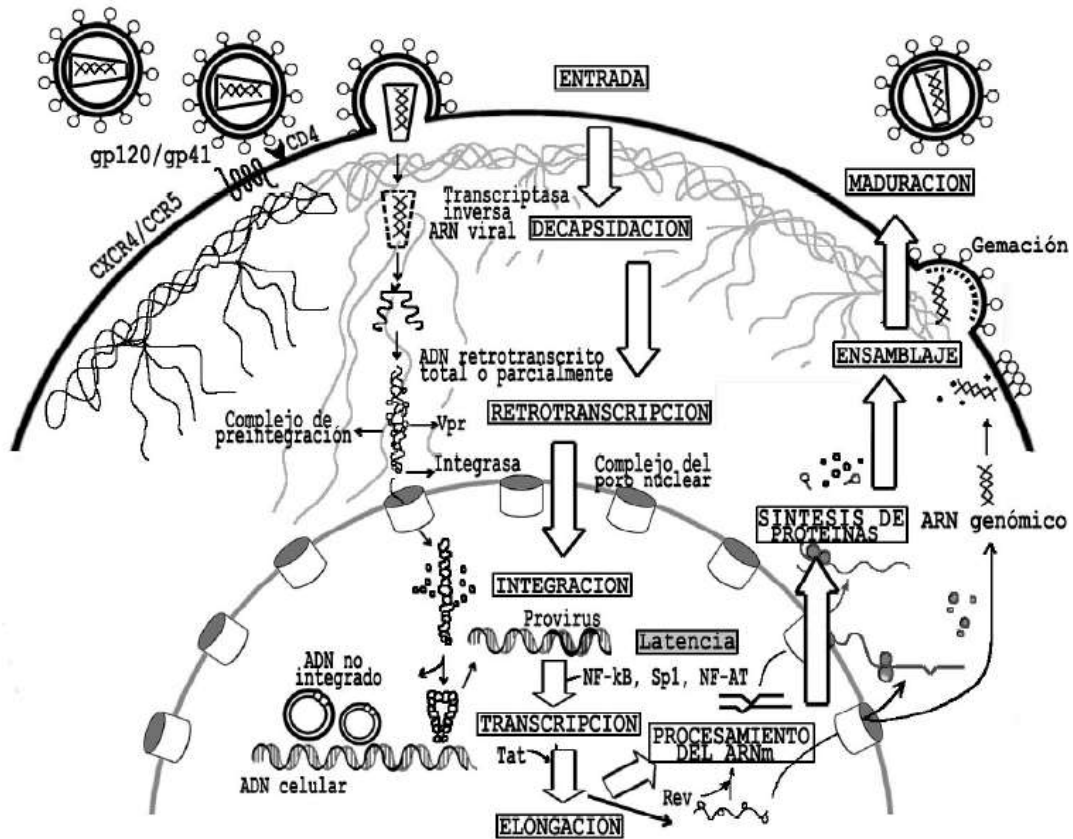


Figura 1 Ciclo biológico y factores de restricción

Entrada del VIH en la célula

Moléculas de adhesión: aminoglicanos y DC-SIGN

La entrada del VIH en la célula es un proceso secuencial que se produce mediante la interacción con distintas moléculas situadas en la membrana celular. Estructuras como los glucosaminoglucanos constituyen complejos a los que se adhieren con baja afinidad numerosos virus envueltos, entre los que se encuentra el VIH. Éste no representa un proceso específico similar al que realiza un receptor pero contribuye a “atrapar” en la membrana plasmática viriones y quimiocinas. Otras moléculas son más específicas y tienen mayor importancia patogénica. Concretamente se ha descrito la

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

existencia, en la superficie de células dendríticas, de una serie de lectinas de tipo C denominadas DC-SIGN y L-SIGN.

Estas moléculas tienen como función unir integrinas como ICAM-3 en la membrana de los linfocitos y contribuyen a la formación de la sinapsis inmune (4). Además, estas proteínas unen de forma inespecífica distintos virus envueltos entre los que se encuentra el VIH. Es debido a la unión a estas moléculas por lo que las células dendríticas se encuentran recubiertas de partículas virales situadas en la parte externa de su membrana.

La unión del VIH a estas lectinas facilita e incrementa enormemente la infección de los linfocitos circundantes. Es en esta «sinapsis inmunológica» donde se producen los fenómenos de infección de los linfocitos CD4 que entran en contacto con las células dendríticas. Este fenómeno, también denominado de facilitación en trans de la infección, reviste una enorme importancia para explicar la propagación del VIH y hace de los órganos linfoides y, en particular, de las células dendríticas el gran reservorio donde la infección se establece y se transmite a los linfocitos CD4 (Figura 2).

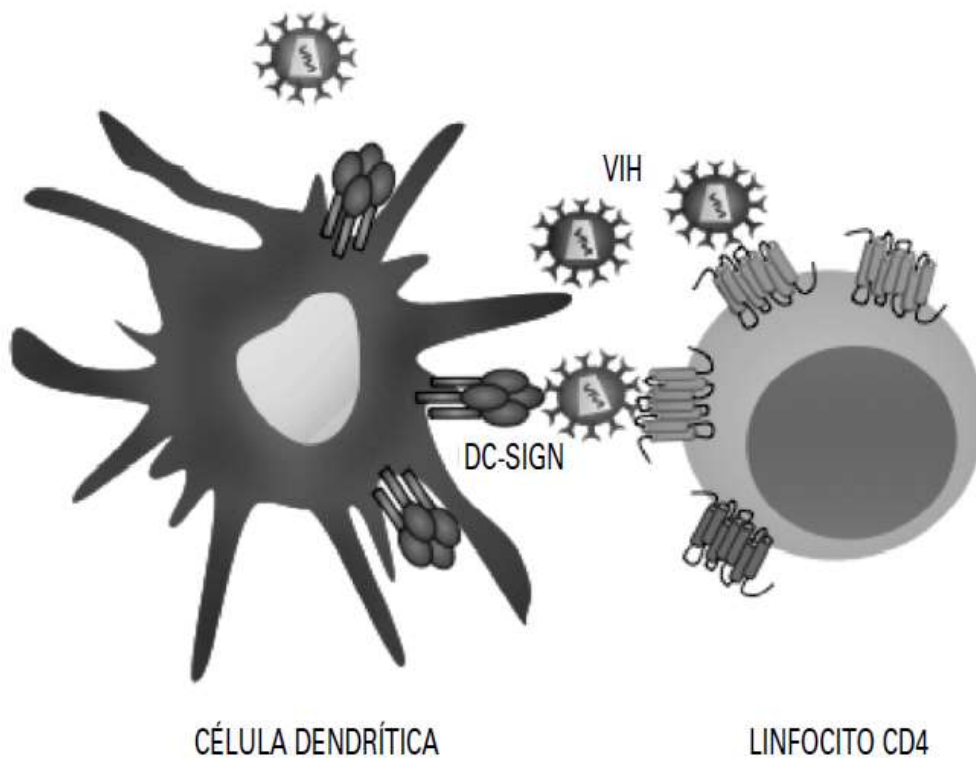


Figura 2 Sinapsis inmune: interacción entre células dendríticas y linfocitos

Receptores virales: CD4 y receptores de quimiocinas

La infección de los linfocitos CD4 se produce mediante la interacción con dos tipos de receptores. Por una parte, existe un receptor específico y común a todos los subtipos del VIH, la molécula de CD4. Esta proteína está presente en la superficie de los linfocitos T colaboradores y en células de estirpe mononuclear-fagocítica, lo que determina el tropismo viral por estos tipos celulares. El segundo receptor utilizado corresponde a receptores de quimiocinas (5). A pesar de que in vitro se ha descrito que muchos receptores de quimiocinas son capaces de actuar como correceptores del VIH in vivo existen únicamente dos receptores mayores, que son las moléculas CCR5 y CXCR4. El primero une hasta trece quimiocinas diferentes entre las que destacan RANTES (CCL5) y MIP-1-/MIP-1 β (CCL4) y es el principal receptor de las cepas R5. El receptor CXCR4 tiene como ligando natural la quimiocina CXCL12, y es el principal receptor de las cepas X4. Además de los virus con un tropismo estricto por CCR5 o CXCR4 se han descrito variantes virales capaces de entrar en la célula a través de múltiples correceptores (cepas de tropismo dual o ampliado, denominadas R5X4 (Figura 3).

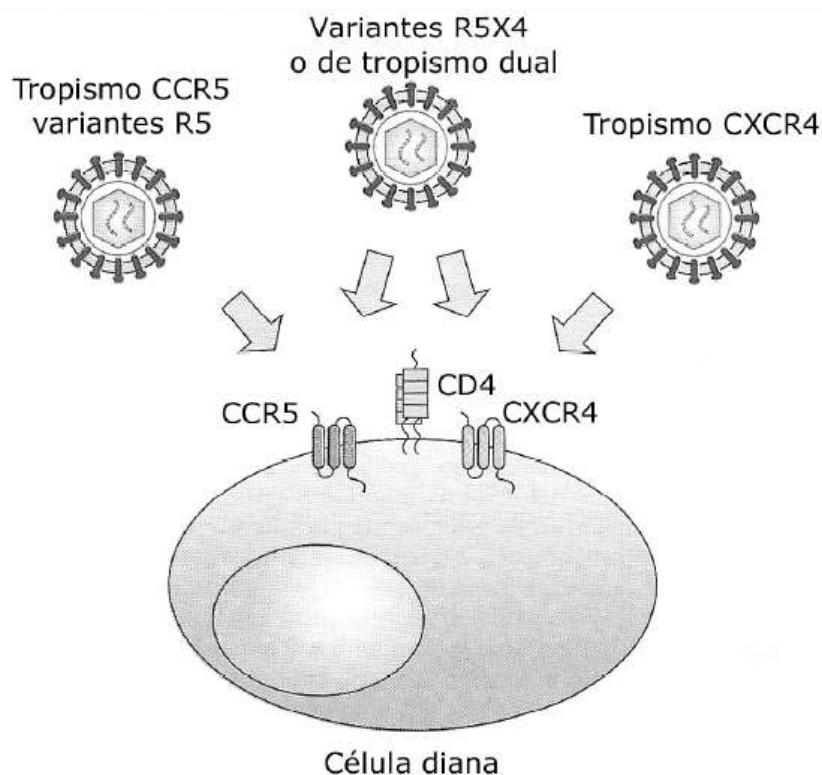


Figura 3 Clasificación de las cepas del VIH según su tropismo

Papel de los correceptores y resistencia a la infección por VIH

Las quimiocinas que se unen a CCR5 y CXCR4, especialmente CCL4, CCL5 y CXCL12, son capaces de inhibir la infección por el VIH debido a un fenómeno de competición en la unión con sus correceptores y por la internalización de los receptores de quimiocinas tras la interacción con su ligando. Con toda probabilidad, estos fenómenos constituyen un potente mecanismo antiviral in vivo.

Por otra parte, la caracterización de los correceptores del VIH y sus ligandos naturales ha permitido definir una serie de variantes genéticas que se asocian con resistencia a la infección o con una progresión lenta de la enfermedad (5). La más importante es la delección de la secuencia genética que codifica para los primeros 32 aminoácidos en CCR5 (variante delta32) que origina un receptor defectivo. El rasgo heterocigoto para este receptor enlentece la progresión de la infección mientras que la homocigosis para esta variante defectiva genera un estado prácticamente absoluto de resistencia a la infección.

Mecanismo de entrada del VIH en la célula

La unión de la gp120 a la molécula de CD4, provoca una serie de cambios conformacionales inducidos por la interacción de la proteína viral con sus receptores (Figura 4). Los dominios expuestos de la proteína viral se unen a los dominios D1 y D2 de CD4 con alta afinidad. Esta interacción origina un cambio conformacional en la molécula que expone el dominio V3 y regiones adyacentes que interactuarán con los correceptores de quimiocinas. Esta segunda interacción entre el bucle V3 de la gp120 y el correceptor probablemente induce nuevos cambios en la estructura espacial de la gp41 que despliega los dominios heptaméricos y permite la exposición de la región N-terminal de la gp41. Esta región contiene el denominado «péptido de fusión», un dominio altamente hidrofóbico que se ancla en la membrana plasmática y genera una estructura lineal denominada «estado de transición» en la que las membranas viral y celular se encuentran unidas por la proteína gp41. Esta estructura experimenta un nuevo cambio conformacional por el que los dominios heptaméricos de la gp41 se unen de nuevo. Este proceso de cierre o plegamiento aproxima la membrana plasmática y la envoltura viral que se fusionan permitiendo así la entrada del núcleo o

core viral en el citosol celular.

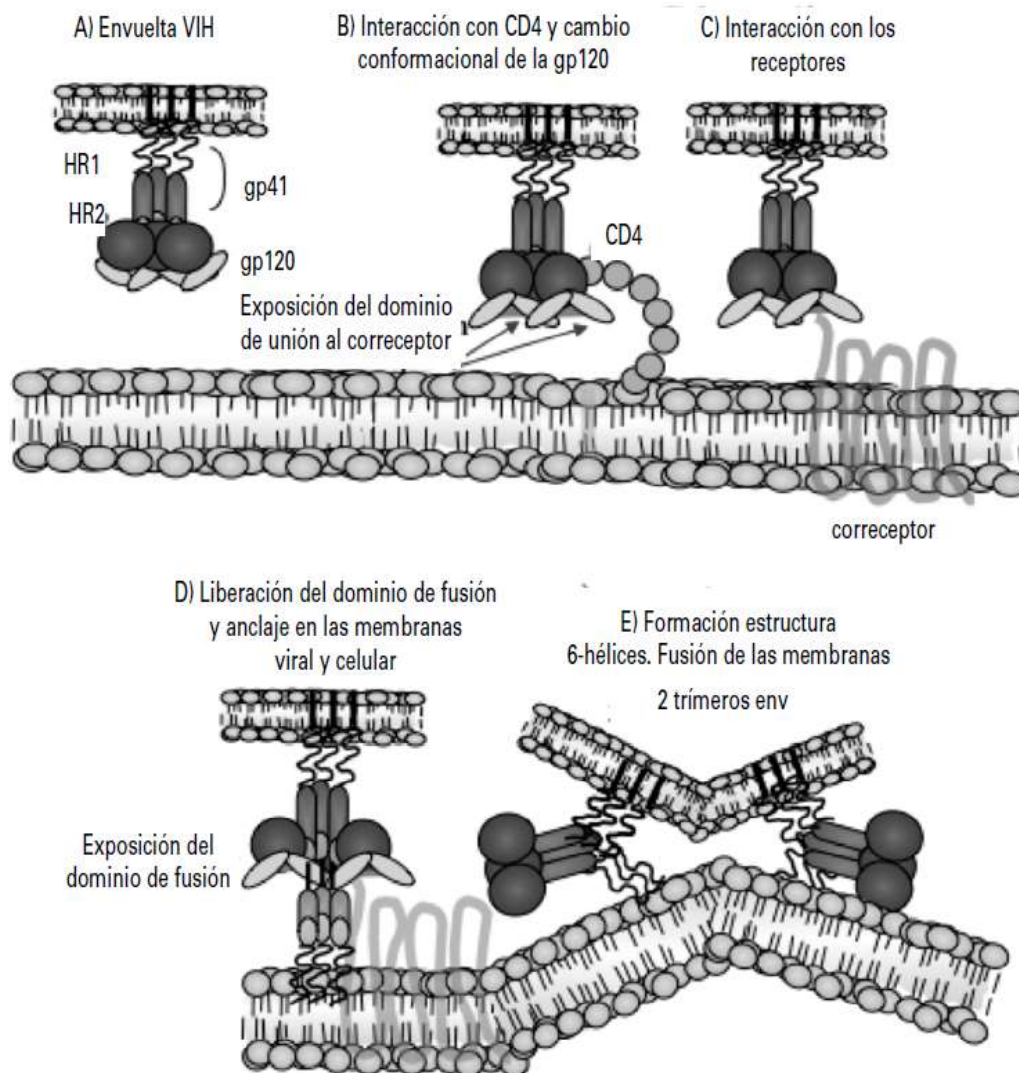


Figura 4 Fases de entrada del VIH en la célula. Papel de los correceptores

Etapas tempranas. Decapsidación. Retrotranscripción e integración viral

Decapsidación

Una vez que se realiza el proceso de fusión entre las membranas viral y celular, se produce la internalización de la nucleocápsida viral y la decapsidación del genoma vírico. La decapsidación es un proceso por el que las proteínas de la cápside se desensamblan y liberan el genoma viral. Este paso es inhibido por proteínas celulares que generan así un mecanismo de restricción frente a la infección por retrovirus. La más importante de estas proteínas se denomina TRIM5 α (3). EL mecanismo de bloqueo de la decapsidación es universal pero TRIM5 α es diferente según la especie.

En consecuencia, para infectar una especie determinada un retrovirus debe generar variantes en las proteínas de la cápside que le permitan eludir el TRIM5 α de esa especie.

Retrotranscripción

El proceso de síntesis de ADN a partir del ARN viral es realizado por el complejo enzimático de la transcriptasa inversa. Sin embargo, en un linfocito «en reposo» la retrotranscripción no finaliza la síntesis del ADN situado en el extremo 3' del genoma proviral. Es necesario «activar» la célula infectada para que la retrotranscripción sea completa y este proceso depende de los niveles de nucleótidos intracelulares que se incrementan en el curso de los procesos de activación y proliferación celular. Si este fenómeno de activación no se produce, el ADN incompletamente retrotranscrito es degradado en un breve plazo de tiempo (entre 3 y 15 días según los estudios) por las ADNasas celulares (6).

Integración

Una vez sintetizado, el ADN proviral se acopla a una serie de factores celulares y virales (como la proteína Vpr) formando lo que se denomina complejo de preintegración. Este complejo es transportado al núcleo, donde una pequeña fracción del ADN viral se integra en el genoma del hospedador, constituyendo la forma proviral del VIH (6). El ADN no integrado una vez que se transloca al núcleo se encuentra en distintas formas moleculares: lineares y episomales circulares que pueden anillarse en torno a uno o dos LTR. Esta fracción de ADN no integrado representa el 90 % del ADN viral existente en linfocitos circulantes y en su forma lineal constituye un reservorio susceptible de integración si la célula es adecuadamente activada (7). Debido a su corta semivida, la persistencia de ADN no integrado constituye un marcador de replicación viral en pacientes en tratamiento antirretroviral, aunque éstos no presenten carga viral plasmática detectable.

Aunque, de acuerdo con los postulados clásicos de la retrovirología, la integración es única para cada célula y se produce al azar en el genoma del hospedador, trabajos recientes muestran que una célula infectada puede integrar entre 1 y 30 copias de ADN proviral (media de 3-4) y que existen zonas «calientes» en que la integración parece más frecuente y que corresponden a secuencias intrónicas de genes que se expresan tanto en linfocitos en reposo como activados.

Etapas tardías. Reactivación y replicación viral

Iniciación de la transcripción

A partir del estado de integración, el VIH puede adoptar diversos comportamientos: permanecer latente, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada. Los linfocitos CD4 albergan mayoritariamente el genoma viral en forma latente (6). A partir del estado de provirus integrado, la replicación del VIH comienza mediante la transcripción del genoma viral. La parte inicial de este proceso, denominada iniciación de la transcripción, depende de factores celulares y se produce en ausencia de proteínas virales. El principal factor celular que interviene en el paso de la fase de latencia viral a la de reactivación es NF- κ B, una familia de proteínas que regulan la transcripción de múltiples genes celulares que participan en los procesos de reconocimiento y activación inmunes. Este factor no existe en forma activa en los linfocitos CD4 en estado de reposo celular y es inducido únicamente en el curso de los procesos de activación inmunológica (7) (Figura 5). Esto explica que la replicación del VIH dependa absolutamente de la activación de los linfocitos infectados. La estrategia de adaptación del VIH al entorno celular de los linfocitos CD4 se basa en que la replicación viral depende de factores celulares que son inducidos solo cuando la célula es activada. De esta manera, clásicamente se ha considerado que el linfocito CD4 representa un doble nicho ecológico en el ciclo biológico del VIH: en estado de reposo celular permite la latencia viral al carecer de los factores necesarios para permitir la replicación del VIH; por el contrario la activación celular induce en el linfocito CD4 las proteínas de la familia NF- κ B necesarias para iniciar la transcripción del genoma viral, transformándose así en una célula especialmente permisiva para la replicación del VIH.

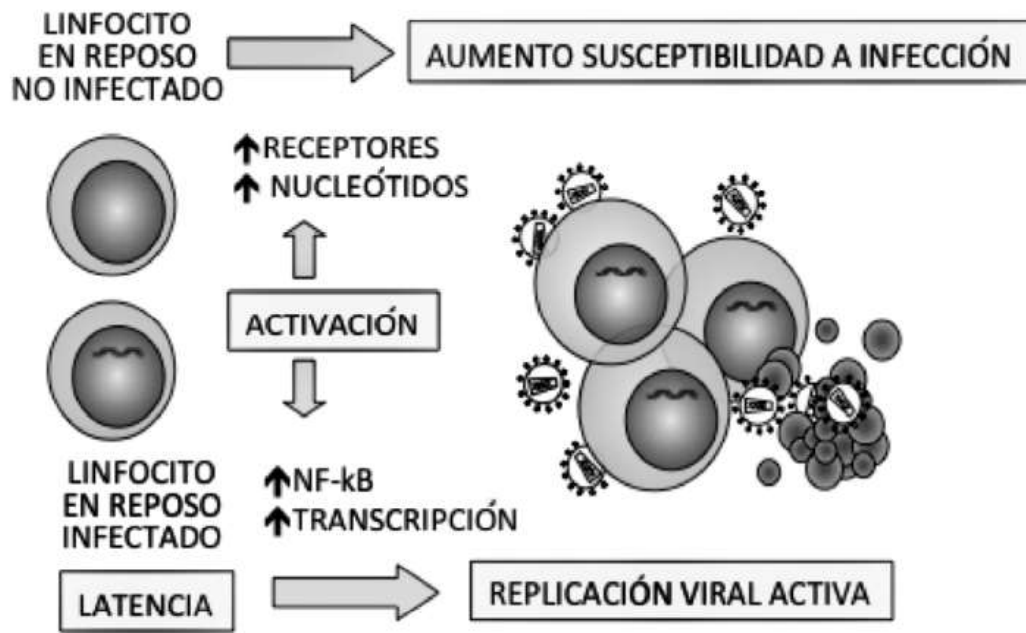


Figura 5 Replicación del VIH y activación inmunológica.

Elongación y síntesis de ARN y proteínas

Una vez iniciada la síntesis del ARN viral, la expresión de la proteína viral Tat aumenta la tasa de transcripción del genoma del VIH y permite la elongación completa del ARN viral. El ARNm del VIH se sintetiza en forma de un único transcrito que debe ser transportado al citosol y procesado en ARN de distinto tamaño. Ambos procesos, procesamiento y transporte, son realizados fundamentalmente por otra proteína viral, Rev, que tiene una localización preferentemente nuclear. Rev también participa en el acoplamiento de los distintos ARNm a la «maquinaria» de los ribosomas que sintetizará las proteínas virales.

Procesamiento de proteínas y ensamblaje de las partículas virales

Una vez sintetizadas, las proteínas virales deben ser procesadas postraduccionalmente antes de ensamblarse en lo que constituirán las partículas maduras. En este proceso participan proteínas celulares de la maquinaria de exportación y la proteasa viral. La infectividad viral depende de la acción de distintas proteínas del virus entre las que destacan Vif y Vpu.

El procesamiento de gp160 en gp41 y gp120 se produce por medio de proteasas celulares.

Sin embargo, la proteasa viral desempeña un papel central en la producción de partículas virales al procesar los precursores proteicos gag y gag-pol en las proteínas de la nucleocápside, la transcriptasa inversa del virus y la propia proteasa viral. La maduración final de los viriones y el ensamblaje correcto de las proteínas virales se produce en el momento final del ciclo infeccioso, durante el proceso de gemación de los virus a través de la membrana celular, y permite constituir una partícula viral madura. El ensamblaje de las partículas virales es un proceso complejo en el que participan numerosos factores celulares (2).

El producto del gen vif no es en teoría esencial para la replicación viral, pero su delección disminuye la infectividad entre 100 y 1.000 veces. El mecanismo de acción de Vif se produce mediante su interacción con la proteína celular APOBEC, perteneciente a la familia de enzimas de edición de ADN, a la que impide así la incorporación en viriones maduros. Estas dos proteínas, Tetherina y APOBEC, representan un mecanismo de inmunidad antiviral innata activo frente a todos los retrovirus y probablemente otras familias virales. Su acción sobre el VIH no se produce en la célula infectada sino interfiriendo en el proceso de retrotranscripción en las células que serán infectadas en el siguiente ciclo de propagación (3,7).

Una vez que se produce la gemación de los viriones, éstos son liberados al espacio extracelular gracias al bloqueo de una proteína de membrana, la tetherina que actúa como un “secuestrador” de viriones en la membrana celular. La proteína Vpu del VIH-1 disminuye la expresión de los niveles de tetherina en la superficie celular permitiendo así la liberación de los viriones al medio extracelular. Este es el mecanismo por el que la presencia de la proteína Vpu aumenta la infectividad viral respecto a una variante viral que carece de dicha proteína (3).

B) Historia natural de la infección:

La infección por el VIH es un ejemplo único de infección viral persistente que causa replicación viral y enfermedad crónica sintomática en el 100% de los casos. La persistencia a nivel molecular se explica por múltiples mecanismos y la capacidad del virus para evadir de forma continuada al sistema inmunitario es también multifactorial.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

El paradigma clásico es una primoinfección o infección aguda (sintomática o asintomática) seguida de un largo periodo (promedio de 7-10 años) clínicamente silente o solo con complicaciones menores (que a menudo no se identifican como relacionadas con el VIH-1) hasta que aparece alguna de las infecciones o neoplasias oportunistas aceptadas como definitorias de SIDA. La clasificación CDC (Centers for Disease Control) establece las categorías clínicas asociadas a la infección por el virus VIH (Tabla 1).

Recuento de CD4	Categorías Clínicas		
	A Asintomático, HIV agudo o PGL	B* Sintomatología no A o C	C Síntomas indicadores SIDA
≥ 500 cél/μl	A1	B1	C1
200-499 cél/μl	A2	B2	C2
<200 cél/μl	A3	B3	C3

Tabla 1 Clasificación de la CDC de los estadios de SIDA

La sintomatología de la categoría B se define como aquella que se da en un paciente adolescente o adulto infectado por el VIH y que reúne, al menos una de las siguientes condiciones:

- Ser atribuible a la infección VIH o un indicio de defecto en la inmunidad celular.
- Considerar que puede ser complicada por la infección VIH.

Algunos ejemplos de eventos definitorios son:

- Angiomatosis bacilar.
- Candidiasis orofaríngea.
- Candidiasis vulvovaginal, persistente o resistente.
- Enfermedad inflamatoria pélvica.
- Displasia cervical (moderada o severa) y carcinoma cervical in situ.
- Leucoplasia vellosa.
- Herpes zoster, incluyendo dos o más episodios o, al menos un dermatoma.
- Púrpura trombocitopénico idiomático.

- Síntomas constitucionales, como fiebre (>38,5°C) o diarrea de más de 1 mes de duración.
- Neuropatía periférica.

Por otro lado, los eventos definitorios de categoría C (SIDA) serían:

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Candidiasis esofágica.
3. Carcinoma de cérvix invasivo.
4. Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
5. Criptococosis extrapulmonar.
6. Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes.
7. Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a 1 mes.
8. Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión).
9. Encefalopatía por VIH.
10. Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración que afecten a un paciente de más de 1 mes de edad.
11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
12. Isosporiadiasis crónica (> 1 mes).
13. Sarcoma de Kaposi.
14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente.
16. Linfoma cerebral primario.
17. Infección por *M. avium-intracellulare* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

18. Tuberculosis pulmonar.
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
21. Neumonía por *P. jiroveci*.
22. Neumonía recurrente.
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. tify*.
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad.
26. Síndrome de emaciación (*Wasting syndrome*).

Durante la infección aguda, la concentración de virus libre circulante es muy elevada para, a las pocas semanas o meses, alcanzarse una situación de equilibrio (*set point*) que suele oscilar entre las 10.000 y las 200.000 copias de ARN del VIH-1/mL de plasma (carga viral). La cifra de linfocitos T CD4+ circulantes (que normalmente oscila entre 600 y 1.200 células/ μ L) suele experimentar un descenso moderado durante la infección aguda y luego más paulatino (promedio de 50 céls/año) (*Figura 6*).

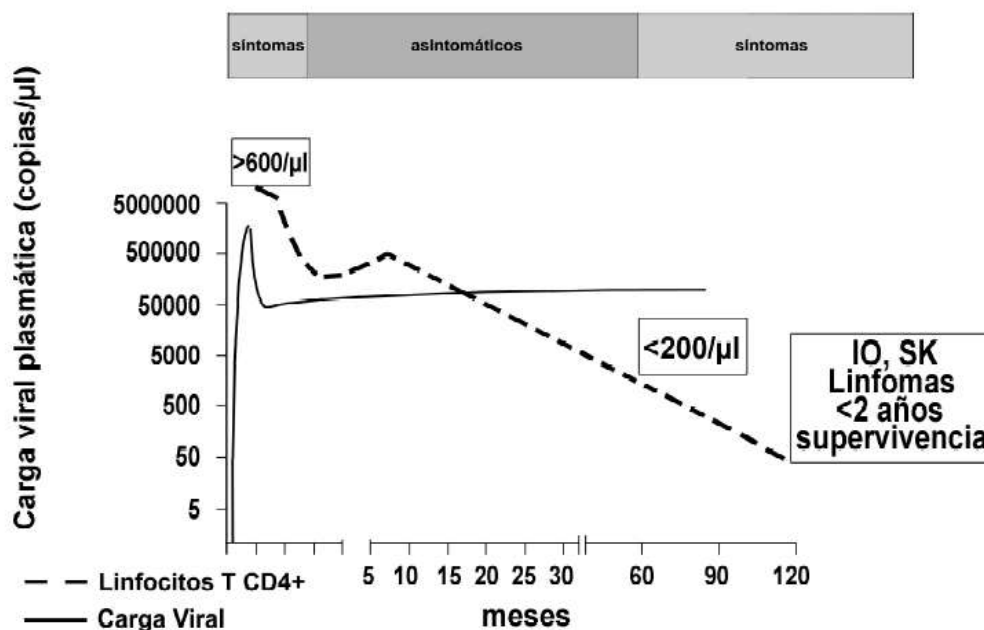


Figura 6 Variación de carga viral en función del tiempo

Los eventos oportunistas suelen aparecer (con excepciones) cuando la cifra cae por debajo de 200 céls/ μ L y sobre todo cuando cae por debajo de 100 y más todavía por debajo de 50 céls/ μ L (*Figura 7*)

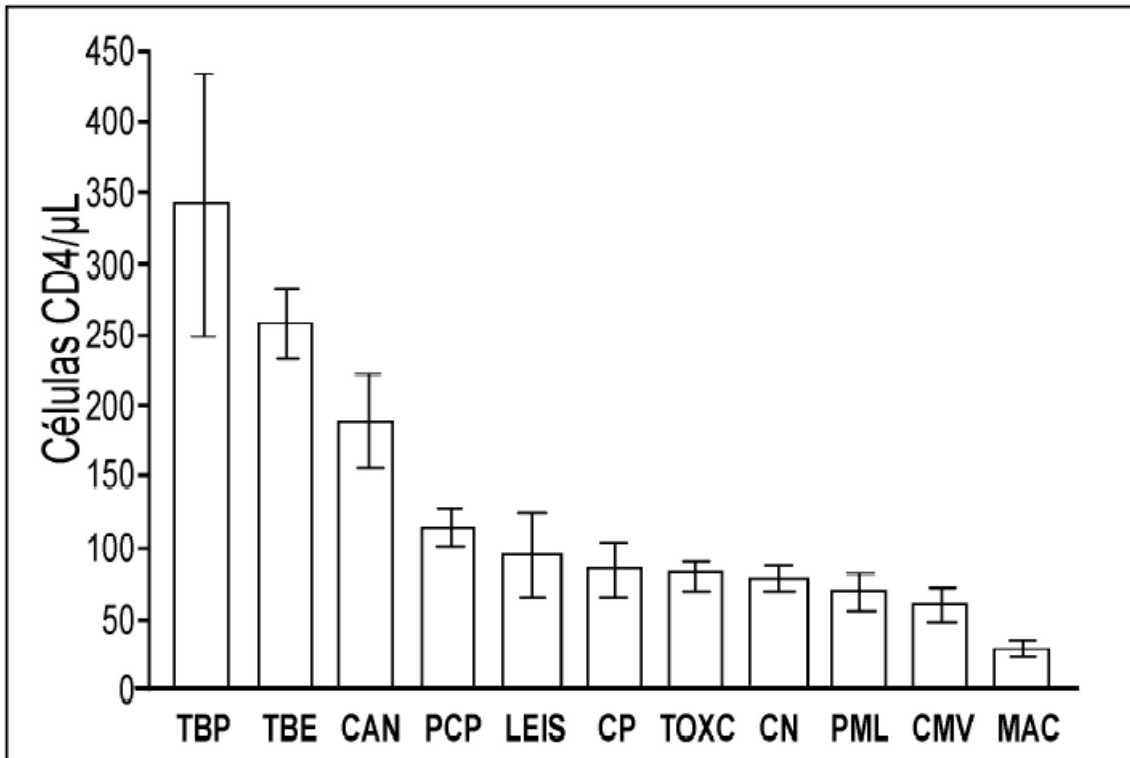


Figura 7 Eventos oportunistas en función de niveles de CD4

El nuevo paradigma podría ser considerar a la infección por el VIH-1 como la historia de “dos” infecciones:

1. La primera o infección aguda, condiciona una depleción muy rápida, masiva y difícilmente reversible de los linfocitos T CD4+ memoria/efectores de las mucosas en general y de la mucosa intestinal en particular (GALT) principalmente, pero no exclusivamente, por un mecanismo citolítico directo del virus.
2. La segunda, o infección crónica, es la historia de un sistema inmunitario “herido” que a pesar de conservar unas reservas prácticamente intactas va “muriendo lentamente” no exclusivamente por las heridas de la infección aguda ni, en gran medida, por mecanismos directamente relacionados con la propia infección viral.

Centrándonos en el SIDA, podríamos definirlo como aquella situación en la que el umbral de linfocitos T CD4+ ha caído por debajo de un dintel (cuyo valor se desconoce), en las mucosas y otras localizaciones periféricas, para que no pueda haber una respuesta rápida y eficaz a los antígenos de recuerdo y, en consecuencia, puedan desarrollarse infecciones o neoplasias oportunistas *de novo* o como reactivación de infecciones latentes. Esta situación se correlaciona con un nivel de linfocitos T CD4+ en sangre periférica por debajo de 200/ μ L y sobre todo, por debajo de 50-100 células/ μ L.

C) Evolución clínica de la infección por el VIH-1 antes del TARGA (1996):

Cuando en la segunda mitad de los años 90 se empezó a disponer de métodos rutinarios para medir la carga viral plasmática (copias de ARN del VIH-1 por mL de plasma que pueden corresponder o no a virus viables con capacidad replicativa conservada) se vio que la carga viral plasmática era el mejor marcador de pérdida de CD4 en sangre periférica, oscilando entre 30- 80 células/ μ L, según que la carga viral estuviera por debajo de 500 copias de ARN/mL o por encima de 30.000 copias/MI (7).

Por ello, puede estimarse la probabilidad de progresión a SIDA según el recuento basal de linfocitos CD4+ en plasma y la carga viral plasmática. A los 6 años puede oscilar entre < 5% (CD4 > 350 y carga viral (CV) < 500) y cerca del 100% (CD4 < 200 y CV > 30.000).

Estas estimaciones son ciertas para intervalos discretos de carga viral y niveles de CD4, pero para un paciente individual hay una gran variabilidad y los errores en la medición de la carga viral solo explican un 10% de la variabilidad de la caída de CD4 y quedaría por explicar el 90% restante por diferencias genéticas del huésped o de activación del sistema inmune.

El orden de aparición de las infecciones y neoplasias oportunistas guarda una razonable relación con la cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica.

Así, por ejemplo, no hace falta un deterioro excesivo para que se incremente el riesgo de tuberculosis (que en realidad es una infección que la mayoría de las veces se desarrolla en huéspedes inmunocompetentes).

Por el contrario se precisa un deterioro muy severo para el desarrollo de infecciones como la neumonía por *P. jiroveci*, la encefalitis por toxoplasma, la retinitis por *citomegalovirus* (CMV) o la infección diseminada por *Mycobacterium avium* (MAC) que solo excepcionalmente se desarrolla en huéspedes inmunocompetentes. Para cada estrato de CD4, las frecuencias relativas de las diferentes infecciones oportunistas también dependen del área geográfica, de las condiciones socio-sanitarias del entorno y del estilo de vida del paciente, puesto que con frecuencia son reactivaciones de infecciones latentes.

Lo que actualmente denominamos eventos no-SIDA son también mucho más frecuentes en los pacientes con cifras muy bajas de linfocitos CD4+ pero este fenómeno no se objetivó hasta que el TARGA restauró parcialmente el sistema inmune y alargó la supervivencia. En pacientes con cifras altas de linfocitos CD4+ y supervivencia que cada vez se acerca más a la de la población general, su frecuencia sobrepasa a la de los clásicos eventos definitorios de SIDA (2).

D) Diagnóstico:

El diagnóstico de la infección por VIH sólo puede establecerse de modo definitivo por métodos de laboratorio, ya que las manifestaciones clínicas, aunque sugerentes, son inespecíficas en cualquier estadio de la enfermedad. Las pruebas de laboratorio utilizadas para reconocer las infecciones por retrovirus humanos pueden clasificarse en directas e indirectas según persigan demostrar la presencia del virus o de sus constituyentes (proteínas y ácidos nucleicos) o bien la respuesta inmunitaria (humoral o celular) por parte del huésped:

Métodos directos

- Cultivo viral.
- Detección de ácidos nucleicos: PCR, bDNA, NASBA.
- Antigenemia (p24).

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

Métodos indirectos

- Detección de anticuerpos específicos:
 - Pruebas de *screening*: EIA, aglutinación.
 - Pruebas de confirmación y suplementarias: WB, RIPA, IFI, LIA.
- Investigación de la inmunidad celular específica.

Pruebas serológicas

La investigación de anticuerpos en suero es la metodología más frecuentemente utilizada para la identificación de los individuos infectados por VIH. La presencia de anticuerpos anti-VIH, lejos de reflejar una exposición y erradicación inmune del virus en el pasado, indica el estado de portador actual. Existen diferentes tipos de pruebas para la detección de anticuerpos frente al VIH:

Pruebas de screening

- Enzimoinmunoanálisis (EIA):
 - Indirecto
 - Competitivo
 - Tipo sándwich
 - De captura
- Otros:
 - Pruebas de aglutinación
 - Métodos de adherencia
 - Análisis por dot-blot

Pruebas de confirmación

- Western blot
- Inmunofluorescencia indirecta (IFI)
- Análisis por precipitación (RIPA)
- Inmunoanálisis lineal (LIA) y variantes

El diseño de algunas de ellas permite realizar gran número de análisis a la vez; son las denominadas “pruebas de *screening*”. En cambio, otras son de realización más compleja aunque proporcionan mayor especificidad. Se utilizan para la confirmación de la reactividad en una prueba inicial de *screening*.

La seropositividad se define mediante la demostración de anticuerpos frente a las proteínas virales, con reactividad repetida en las pruebas de *screening* y, además, con alguna de las pruebas de confirmación.

Pruebas de screening:

El enzimoimmunoanálisis (EIA) es el método más utilizado como prueba de *screening*. Los antígenos provienen del lisado viral de un cultivo (EIA de primera generación) o bien corresponden a proteínas recombinantes o péptidos sintéticos (EIA de segunda generación), que reproducen epítomos del virus. Los EIA de segunda generación son más sensibles y, sobre todo, más específicos que los de primera generación. Además, las pruebas de EIA pueden estar diseñadas de modo indirecto o competitivo, según el mecanismo por el que se reconozca la presencia de anticuerpos en la muestra problema. En general, los EIA indirectos son más sensibles y los EIA competitivos son más específicos.

En los últimos años se han desarrollado otras técnicas de EIA, que son más sensibles y específicas que las iniciales. Utilizan como antígenos proteínas recombinantes o péptidos sintéticos (de 10 a 40 aminoácidos) específicos del VIH-1 (en ocasiones, en asociación con otros del VIH-2).

Las dos técnicas principales son el EIA de tipo *sandwich* (o EIA de tercera generación) y el EIA de captura. Pueden detectar todas las subclases de anticuerpos y no sólo la IgG.

Esto explica su mayor sensibilidad para reconocer la primoinfección por VIH-1, cuando la IgM es el primer marcador de la seroconversión, y para el diagnóstico de la infección pediátrica, que cursa con IgM e IgA sólo si el niño está infectado. Además, el EIA de captura es un método de gran especificidad. Los EIA de cuarta generación permiten la detección simultánea de antígeno y anticuerpos, con una media de 8 días antes que los de tercera generación.

En la actualidad existen más de 130 pruebas comerciales para la detección de anticuerpos frente al VIH-1 en suero. En general, las pruebas aprobadas para los bancos de sangre gozan de excelente sensibilidad, superior al 99,5 %.

Pruebas de detección rápida:

Existen diversos métodos para la detección rápida de anticuerpos frente al VIH. Las pruebas de inmunoadherencia (*dot-blot*) son las más frecuentes, aunque también se han desarrollado ensayos de aglutinación. En general, todas ellas gozan de buena sensibilidad y especificidad, y fundamentalmente aportan ventajas en aquellos lugares donde los tests diagnósticos habituales son de difícil incorporación. La gran mayoría tienen, además, la capacidad de detectar las distintas variantes del VIH-1 y VIH-2, por lo que su uso en África está cada vez más extendido, especialmente para los diagnósticos urgentes.

La Food and Drugs Administration (FDA) aprobó hace pocos años la utilización del ensayo OralQuick con saliva para su distribución y venta en farmacias. Este ensayo aporta la ventaja de que únicamente requiere una muestra de saliva para su uso. Sin embargo, no se debe olvidar que un diagnóstico positivo debe ser confirmado en centros especializados.

Pruebas de confirmación:

El Western blot (WB) es el método más empleado para la confirmación de los resultados obtenidos con las pruebas de screening. Permite discriminar frente a qué antígenos virales se dirigen los anticuerpos presentes en la muestra problema. Otras metodologías de confirmación, como la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o el análisis por radioinmunoprecipitación (RIPA), presentan gran subjetividad y gran complejidad, respectivamente, lo que dificulta su utilización sistemática como pruebas de confirmación.

En 1990 la Organización Mundial de la Salud (OMS) redactó la nomenclatura vigente de las bandas de las proteínas del WB (Tabla 2):

<i>Gen</i>	<i>Proteína</i>	<i>Denominación</i>
<i>env</i>	Precursora de la envoltura	gp160
	Glucoproteína externa	gp120
	Glucoproteína transmembrana	gp41
<i>gag</i>	Precursora del core	p55
	Precursora del core	p40
	Proteína principal	p24
	Proteína de la matriz	p17
<i>pol</i>	Transcriptasa inversa	p66
	Transcriptasa inversa	p51
	Endonucleasa	p32

Tabla 2 Nomenclatura de las bandas de las proteínas del Western Blot

Asimismo, estableció los siguientes criterios para su interpretación: la positividad en el WB para VIH-1 requiere la presencia de al menos 2 bandas de la envoltura; la negatividad resulta de la ausencia de bandas, y los restantes patrones se consideran indeterminados.

La OMS ha hecho las siguientes recomendaciones para tres situaciones especiales:

1. Presencia aislada de la banda de la matriz nuclear p17; esta reactividad puede considerarse negativa y no es necesario seguimiento posterior.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VVIH positivos

2. Una banda de la envoltura con o sin otra (u otras); este patrón es infrecuente y puede observarse durante la seroconversión o en la infección por VIH-2 (si se utiliza el WB para el VIH-1 o viceversa). Es necesario repetir el WB sobre la misma muestra. Si persiste el mismo patrón, deben esperarse 2 semanas y repetir el WB en una nueva muestra de aquel momento.
3. Otros patrones (gag y/o pol sin env); pueden sugerir una seroconversión, una infección por VIH-2 (si se utiliza el WB para el VIH-1 o viceversa) o reactividad inespecífica. Deben repetirse análisis periódicos, al menos durante 6 meses. Si por entonces el WB continúa siendo indeterminado y el paciente niega factores de riesgo y está asintomático, puede considerarse negativo.

Una de las limitaciones del WB es el diferente valor predictivo diagnóstico que tiene la presencia de cada una de las bandas. Las bandas del core p17 y p24 pueden ser fruto de reactividad inespecífica, detectándose hasta en el 15-20% de los donantes de sangre no infectados. La presencia de anticuerpos frente a las proteínas de la envoltura es mucho más específica, aunque también se han descrito falsos positivos. Sin embargo, la sensibilidad del WB es mayor para detectar anticuerpos frente a proteínas del core que de la envoltura. Además, la reactividad frente a gp120 y gp160 puede obedecer a la presencia de formas multiméricas de la gp41, aunque esta circunstancia no parece ser una causa relevante de falsos positivos.

De todos modos, se han diseñado WB en los que el lisado viral se estratifica en la tira de nitrocelulosa tras realizar tratamiento previo con tricloroacetato, que evita la formación de estos polímeros.

Actualmente existen WB que incorporan, junto al lisado viral, proteínas recombinantes o pépticos sintéticos correspondientes a proteínas de la envoltura, en un intento por salvaguardar la sensibilidad frente a estos antígenos, que son los más específicos.

Un resultado indeterminado en el WB del VIH-1 puede corresponder, por lo menos, a siete situaciones distintas:

1. infección por VIH-2, un retrovirus próximo al clásico virus del SIDA.
2. Seroconversión para el VIH-1, período en que, de modo progresivo, aparece cada una de las bandas del perfil completo de anticuerpos anti-VIH-1.

3. Enfermedad avanzada, cuando el deterioro inmunológico grave y la presencia de inmunocomplejos pueden reducir el título de anticuerpos anti-VIH-1 circulantes.
4. Niños nacidos de madres seropositivas, tanto si se trata de niños verdaderamente infectados como de portadores pasivos de anticuerpos maternos durante el primer año de vida.
5. Individuos africanos, quizás en relación con la mayor divergencia genética de las cepas africanas del VIH-1 en comparación con las americanas y/o europeas aunque la hipergammaglobulinemia secundaria a la hiperestimulación antigénica, frecuente en muchos africanos, también puede explicar el perfil atípico de bandas y la mayor frecuencia de falsos positivos en esta población.
6. Reactividad inespecífica o cruzada con otros anticuerpos, tal y como se ha descrito en donantes de sangre.
7. Individuos que fueron tratados con tratamiento antirretroviral de alta eficacia en la fase aguda de la infección y que han mantenido cargas virales indetectables.

Un resultado indeterminado en el WB conlleva desventajas tanto para el médico como para el paciente. Éste debe ser interrogado sobre potenciales fuentes de exposición reciente al VIH.

Una segunda muestra, recogida a los 3-6 meses, debe ser de nuevo analizada por EIA y WB. Además, se recomienda realizar en el suero inicial pruebas específicas para VIH-2 u otras pruebas suplementarias para VIH-1, preferentemente mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En los últimos años, se han desarrollado numerosas pruebas accesorias para la discriminación y confirmación de las muestras reactivas en una prueba de *screening*.

Muchas de ellas se basan en el inmunoanálisis de tipo lineal (LIA) que incorporan una o varias proteínas recombinantes o péptidos sintéticos del VIH-1 (en ocasiones, junto con antígenos del VIH-2) en un soporte plano. Gozan de una excelente sensibilidad y especificidad, lo que permite considerar su uso como pruebas de confirmación. Sin embargo, la utilización de péptidos sintéticos en la infección aguda por VIH-1 o en la infección perinatal puede ser causa de falsos negativos (2).

1.4. Criterios de inicio del TARGA:

Los principales motivos para iniciar el TAR son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH. Es importante valorar de forma individual el momento de inicio del TAR y de los fármacos que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. La disposición y la motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de cuándo empezarlo.

No existe ninguna duda sobre la necesidad de tratar a todos los pacientes con sintomatología relacionada con la infección por el VIH (eventos clínicos B o C de la clasificación de los CDC de 2003, incluyendo la nefropatía por VIH), puesto que el tratamiento se relaciona con mejora de la supervivencia.

En pacientes asintomáticos, los resultados de diferentes ensayos clínicos indican que el riesgo de progresión y/o muerte es mayor cuando se inicia el TAR con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 350 células/ μ L que cuando se inicia con cifras por encima de ésta (8)(9). La mejora en la seguridad de los tratamientos y la acumulación de datos que indican una mayor morbimortalidad por causas no relacionadas con el sida en pacientes asintomáticos con menos de 350 linfocitos CD4+/ μ L en diferentes estudios observacionales (10)(11)(12)(13) y de sub-análisis de algunos ensayos clínicos (8)(14) han modificado la recomendación de inicio del TAR en este grupo de pacientes.

En la *ART Cohort Collaboration* (10) el riesgo de progresión y/o muerte fue mayor cuando se inició el TAR entre 250-350 linfocitos CD4+/ μ L que con 350-450/ μ L; sin embargo, el inicio con cifras de linfocitos CD4+ entre 450-550/ μ L no se relacionó con un descenso adicional del riesgo de progresión o muerte. En la cohorte HIV-CAUSAL (12) el riesgo de progresión a SIDA o muerte fue mayor cuando se inició el TAR con menos de 350 linfocitos CD4+/ μ L que cuando se inició entre 350 y 500 / μ L.

En la *CASCADE Collaboration* (13) iniciar TAR entre 350 y 500 linfocitos CD4+/ μ L también disminuyó la mortalidad en comparación con la de los pacientes que lo iniciaron con cifras de CD4+ inferiores a 350/ μ L; sin embargo, empezar TAR entre 500 y 799 CD4+/ μ L no disminuyó el riesgo de progresión a SIDA o muerte con respecto al grupo que lo inició entre 350 y 500 CD4+/ μ L. Por el contrario, los datos de la cohorte NA-ACCORD (11) muestran un mayor riesgo de muerte en los pacientes en los que se demora el inicio del TAR hasta recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 500/ μ L, comparado con los que lo inician más precozmente.

En un pequeño sub-estudio del ensayo SMART (8), los pacientes que iniciaron TAR con cifras de linfocitos CD4+ mayores de 350/ μ L (mediana: 437/ μ L) presentaron menos complicaciones graves asociadas o no al SIDA que los que lo hicieron con menos de 250 células/ μ L. Por último, en el estudio HPTN 05241 iniciar TAR entre 350-550 CD4+/ μ L disminuyó el riesgo de progresión clínica, pero no la mortalidad, con respecto a los que lo iniciaron con menos de 250 CD4+/ μ L (14).

Todos estos datos favorecen la recomendación de iniciar TAR con menos de 500 CD4+/ μ L. El debate actual se centra en torno a si es necesario iniciar TAR con más de 500 linfocitos CD4+/ μ L. No existen de momento datos concluyentes, aunque la simplicidad y tolerabilidad de los regímenes actuales tampoco justifica la demora para iniciar el TAR. Además, el incremento de la población tratada se ha relacionado con una disminución de las tasas de transmisión y por tanto, de la disminución de nuevas infecciones (15)(16). Por todo ello, la recomendación de iniciar el TAR en toda persona infectada es compartida por un número creciente de expertos. En cualquier caso, el TAR debería recomendarse en aquellos grupos de pacientes con un mayor riesgo de progresión, como los que presentan CV superior a 10^5 copias/mL y una edad igual o mayor de 55 años. También se recomienda iniciar TAR en pacientes con comorbilidades cuya progresión se ve facilitada por la propia infección por VIH, como la cirrosis hepática, la hepatitis crónica por VHC, la existencia de CV elevada, los tumores no relacionados con el SIDA y los trastornos neurocognitivos.

Por último, existen determinadas circunstancias en las que el TAR debe recomendarse con independencia de la situación inmunológica, como es el caso de las mujeres embarazadas (para disminuir el riesgo de transmisión materno-fetal), la coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) subsidiaria de tratamiento antiviral, o las parejas serodiscordantes que deseen disminuir al máximo el riesgo de transmisión del VIH.

Como excepción se consideran los pacientes que mantienen CV indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En este caso no existe información que permita valorar el efecto beneficioso del TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación al respecto (17).

1.5. Historia del TAR:

En el año 1987, sólo seis años después de la aparición de los primeros casos de SIDA, se aprobó el uso clínico de zidovudina (ZDV) para el tratamiento de la infección por el VIH. A este primer fármaco antirretroviral (FARV) le siguieron otros inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) que primero en monoterapia y más tarde en combinaciones dobles fueron utilizados a lo largo del siguiente decenio.

No obstante, ambas estrategias terapéuticas fracasaron debido al rápido desarrollo de mutaciones de resistencia frente a estos FARV y no fue hasta el año 1996 cuando con la adición de un inhibidor de la proteasa (IP) a una pareja de ITIAN, se logró suprimir de forma eficaz y duradera la replicación del VIH. Por ello, a esta combinación de FARV y poco después a la formada por dos ITIAN y un inhibidor de la transcriptasa inversa no-análogo de nucleósidos (ITINN) se les denominó “tratamiento antirretroviral de gran eficacia” (TARGA), al que en adelante llamaremos simplemente tratamiento antirretroviral (TAR).

Con posterioridad, numerosos estudios y la práctica clínica acumulada han confirmado que el TAR, si se utiliza adecuadamente, puede mantener suprimida la replicación viral de forma mantenida, impidiendo que se desarrollen mutaciones de resistencia frente a los FARV. Este beneficio virológico se asocia con una mayor o menor repoblación de linfocitos T CD4+ y con una importante reducción de la morbi-mortalidad relacionada con la infección por el VIH (18)(19). A este respecto, la supervivencia acumulada lograda por el TAR es muy superior a la de muchas otras terapias actuales de gran relevancia médica y social (20), habiéndose comparado su impacto sobre la mortalidad al de los antibióticos.

En el plano epidemiológico, el TAR es un instrumento eficaz para prevenir la transmisión sexual del VIH (21). Y, además de todo ello, el gasto sanitario relacionado con él es netamente costo-efectivo (22).

Sin embargo, el TAR es incapaz de erradicar la infección por el VIH porque éste permanece latente en diversos reservorios celulares en los que elude tanto la respuesta inmunitaria como la acción de los FARV. Esta circunstancia tiene una gran trascendencia clínica, pues implica la necesidad de mantenerlo de por vida, lo cual entraña un elevado riesgo de incumplimiento terapéutico y, por tanto, de resistencia farmacológica.

1.6. Composición del TARGA:

El tratamiento de elección de la infección por el VIH-1 en el momento actual consiste en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un ITINN, un IP/r o un inhibidor de la integrasa (InInt) (Tabla 3):

3 ^{er} Fármaco	Pauta ²	Ensayos clínicos aleatorizados
Preferentes		
ITINN	TDF/FTC/EFV ^{1,2,3}	STARTMRK, ACTG 5202, GS-US-236-0102, GILEAD 934, SINGLE ECHO, THRIVE, STAR
	TDF/FTC/RPV ^{2,3,4,5}	ECHO, THRIVE, STAR
IP/r	TDF/FTC+ATV/r ^{3,4}	CASTLE, ACTG 5202, ARTEN, GS-US-236-0103,
	ABC/3TC+ATV/r ^{4,6,7}	ACTG 5202
	TDF/FTC+DRV/r ³	ARTEMIS, FLAMINGO
InInt	ABC/3TC+DTG ^{6*}	SINGLE, FLAMINGO, SPRING-2
	TDF/FTC+DTG ^{3,9}	FLAMINGO, SPRING-2
	TDF/FTC/EVG/COBI ⁸	GS-US-236-0102, GS-US-236-0103
	TDF/FTC+RAL ³	STARMRK, QDMRK, SPRING-2
	ABC/3TC+RAL ⁶	SPRING-2
Alternativas⁸		
ITINN	ABC/3TC+EFV ^{1,2,6,7}	ACTG 5202, CNA30024
	TDF/FTC+NVP ^{2,3,9}	ARTEN, VERXVE
IP/r	ABC/3TC+DRV/r ⁶	FLAMINGO
	TDF/FTC+LPV/r ^{3,10}	ARTEMIS, ABT-730, CASTLE, GEMINI, HEAT, PROGRESS
	ABC/3TC+LPV/r ^{6,10}	KLEAN, HEAT

Tabla 3 Combinaciones del TARGA

*Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes *VVI* positivos*

Con estas combinaciones se puede conseguir una CV inferior a 50 copias/mL en más del 75% de los casos a las 48 semanas.

Se han realizado estudios con diversas combinaciones de dos fármacos que excluyen uno o ambos ITIAN, pero en el momento actual ninguna puede ser considerada de elección para el inicio del TAR.

A) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN):

Los inhibidores de la TI análogos de los nucleótidos o nucleósidos precisan incorporar 2 ó 3 moléculas de fosfato, respectivamente, para ser activos. Esta transformación metabólica tiene lugar en el interior de las células diana y es variable según el compuesto, el tipo de célula y el grado de activación celular. La forma trifosforilada inhibe a la TI y además se incorporan a la cadena de ADN impidiendo su posterior elongación.

En España están comercializados siete ITIAN: ZDV, ddl, d4T, 3TC, FTC y ABC. También se dispone de un análogo de nucleótido (TDF).

Se consideran como combinaciones de ITIAN de elección las formadas por TDF/FTC y por ABC/3TC, que deberían administrarse siempre que sea posible en preparados coformulados.

La mayor toxicidad relacionada con el uso de ZDV, ddl y d4T no permite recomendar su uso en ninguna pauta de inicio.

Recomendaciones sobre ITIAN

- Las combinaciones de ITIAN de elección para regímenes de inicio son TDF/FTC o ABC/3TC (A-I). Se recomienda su uso en coformulaciones (A-II).
- La combinación TDF/FTC debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (A-II).
- La combinación ABC/3TC debe ser empleada con precaución en pacientes con CVP elevada (más de 100.000 copias/mL) cuando se combina con un ITINN o un IP/r distinto de LPV/r (A-II).

B) Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN):

Los inhibidores de la TI no nucleosídicos no precisan transformarse para ser activos y bloquean la TI del VIH-1 pero no la del VIH-2.

En España hay cuatro ITINN comercializados cuatro ITIINN: NVP, EFV, ETR y RPV. Son inductores de algunas isoenzimas del citocromo P450 pudiendo interactuar con otros fármacos.

EFV se administra QD (un comprimido de 600 mg/día, existiendo una presentación coformulada con TDF/FTC en un solo comprimido).

RPV se administra QD (un comprimido de 25 mg/día, existiendo también una presentación coformulada con TDF/FTC en un solo comprimido); debe administrarse con una comida y está contraindicado el uso de inhibidores de la bomba de protones.

NVP se puede administrar tanto QD (400 mg/d, en comprimido de liberación retardada) o como BID (200 mg/ 12 horas), aunque durante los primeros 14 días se administra un comprimido de 200 mg al día. Está contraindicada en mujeres con más de 250 CD4+/ μ L y en varones con más de 400 CD4+/ μ L por presentar mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. ETR (1 comprimido de 200 mg/12 h), no está aprobada por la Agencia Europea del medicamento (EMA) para el TAR de inicio.

EFV se ha comparado en ensayos clínicos con otros ITINN. Tres ensayos clínicos han comparado el uso de EFV frente a RPV, ambos combinados con dos ITIAN (23)(24)(25)(26). El análisis combinado de los estudios ECHO (23) y THRIVE (24) demostró la no-inferioridad de RPV con respecto a EFV. La tasa de fracaso virológico fue sin embargo superior con RPV en el subgrupo de pacientes con CV al inicio del TAR mayor de 100.000 copias/mL (17,6 vs. 7,6%), por lo que no se recomienda el uso de RPV/TDF/FTC en estos pacientes. El fallo virológico con RPV se asoció con mayor frecuencia a resistencia genotípica a otros ITINN y a ITIAN (especialmente por selección de la mutación M184I y M184V). La tolerabilidad fue mejor con RPV, con un menor número de discontinuaciones por efectos adversos y menos efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central (SNC) (25).

En el tercer ensayo clínico (STaR) (26) se compararon de forma abierta dos pautas de tratamiento antirretroviral (TAR) basadas en regímenes de un solo comprimido en pacientes sin TAR previo: RPV/TDF/FTC frente a EFV/TDF/FTC. Se demostró la no-inferioridad de RPV/TDF/FTC frente a EFV/TDF/FTC en la población total tanto a las 48 como a las 96 semanas. En el análisis de subgrupos RPV/TDF/FTC fue superior a EFV/TDF/FTC en los pacientes con CV igual o menor de 100.000 copias/mL, no-inferior en los pacientes con CV superior a 100.000 copias/mL e inferior en pacientes con CV mayor de 500.000 copias/mL. Los pacientes tratados con RPV en relación a los tratados con EFV tuvieron una menor frecuencia de retirada del tratamiento por efectos adversos, una menor incidencia de efectos adversos del SNC y una menor frecuencia de efectos adversos psiquiátricos. No se dispone de comparaciones de RPV con otros fármacos en el TAR de inicio.

NVP se ha comparado con EFV en el estudio 2NN (27), en el que no logró demostrar la no-inferioridad. Además el uso de NVP se asoció con mayor toxicidad.

EFV ha demostrado una eficacia superior frente a LPV/r (28), SQV/r (29) o APV/r (30). El único IP/r que hasta el momento ha mostrado una eficacia equiparable a EFV es ATV/r. En el estudio ACTG 520244, la eficacia virológica resultó similar en los tratados con ATV/r que en los tratados con EFV independientemente que recibieran ABC/3TC o TDF/FTC. Entre los pacientes que experimentaron fracaso virológico, la emergencia de cepas con MR fue significativamente menor en los pacientes tratados con ATV/r que entre los tratados con EFV. El tiempo hasta el primer evento de seguridad y el primer evento de tolerabilidad fue significativamente más largo para los pacientes con ATV/r que para los pacientes con EFV cuando la pareja de ITIAN era ABC/3TC, pero no hubo diferencias en seguridad ni tolerabilidad entre ATV/r y EFV cuando la pareja de ITIAN era TDF/FTC.

Es en la comparación con los InInt donde se ha empezado a poner de manifiesto que es posible superar la eficacia demostrada con EFV. El estudio STARTMRK (31) comparó el uso de EFV frente a RAL, asociados con TDF/FTC. RAL resultó no-inferior a EFV durante los tres primeros años de tratamiento, pero se mostró superior a partir del cuarto año. Además, se observó una mayor rapidez en la supresión virológica con RAL, efecto que posteriormente se ha observado con todas las pautas que incluyen un InInt, pero los datos de seguimiento no permiten afirmar que esta circunstancia tenga relevancia en la evolución clínica.

La combinación de EFV/FTC/TDF también ha sido evaluada en el estudio GS-US-236-0102 (32), un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que comparó dos regímenes administrados en un único comprimido: EVG/COBI/FTC/TDF y EFV/FTC/TDF. Se han comunicado datos a tres años que confirman la no-inferioridad de la pauta con EVG/COBI/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF.

No hubo diferencias significativas en lo que respecta a retirada del TAR por efectos adversos entre ambos brazos de tratamiento. El incremento en la creatinina sérica en la semana 48 fue mayor en los tratados con EVG/COBI/FTC/TDF que en los tratados con EFV/FTC/TDF, lo que se ha relacionado con cambios en la secreción tubular de creatinina y no a un efecto directo sobre la filtración glomerular (FG). Cabe remarcar que en este estudio se excluyeron los pacientes con un FG estimado inferior a 70 mL/min y también la baja proporción de pacientes en fase avanzada (12% con menos de 200 CD4+/ μ L), lo que limita la generalización de los resultados a estos subgrupos.

En el estudio SINGLE (33) se compararon de forma ciega EFV/FTC/TDF y DTG+ABC/3TC. Las tasas de respuesta (CV inferior a 50 copias/mL en la semana 48 por un análisis por intención de tratar, según el algoritmo *snapshot* de la FDA) fueron del 88% de los tratados con DTG + ABC/3TC y el 81% de los tratados con EFV/FTC/TDF (diferencia: 7,4%; IC 95%: 2,5-12,3%), confirmándose la superioridad de DTG+ABC/3TC sobre EFV/FTC/TDF. La proporción de fracasos virológicos fue similar en ambos brazos (aproximadamente 4%). La proporción de interrupciones del tratamiento por efectos adversos fue, sin embargo, mayor en el brazo de EFV/FTC/TDF (10%) que en el brazo de DTG + ABC/3TC (2%). La detección de mutantes resistentes tras el fracaso virológico fue muy baja en ambos brazos de tratamiento, particularmente en el brazo de DTG + ABC/3TC, en el que no se detectaron mecanismos de resistencia al InInt en ningún caso.

Al igual que el estudio anterior, la proporción de pacientes en fase avanzada fue baja (14%), por lo que tiene la misma limitación que aquél.

NVP se ha comparado con ATV/r, ambos combinados con TDF/FTC, en el ensayo ARTEN63, demostrándose la no-inferioridad de NVP frente a ATV/r a las 48 semanas. La frecuencia de efectos adversos graves fue similar en ambos brazos, aunque las retiradas motivadas por efectos adversos resultaron más frecuentes con NVP que con ATV/r. Ninguno de los 28 pacientes con fracaso virológico del brazo de ATV/r seleccionó cepas de VIH con MR mientras que ello ocurrió en 29 de los 44 pacientes con fracaso virológico del brazo de NVP.

Recomendaciones sobre ITINN

- La combinación de EFV/TDF/FTC se considera una opción preferente de tratamiento (A-I). La combinación de EFV + ABC/3TC debe evitarse en pacientes con CVP mayor de 100.000 copias/mL (B-I).
- EFV está contraindicado durante el primer trimestre de la gestación. Se recomienda considerar otras opciones en mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces. Asimismo, se debe evitar en pacientes que realicen tareas peligrosas si presentan síntomas de somnolencia, mareos y/o trastornos de la concentración (A-III).
- Está contraindicado el uso de NVP en mujeres con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 250 células/ μ L y en varones con cifras superiores a 400 células/ μ L (A-II).
- RPV no debe utilizarse en pacientes con CVP mayor de 100.000 copias/mL (A-II). En pacientes con CVP inferior a 100.000 la combinación RPV/TDF/FTC se considera como una opción preferente de tratamiento (A-I).

C) Inhibidores de la proteasa potenciados (IP/r):

Los inhibidores de la proteasa tampoco precisan transformarse para ser activos y bloquean la proteasa del VIH lo que impide que la poliproteína sintetizada por el virus pueda ser cortada por los lugares adecuados lo que finalmente da lugar a viriones no viables.

En el TAR de inicio sólo se pueden usar IP cuando van potenciados con dosis bajas de RTV o COBI. En la actualidad los IP potenciados disponibles en la clínica son 6: ATV, DRV, LPV, FPV, SQV y TPV, aunque este último está aprobado por la EMA solamente para pacientes pre-tratados.

Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450 y frecuentemente pueden originar interacciones farmacológicas. La elección final del IP se basará en datos de eficacia, tolerabilidad, farmacológicas, posología y farmacocinética. LPV se administra en comprimidos coformulados con RTV. COBI se ha autorizado por la EMA para potenciar ATV o DRV.

Los IP se caracterizan por una elevada barrera genética que dificulta la selección de mecanismos de resistencia aún en situaciones desfavorables como la baja adherencia. Por otra parte son los fármacos con peor perfil metabólico, asociándose a hiperlipidemia, aunque en menor medida en el caso de ATV y DRV. Las pautas basadas en IP suelen requerir la toma de un mayor número de comprimidos, aunque también aquí se ha mejorado con el uso de ATV/r o DRV/r que permiten regímenes de tres comprimidos diarios.

LPV fue el primer IP desarrollado para utilizar potenciado y ha sido el referente de esta familia durante años. El resto de IP se han comparado con LPV/r en diversos ensayos clínicos demostrando la no-inferioridad de FPV/r(34), SQV/r(35), ATV/r(36) y DRV/r(37). LPV es el único IP comercializado en coformulación a dosis fijas con RTV. SQV/r y FPV/r tienen en la actualidad un uso muy limitado debido a que no aportan ventajas significativas en cuanto a simplicidad o tolerabilidad con los otros FAR de la familia.

DRV/r se utiliza en el TAR de inicio en dosis QD (un comprimido de 800 mg/día potenciado con 100 mg de RTV o 150 mg de COBI). El estudio ARTEMIS (37) comparó DRV/r (800/100 mg, QD) frente a LPV/r en 689 pacientes que recibieron además TDF/FTC coformulados. A las 48 semanas DRV/r resultó no-inferior a LPV/r. Los pacientes tratados con DRV/r presentaron menos diarrea de grado 2-4 y menores elevaciones de colesterol y triglicéridos que los tratados con LPV/r. A las 96 semanas, DRV/r resultó superior a LPV/r (en el análisis TLOVR, no en el *snapshot*). Un 4% de los pacientes de la rama de DRV/r y un 9% de los la rama de LPV/r abandonaron el tratamiento asignado. DRV/r se ha comparado con DTG en un ensayo clínico de TAR de inicio (FLAMINGO) (38), en el que se observó menor eficacia a 48 semanas con DRV/r, hecho motivado fundamentalmente por una mayor tasa de abandonos y efectos adversos.

ATV/r, se ha comparado también con LPV/r y con EVG/COBI en el TAR de inicio. El estudio CASTLE (36) comparó la combinación TDF/FTC+ATV/r QD con la combinación TDF/FTC + LPV/r BID, demostrando la no-inferioridad de ATV/r frente a LPV/r a 48 y a 96 semanas. ATV/r mostró mejor perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos y colesterol no-HDL). No hubo diferencias significativas en abandonos entre los dos brazos de tratamiento.

El estudio GS-US-236-0103(32), un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego, comparó EVG/COBI/FTC/TDF (coformulados en un solo comprimido) y ATV/r+FTC/TDF, confirmando la no-inferioridad de EVG/COBI/FTC/TDF frente a ATV/r+FTC/TDF. En el grupo de EVG/COBI/FTC/TDF se efectuó genotipificación del VIH tras el fracaso virológico en 12 pacientes, en cinco de los cuales se objetivaron mutaciones, que conferían resistencia a los INt en cuatro de ellos (Q148R en 2, N155H en 2, T66I en 1 y E92Q en 1). En el grupo de ATV/RTV + FTC/TDF se realizó un estudio genotípico del VIH en 8 pacientes, con fracaso virológico, en ninguno de los cuales se detectaron mutaciones de resistencia. Ambos regímenes se toleraron bien y las interrupciones del tratamiento por efectos adversos fueron escasas en ambos brazos.

La utilización de COBI como potenciador de los IP se valoró en el estudio 11469 en el que se comparó de forma ciega COBI frente a RTV como potenciador de ATV + TDF/FTC, en 692 pacientes sin TAR previo y con un FG estimado igual o superior a 70 mL/min. Se demostró la no-inferioridad del tratamiento potenciado con COBI, aunque el estudio no fue capaz de demostrar ventajas significativas de tolerabilidad con el nuevo potenciador. COBI ha sido aprobado por la EMA como potenciador de ATV o DRV a dosis de 150 mg/día. Por el momento, en España solo se comercializará en una coformulación a dosis única junto con EVG/TDF/FTC y no de forma aislada.

Existen diversas estrategias de uso de un IP/r junto a un segundo fármaco en el tratamiento de inicio (biterapia), aunque en la mayoría de los casos se trata de estudios pequeños, sin potencia para establecer recomendaciones. Los mejores resultados hasta este momento se han comunicado con la combinación LPV/r + 3TC, que ha demostrado la no-inferioridad frente a LPV/r + 2 ITIAN (39), por lo que podría considerarse una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC.

La combinación RAL + LPV/r también ha demostrado la no- inferioridad sobre LPV/r + TDF/FTC (40), pero los pacientes incluidos en el estudio tenían CV muy bajas y no es posible generalizar sus resultados.

Recomendaciones sobre IP

- Como regímenes basados en IP preferentes se recomiendan ATV/r QD+TDF/FTC, y DRV/r QD+TDF/FTC (A-I). La combinación de ATV/r+ABC/3TC también se considera preferente, aunque debe usarse con precaución en pacientes con CV superior a 100.000 copias/mL (A-I).
- Se consideran regímenes alternativos LPV/r, BID o QD, +TDF/FTC o ABC/3TC (B-I). Es posible utilizar también la combinación DRV/r+ABC/3TC, aunque no ha sido formalmente investigada en ningún ensayo clínico (B-III).
- ATV y DRV pueden ser potenciados indistintamente con 100 mg de RTV o 150 mg de COBI (B-II).
- LPV/r+3TC y LPV/r+RAL pueden ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC (B-I).

D) Inhibidores de la integrasa (InInt):

Estos fármacos inhiben uno de los pasos (strand transfer) de la integración del ADN proviral en el ADN de la célula del huésped (13)(41).

Existen en este momento tres InInt aprobados por la EMA en el TAR de inicio: RAL, EVG y DTG. RAL fue el primer InInt comercializado y con el que se tiene la mayor experiencia. Se utiliza en una pauta administrada dos veces al día (400 mg BID), puesto que la administración de los dos comprimidos juntos una única vez al día demostró una menor eficacia en un ensayo clínico de pacientes sin TAR previo (42). Combinado con TDF/FTC, RAL BID ha demostrado ser no-inferior a EFV, alcanzando superior eficacia tras cuatro y cinco años de seguimiento (31). EVG requiere potenciación farmacológica. Se ha comercializado coformulado con COBI (que hace la función de potenciador) + TDF/FTC en un solo comprimido. EVG/COBI/TDF/FTC ha demostrado la no-inferioridad con respecto a EFV/TDF/FTC (32) y a ATV/r + TDF/FTC

(43) en estudios con una duración de tres años. Esta combinación está contraindicada en pacientes con un FG estimado inferior a 70 mL/min y debe utilizarse con precaución en aquellos con un FG entre 70 y 90 mL/min.

DTG se administra como un comprimido de 50 mg una vez al día y no necesita potenciación. Se ha comparado en estudios en fase III con fármacos de las tres familias actualmente recomendadas en el TAR de inicio, mostrando una eficacia superior a EFV (33) y a DRV/r (38). La comparación con RAL se realizó en un estudio doble ciego (SPRING-2), que confirmó la no-inferioridad de DTG (44). Cabe destacar que no se ha seleccionado ninguna mutación de resistencia a DTG en ninguno de los tres ensayos clínicos en fase III de inicio de TAR, lo que hace pensar que DTG presenta una barrera genética superior a la de otros InInt, aunque se deberá confirmar cuando se disponga de mayor experiencia y seguimiento.

Recomendaciones

- RAL puede emplearse como tratamiento de inicio combinado con TDF/FTC (A-I) o ABC/3TC (A-I).
- Las combinaciones EVG/COBI/TDF/FTC (que no debe usarse en pacientes con FG estimado menor de 70 mL/min) (A-I) y DTG con ABC/3TC (A-I) o TDF/FTC (A-I) pueden utilizarse como regímenes de TAR de inicio.

E) Otros fármacos antirretrovirales:

La enfuvirtida es un inhibidor del proceso de fusión virus-célula, después de que el virus se haya unido al receptor CD4 y a uno de los correceptores.

El maraviroc bloquea el correceptor CCR5, inhibiendo la entrada del VIH en la célula. Durante el proceso de entrada, la interacción de la envuelta viral a través de la glucoproteína gp120 con el receptor celular CD4 induce cambios conformacionales en la envuelta viral que exponen el sitio de unión al receptor de quimiocinas. Esto permite que el complejo CD4-gp120 interactúe con uno de los receptores de quimiocinas, principalmente CCR5 o CXCR4. La unión del complejo CD4-gp120 a los receptores de quimiocinas se produce principalmente mediante interacciones con la región V3 de gp120, aunque otras regiones de gp120 como V1/V2 y C4 también están implicadas.

Toxicidad de los fármacos antirretrovirales:

A) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos:

Todos los fármacos incluidos en esta categoría, aunque con importantes variaciones individuales, pueden causar toxicidad mitocondrial, acidosis láctica con esteatosis hepática¹ y lipodistrofia, sobre todo la lipoatrofia, pueden ser consecuencia o estar favorecidas por la toxicidad mitocondrial. Los efectos secundarios específicos son:

- Zidovudina: neutropenia, anemia, náuseas, vómitos, cefalea, miopatía, pigmentación ungueal.
- Didanosina: pancreatitis, neuropatía periférica, diarrea, náuseas, vómitos, hiperamilasemia, síndrome seco, hiperuricemia.
- Estavudina: neuropatía periférica.
- Lamivudina: toxicidad mínima.
- Abacavir: reacciones de hipersensibilidad en pacientes HLA B057-01 positivos, posible asociación con aumento del riesgo de infarto de miocardio, especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.
- Tenofovir: toxicidad tubular renal, reducción del filtrado glomerular, reducción de la masa mineral ósea.
- Emtricitabina: toxicidad mínima.

B) Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos:

Todos los fármacos incluidos en esta categoría pueden producir rash cutáneo y más raramente y con diferencias individuales, síndrome de Stevens Johnson. Los efectos secundarios específicos son:

- Nevirapina: hepatitis aguda grave.
- Efavirenz: Disfunciones del SNC⁵, teratogénico en monos.
- Etravirina: toxicidad mínima.
- Rilpivirina: Toxicidad mínima.

C) Inhibidores de la proteasa:

Se ha demostrado el desarrollo de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y diabetes y síndromes lipodistróficos⁶ sobre todo lipoacumulación asociados al tratamiento con regímenes que incluyen inhibidores de la proteasa, sobre todo si están potenciados con ritonavir.

Es posible que la acumulación de grasa (obesidad central) sea un efecto directo de los inhibidores de la proteasa, mientras que la pérdida de grasa subcutánea (lipoatrofia) sea un efecto directo o precise de la contribución de los análogos de los nucleósidos a través de la toxicidad mitocondrial. Todos los fármacos de esta categoría puede originar episodios de sangrado en los pacientes hemofílicos. Los efectos secundarios específicos son:

- Darunavir/r: rash cutáneo leve.
- Lopinavir/r: intolerancia gastrointestinal, hipertrigliceridemia.
- Saquinavir/r : hipertrigliceridemia, en general bien tolerado.
- Fosamprenavir/r: diarreas, rash cutáneo.
- Atazanavir/r: hiperbilirrubinemia indirecta, raramente litiasis renal.
- Tipranavir/r: intolerancia gastrointestinal, rash cutáneo.

D) Inhibidores de la integrasa:

A corto y medio plazo raltegravir y elvitegravir se toleran bien. Se han observado casos aislados de depresión, miopatía y rabdomiólisis.

E) Inhibidores de la entrada:

Con enfuvirtida (T-20) se han descrito reacciones locales en el lugar de la inyección. Los efectos a largo plazo de los bloqueantes del correceptor CCR5 se desconocen.

La adherencia en enfermedades crónicas:

1.7. Concepto de adherencia:

Por adherencia terapéutica entendemos, desde la definición clásica enunciada por Sackett y Haynes, el grado de coincidencia del comportamiento de un paciente en relación con los medicamentos que ha de tomar, el seguimiento de una dieta o los cambios que ha de hacer en su estilo de vida, con las recomendaciones de los profesionales de la salud que le atienden (45).

El término adherencia, aun resultando imperfecto, resalta por encima de todo la participación activa del paciente en la toma de decisiones, ganando terreno en el consenso internacional.

Otros términos definen también, con distintos matices, el mismo concepto. Ha de existir un acuerdo y armonía en la relación médico-paciente, mientras que cumplimiento, un término más clásico, ha sido criticado por entenderse que remite a actitudes paternalistas y de obligación pasiva por parte del paciente.

Una forma sencilla de clasificar la falta de adherencia terapéutica puede ser la siguiente:

- Primaria:
 - Aquella prescripción que no llega a retirarse de la farmacia.

- Secundaria:
 - Alteración en la dosis correcta.
 - Cambio en los intervalos de dosificación.
 - Olvido en la administración del fármaco o aumento en la frecuencia de dosis.
 - Suspensión del tratamiento antes del tiempo recomendado.

Asimismo, una definición más actual de la adherencia sería el contexto en el cual el comportamiento de la persona coincide con las recomendaciones relacionadas con la salud e incluyen la capacidad del paciente para:

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

- Asistir a las consultas programadas.
- Tomar los medicamentos como se prescribieron.
- Realizar los cambios de estilo de vida recomendados.
- Completar los análisis o pruebas solicitadas.

Por otro lado, se define como “no-adherencia” la falla en el cumplimiento de instrucciones terapéuticas, ya sea de forma voluntaria o inadvertida; un ejemplo de ello son los problemas relacionados con los medicamentos. La falla en seguir los esquemas de tratamiento indicados por el médico o por el personal de salud es, en esencia, una decisión personal de causa multifactorial. Muchos pacientes hacen un análisis propio de riesgo-beneficio de la necesidad versus conveniencia de tomar el o los medicamentos. A menudo la decisión de si el paciente toma o no la medicación se basa en la evaluación de la importancia de cuatro factores:

- Prioridad de tomar la medicación.
- Percepción de gravedad de la enfermedad.
- Credibilidad en la eficacia de la medicación.
- Aceptación personal de los cambios recomendados.

Se considera que la “no adherencia” a los esquemas de tratamiento prescritos es la mayor causa de falla terapéutica, generalmente atribuida al paciente.

Sin embargo, la complejidad del fenómeno de no-adherencia a la terapia, requiere un abordaje multidimensional, que integre la perspectiva paciente-médico-sistema de salud.

La frecuencia de la no-adherencia al tratamiento puede variar, incluso en un mismo individuo que cumpla con el esquema de una medicación, pero no con el de otros tratamientos concomitantes.

Además, la adherencia al tratamiento es dinámica y puede cambiar con el tiempo debido a la percepción del individuo, de la eficacia de la medicación, factores económicos, socioculturales, ambientales, etc.(46)

1.8. La adherencia en enfermedades crónicas:

Las enfermedades crónicas son, por lo general, de progresión lenta. Según la OMS, se considera crónica toda enfermedad con una duración mayor de 6 meses y que en general evoluciona lentamente. Las enfermedades cardiovasculares, respiratorias y autoinmunes, así como el cáncer y la diabetes, son ejemplos de enfermedades crónicas, con una elevada tasa de mortalidad (aproximadamente el 63% de las muertes). En 2008, 36 millones de personas murieron en el mundo con una enfermedad crónica, la mitad de sexo femenino, y en el 29% se trataba de personas menores de 60 años de edad (47).

En las últimas décadas se han realizado grandes avances en la mejora del diagnóstico y el tratamiento de los diferentes problemas de salud. Sin embargo, la falta de adherencia a los tratamientos continúa siendo un obstáculo para cumplir con el propósito de mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes. En los países desarrollados las tasas de adherencia a los tratamientos de las enfermedades crónicas se sitúan alrededor del 50%, cifra que permite a la OMS calificar la adherencia como “un problema mundial de gran magnitud” (47).

Así, aunque existen medicamentos seguros y eficaces, no se logra conseguir una adecuada adherencia terapéutica (48). En grupos de población determinados este problema se hace muy prevalente. En general, las causas principales de la falta de adherencia son: olvido de tomar la medicación, abandono de la medicación por haber remitido los síntomas, deficiencias en el conocimiento sobre el problema de salud, coste y acceso a los medicamentos, falta de conocimiento del uso del medicamento y nivel de complejidad del régimen de tratamiento.

El término adherencia terapéutica no sólo se limita la adherencia a los tratamientos farmacológicos (cumplimiento terapéutico), sino que también engloba la adherencia no farmacológica (grado de coincidencia entre las recomendaciones y la ejecución de las mismas por parte del paciente) (49).

En un metaanálisis de 21 estudios (8 con placebo), con un total de 46.847 pacientes, se comparó los grados de adherencia: pobre vs. buena. La “buena adherencia” (incluso con placebo) se asoció de forma significativa con una menor mortalidad. Este resultado apoya el denominado efecto “adherente sano”, lo que indicaría que la adherencia al tratamiento (sea placebo o principio activo) puede ser un marcador representativo de la conducta general respecto a la salud (50).

Diabetes:

En numerosos estudios retrospectivos sobre la diabetes, la mala adherencia o la ausencia de la misma se han asociado con un peor control glucémico (51)(52), una tasa de incidencia más alta de complicaciones y discapacidad, y mayores costes en atención médica y mortalidad (53)(54)(55)(56). La baja adherencia a los medicamentos es común en la diabetes tipo 2 (DM2), estimada en un 40% -50%, variando considerablemente en función de los estudios y definiciones (52)(57)(58).

Numerosos ensayos clínicos han demostrado claramente que un estricto control de los factores de riesgo de glucemia podría prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones asociadas a la diabetes (59)(60).

Después de un largo período de latencia asintomático, es habitual una intensificación progresiva del tratamiento y del seguimiento médico, junto con la necesidad de adaptar las prácticas de alimentación y actividad física.

Desde un punto de vista estrictamente médico, la cuestión de la adhesión a las prácticas de salud, al tratamiento prescrito y a los controles médicos se hace fundamental (61). Sin embargo, esto está lejos de ser simple. La eficacia real de los antidiabéticos sigue siendo limitada y controvertida (62), y la estrategia terapéutica en la diabetes debe ser integradora, teniendo como objetivo el control global de los factores de riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

La adherencia destaca la dificultad, para el médico y para el paciente, para gestionar y controlar la necesidad y las consecuencias del tratamiento a largo plazo con todas sus posibles implicaciones. El tratamiento a menudo puede ser eficaz a corto o medio plazo, pero es posiblemente perjudicial debido a los efectos adversos, especialmente a largo plazo (53)(63).

En las últimas recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes se ha definido la educación para el autocuidado como el "proceso continuo de facilitar el conocimiento, la habilidad y la capacidad necesaria para el autocontrol de la diabetes" (64)(65).

Los objetivos generales de esta estrategia son apoyar la toma informada de decisiones, conductas de autocuidado, resolución de problemas, y la colaboración activa con el equipo de salud en aras de mejorar los resultados clínicos, el estado de salud y la calidad de vida(65). Esta estrategia busca abordar las múltiples barreras potenciales a la adherencia, como son: factores socioeconómicos, factores relacionados con el sistema de salud y los profesionales, factores relacionados con la enfermedad, factores relacionados con el tratamiento y factores relacionados con el paciente (66)(67).

Por lo tanto, la adherencia es un concepto complejo basado en el tratamiento y recomendaciones médicas, aunque centrado en el paciente.

A) Hipertensión:

El manejo de la hipertensión se basa en 2 grandes pilares: una modificación del estilo de vida y prescripción crónica de antihipertensivos (68)(69). Todas las guías sobre el manejo de la hipertensión recogen que "la terapia más efectiva prescrito por el médico más cuidadoso controlará la hipertensión sólo si el paciente está motivado para tomar la medicación prescrita y establecer y mantener un estilo de vida que promueva la salud". Esta declaración enfatiza claramente la importancia de apoyar el cumplimiento del tratamiento (es decir, la adherencia a las pautas de dosificación de medicamentos prescritos) con el fin de que los pacientes obtengan los mayores beneficios con su tratamiento.

Desafortunadamente, la adherencia en la prevención cardiovascular sigue siendo baja en la población. Así, en un reciente meta-análisis con datos sobre 376.162 pacientes de 20 estudios que evalúan el cumplimiento del tratamiento de 7 clases de fármacos preventivos (aspirina, estatinas y 5 clases de fármacos antihipertensivos) prescritos para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares, la adherencia fue del 57% después de una media de 2 años de tratamiento. Por otra parte, la adherencia fue menor de forma estadísticamente significativa inferior en prevención primaria que en la secundaria (70).

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

El papel de la adherencia es particularmente relevante en situaciones clínicas en las que las terapias con medicamentos no proporcionan los resultados esperados. Esto es lo que ocurre en la hipertensión resistente, comúnmente definida como la imposibilidad de conseguir los objetivos de presión arterial deseados en pacientes que son adherentes al tratamiento con dosis máximas de combinaciones de 3 fármacos, uno de los cuales es un diurético. Obviamente, esta definición de hipertensión resistente considera que los pacientes son adherentes a su tratamiento, por lo que esa podría ser una de las razones por las que la verdadera prevalencia de los pacientes con hipertensión resistente en la población sigue siendo en gran medida ambigua (71)(72).

Esta misma ambigüedad ha dificultado la estimación de la adherencia en otras situaciones clínicas que requieren uso a largo plazo de medicación (73). Así, la prevalencia del incumplimiento en la hipertensión resistente era probablemente muy superior a la que se publica en muchos estudios y ello fue confirmado recientemente en un estudio clínico en el que se determinaron las concentraciones de fármaco en orina sin el conocimiento de los pacientes. En este estudio, la mayoría de los pacientes resistentes fueron poco adherentes o no adherentes a su tratamiento (74).

El hecho de no considerar la adherencia al tratamiento antes de establecer un diagnóstico de la resistencia al mismo es una grave limitación que puede tener importancia clínica y económica, especialmente ante la aparición nuevas estrategias terapéuticas basadas en la cirugía, como la denervación renal o estimulación de barorreceptores en pacientes con hipertensión resistente (75)(76).

B) Dislipemias:

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en el mundo industrializado (77)(78). La dislipemia es un factor de riesgo importante para la ECV, estimándose como causa del 18% de la enfermedad cerebrovascular y del 56% de la cardiopatía isquémica. El descenso de los niveles de colesterol ha sido el principal objetivo de las terapias dirigidas a la reducción del riesgo de ECV, y varios estudios aleatorizados han demostrado los beneficios de las estatinas (inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA) en la reducción de acontecimientos cardiovasculares en grupos de alto riesgo (79).

Si bien múltiples opciones de tratamiento están disponibles para los pacientes con hipercolesterolemia, la eficacia de estos tratamientos está limitada por el grado de adherencia.

Un metaanálisis de estudios de adherencia en pacientes con hipercolesterolemia encontró que la adherencia al tratamiento se relacionó con una disminución del 25% en el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares en comparación con los pacientes no adherentes (80).

Del mismo modo, después de la hospitalización por infarto agudo de miocardio, la falta de adherencia al tratamiento con estatinas se ha relacionado con un riesgo incremental de mortalidad de hasta el 25% (81). Asimismo, también se ha observado un aumento significativo en el riesgo de hospitalización y de mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria debido a la falta de adherencia al tratamiento con estatinas (82).

Por otro lado, varios estudios han puesto de manifiesto que la adherencia al tratamiento con estatinas es un factor protector frente al infarto de miocardio recurrente, hospitalización por causas cardiovasculares o muerte (83)(84). Además, los niveles de adherencia a medicamentos hipolipemiantes se han asociado con una disminución general de los gastos médicos, especialmente cuando se comparan con los que tienen una adherencia inferior al 60% (84).

Múltiples estudios han descrito el alcance de la falta de adherencia en pacientes con hipercolesterolemia y han proporcionado estimaciones en gran variedad de poblaciones de pacientes, así como los factores que influyen en ella. A través de los estudios, se observa que las estimaciones de adherencia varían en función de factores subyacentes, como la composición de tratamiento, y el método utilizado para la evaluación.

La mala adherencia ha demostrado ser un factor importante en el fracaso del tratamiento cuando se evalúan conjuntamente los niveles altos de colesterol (85) y la morbilidad (83)(86)(87), por lo que la falta de adherencia al tratamiento se considera como un factor de riesgo cardiovascular (88). La media de adherencia al tratamiento farmacológico a largo plazo para enfermedades crónicas en los países desarrollados (definiendo adherencia como una tasa de recogida de medicación mayor del 80%) es del 50% (66)(89), y el caso de los fármacos hipolipemiantes no es una excepción.

Tras 9 meses de tratamiento con estatinas, sólo el 56% de los pacientes mantuvo niveles adecuados de adherencia y estos datos empeoraron aún más después del primer año (90).

Se ha observado un patrón interesante del uso de medicación en pacientes después del primer evento cardíaco o con enfermedad bien establecida. A pesar de que los niveles de adherencia se incrementan ligeramente tras la hospitalización, los problemas relacionados con la adherencia vuelven a aparecer relativamente pronto (91)(92)(93).

En un estudio de pacientes dados de alta tras infarto agudo de miocardio, la no adherencia primaria (sin ni siquiera iniciar el tratamiento prescrito) fue de más del 10% (94).

En otro estudio multicéntrico, prospectivo de cohortes, de manera similar se observaron tasas de adherencia pobres, donde tan solo el 70% de los pacientes post infarto de miocardio habían recogido su estatina un mes después del alta hospitalaria (95).

En los pacientes con enfermedad coronaria establecida, se observa una fuerte disminución de la adherencia en los primeros 6 meses después del inicio de la terapia (91).

Considerando tanto los resultados clínicos como los económicos de la baja adherencia, se hace imperativo el comprender mejor los comportamientos que rigen la adherencia en pacientes con hipercolesterolemia. Existen múltiples factores que se han asociado con esta baja adherencia al tratamiento, destacando entre ellos:

1. Pacientes de sexo femenino.
2. Fumadores activos.
3. Efectos secundarios.
4. Inicio reciente del tratamiento (96)(97).

Por el contrario, los factores que se han asociado a una mejor adherencia son:

1. Toma de menos medicamentos.
2. Inicio del tratamiento con otros medicamentos cardiovasculares.
3. Precios más bajos del tratamiento (91)(92)(94)(98)(99)(100).

C) Asma:

La adherencia a los tratamientos farmacológicos para el asma es baja: alrededor del 50% de los pacientes son no adherentes a largo plazo, al menos, parte del tiempo (101)(102). La magnitud del problema se vuelve particularmente preocupante en algunos grupos de edad: niños, adolescentes, y ancianos.

Los datos de un estudio reciente (103) con niños de 5-14 años de edad con asma persistente mostraron que las tasas de adherencia a la beclometasona propionato fueron del 31,2% después de 12 meses del tratamiento. Entre los pacientes ancianos (≥ 60 años), sólo el 38,2% era adherente a su tratamiento (104). A parte de la edad, los diferentes factores podrían estar asociados con la baja adherencia. Una revisión sistemática reciente que tuvo como objetivo evaluar la tasa de adherencia a corticosteroides inhalados mostró un nivel medio de adherencia entre el 22 y el 63%, con una mejora puntual durante y después de una exacerbación.

La mala adherencia estuvo asociada con la juventud, presencia de asma leve, menos de 12 años de formación académica y falta de comunicación con el médico, mientras que la prescripción de una terapia de combinación fija de corticoides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada se relacionó con una mejora en la adherencia (105).

Existe una relación entre una buena adherencia y la buena función pulmonar, un menor porcentaje de eosinófilos en el esputo, reducción de las hospitalizaciones, menor uso de corticosteroides orales y menor tasa de mortalidad.

En general, el 24% de las exacerbaciones y el 60% de las hospitalizaciones relacionadas con el asma podría ser atribuido a la baja adherencia (105). La mayoría de los estudios han mostrado un incremento en la adherencia después de intervenciones específicas.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

Sin embargo, incluso después de las intervenciones exitosas, la adherencia sigue siendo baja. Se necesita más investigación para explorar las barreras a la adherencia y las intervenciones para su mejora (105).

La mala adherencia tiene influencia clara sobre la clínica de los pacientes, ya que da lugar a que una gran proporción de ellos presenten síntomas inadecuadamente controlados. Sin embargo, la aceptación de este hecho podría ser mejor que la práctica actual, en la que los médicos, en la creencia de que la dosis prescrita es la dosis administrada, da lugar a aumentos de dosis o prescripción de otros medicamentos con el consiguiente aumento del coste del tratamiento y los efectos secundarios potenciales (106).

La mala adherencia al tratamiento del asma tiene un origen multifactorial. Dichos factores pueden ser intencionados y no intencionados, incluyendo la percepción de la enfermedad, opiniones sobre el tratamiento y las limitaciones prácticas para la adherencia.

La falta de adherencia en niños y adolescentes merece una atención especial, ya que se enfrentan a limitaciones que van cambiando con la edad. Los niños pequeños dependen de los adultos para el control de su patología, y dicho cuidado está fuertemente influenciado por la motivación y las actitudes de los padres y la situación familiar. Cuando los niños entran en la adolescencia, suelen asumir la responsabilidad del control de su enfermedad y esto es, en sí mismo un riesgo para adherencia (107).

Varios estudios han explorado las limitaciones existentes a la adherencia, las cuales se relacionan con el tratamiento, con el médico y con el propio paciente (108)(109):

- Las limitaciones relacionadas con el tratamiento incluyen su larga duración y la complejidad de los mismos, efectos adversos, coste y retraso en la aparición de acción.
- Las limitaciones relacionadas con el médico incluyen complejidad de las pautas, cambios continuos en el médico que sigue el tratamiento, percibida falta de interés clínico y limitaciones de tiempo.
- Las limitaciones relacionadas con el paciente incluyen asma leve o grave, mala comprensión de la necesidad de tratamiento, confianza insuficiente en el médico o medicamento, la presencia de problemas psicológicos y una baja motivación para el cambio de conducta.

Aunque todos estos factores deben ser evaluados para mejorar la adherencia, la creencia del paciente puede ser más crítico (110).

La escasa conciencia de la población en general puede llevar a una escasa consideración entre los pacientes asmáticos e instituciones de salud, con el consiguiente impacto negativo en el cuidado del asma y la adherencia a su tratamiento (111).

2. Adherencia en pacientes adultos VIH positivos:

La supervivencia y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ha aumentado considerablemente en los últimos años, debido a la eficacia del TARGA. Sin embargo, la falta de adherencia al TARGA se considera uno de los factores principales del fracaso terapéutico y aparición de resistencias virales (17)(112)(113)(114)(115). Factores como la complejidad de las pautas de tratamiento, la satisfacción con el tratamiento, la relación paciente-profesionales sanitarios, el consumo activo de drogas y/o alcohol, las enfermedades mentales, las características culturales y socioeconómicas, la falta de seguimiento y los efectos secundarios, y la edad influyen independiente y significativamente en la adherencia de los pacientes con VIH (116)(117)(118)(119)(120)(121).

Se ha definido la adherencia al tratamiento en pacientes con VIH como «la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del TARGA, que permita mantener su cumplimiento riguroso con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral y recuperación inmunológica (17)(112).

Según el estudio realizado por Paterson, un 95% de adherencia al TARGA es el nivel mínimo de adherencia necesaria para mantener una supresión de la carga del VIH de 400 copias/ml en la mayoría de los individuos (122).

Sin embargo, estudios más actuales como el de Martín M y colaboradores, pone de manifiesto que, en comparación con pacientes con niveles de adherencia $\geq 90\%$, el riesgo relativo de fracaso virológico es de 9,0 (IC del 95%: 4,0 a 20,1) en pacientes con adherencia entre el 80-89,9%, 45,6 (IC del 95%: 19,9 a 104,5) en pacientes con niveles de adherencia de entre el 70-79,9%, y de 77,3 (IC del 95%: 34,2 -174,9) en pacientes con niveles de adherencia $< 70\%$. Además, el riesgo de fracaso virológico en pacientes con una adherencia $< 90\%$ en tratamiento con IPs no potenciados fue 2,5 veces mayor que el grupo que tomaba IPs potenciados (IC del 95%: 1,2 a 5,3) (123). Por otro lado, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que tomaban IPs potenciados y los que tomaban ITINN.

Finalmente, niveles de adherencia $\geq 95\%$ se asocian con una alta tasa de éxito virológico. Para los pacientes en tratamiento con regímenes que contienen ITINN o regímenes basados en IPs con tasas de cumplimiento del 80%, se obtuvieron unas tasas de fracaso virológico del 10%. A pesar de estos resultados, no hay que perder de vista el verdadero objetivo que es alcanzar el nivel de adherencia más alto posible.

2.1. Fases del TARGA:

Algunos autores sugieren que el nivel de adherencia requerido para una supresión viral sostenida puede ser inferior con el tiempo (más allá del primer año de inicio del TARGA), en comparación con las fases de inicio del tratamiento (durante los 4 primeros meses) (124). Incluso hay estudios que demuestran que con adherencias entre el 75-94% disminuye la proporción de pacientes con carga viral detectable, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (125).

Estos resultados sugieren que los pacientes que inician tratamiento con el TARGA, pasan por dos fases claramente diferenciadas:

1. Fase de inducción: en la que se requiere una alta adherencia para el éxito inmunoviroológico a largo plazo.
2. Fase de mantenimiento: en la que pequeñas desviaciones de la adherencia no afectan al éxito inmunoviroológico a largo plazo.

Por otro lado, también se observa que no hay influencia del tiempo sobre los patrones de los factores asociados con la no adherencia al TARGA tras el mes 12 de tratamiento (124).

Sin embargo, la eficacia óptima del TARGA no requiere sólo adherencia a las dosis prescritas, sino también una adherencia adecuada a los horarios de toma de dosis y a las recomendaciones dietéticas que son necesarias para la toma adecuada de ciertos fármacos.

De hecho, Nilsson et al sugiere que la supresión viral a largo plazo requiere un alto y persistente porcentaje de adherencia a las dosis así como a los intervalos entre las dosis. No obstante, parece que hay consenso acerca de que la adherencia a los horarios de toma de la medicación y a las recomendaciones dietéticas no son factores tan críticos como la adherencia a las dosis (126).

2.2. Factores relacionados con la adherencia al TARGA:

En líneas generales, los factores estudiados que influyen en la adherencia pueden clasificarse en 3 grandes grupos:

- Relacionados con el paciente.
- Relacionados con el tratamiento.
- Relacionados con el equipo asistencial y el sistema sanitario (127)(128)(129)(130).

A) Factores relacionados con el paciente:

Uno de los factores relacionados con el paciente es el entorno social en el que se mueven los enfermos con VIH. Cabe destacar que la discriminación se ha relacionado con un incremento del estrés, depresión, disminución de la respuesta inmune y altas tasas de suicidio entre los pacientes que la sufren. Por ello, el ámbito familiar y cómo éste está estructurado, cobra gran importancia en la futura adherencia de los pacientes a su tratamiento (131)(132).

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

Sexo:

En general, se observan peores datos de adherencia en el sexo femenino que en el masculino, lo cual ha sido recogido en varios estudios (133)(134)(135)(136). Algunos autores han relacionado este hecho con una presencia mayor de efectos secundarios y una prevalencia mayor de depresión en este grupo (136), así como con la prostitución y con el hecho de tener hijos a su cargo (134).

Edad:

Se estima que en el 50% de los casos, el VIH se adquiere durante la segunda década de la vida (137)(138)

Clásicamente se ha encontrado peor cumplimiento en pacientes muy jóvenes y mejor cumplimiento en pacientes mayores de 65 años (139). Un meta-análisis reciente, que incluyó 12 grandes estudios, ha mostrado que los pacientes mayores tienen menos riesgo de mala adherencia (140).

Estos datos están apoyados por otros estudios en los que se han encontrado peores tasas de adherencia (29-50%) en jóvenes (141)(142)(143) en comparación con las halladas en cohortes de adultos en regímenes similares (80-90%) (144)(145). Dentro de la población adulta no anciana, los mayores ratios de adherencia se obtuvieron en pacientes con edades comprendidas entre los 32 y los 35 años (146).

Perfil psicológico:

Entre las características individuales relacionadas con la adherencia, los problemas psicosociales, como la salud mental, los hábitos de vida y las situaciones de estrés mantenidas han sido frecuentemente considerados como barreras a la adherencia (147). De estos factores, la depresión es una de las comorbilidades más comunes entre los pacientes VIH (148) y se asocia constantemente con bajas tasas de adherencia al TARGA (149).

De hecho, Blashill AJ et al, concluyeron en su estudio que los pacientes que presentan un mayor número de factores psicosociales tienen mayores probabilidades de presentar una mala adherencia al TARGA (150).

Consumo de sustancias de abuso:

Tanto el alcohol como el uso de drogas son comunes entre los pacientes infectados por el VIH (151) y pueden contribuir a una peor adherencia al TARGA y menos compromiso con los profesionales sanitarios. El consumo de sustancias, especialmente el consumo de alcohol, se relacionó con una menor adherencia al TARGA (152).

Para los profesionales sanitarios es complicado abordar de forma rutinaria conductas no saludables y el consumo de sustancias de abuso, y estos problemas que limitan la adherencia no siempre son tratados en las visitas de los pacientes (153). Horvath et al. encontraron que el uso de estimulantes estuvo relacionado de forma significativa con la pérdida de citas médicas de pacientes VIH y que estos pacientes no consideraron el cumplimiento de las citas médicas como una prioridad en su tratamiento (154).

Por esta razón, la evaluación del estado psicológico de los pacientes puede dar lugar a indicadores que identifiquen aquellos pacientes con mayor riesgo de no adherencia y así poder utilizar estrategias de prevención e intervención (155).

Nivel cultural:

Se ha observado que las personas con bajo nivel cultural muestran una baja adherencia, mientras que la adherencia de las personas con formación universitaria es satisfactoria. Sin embargo, a diferencia de los informes en países desarrollados, hay estudios que demuestran que un mayor nivel de educación se asocia con menor adherencia. Esto podría ser debido a que las personas con mayor nivel educativo tienen más miedo al estigma social (156)(157)(158)(159)(160).

Además, los pacientes con un nivel educativo limitado, son más sensibles a problemas de vergüenza y discriminación debido a su bajo nivel de conocimiento de su tratamiento y otros factores psicosociales (161)(162).

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VVIH positivos

Factores relacionados con el tratamiento:

Centrándonos en el TARGA propiamente dicho, los pacientes deben gestionar un tratamiento complejo y cambiante y, además, ser adherentes a él. Por ello, la confianza del paciente en la efectividad del tratamiento, es un factor que influye en la adherencia en aquellas terapias que implican cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio) con respecto a las que involucran toma de medicamentos (132).

Número de comprimidos y horarios de toma de medicación:

Varios estudios han identificado la complejidad del tratamiento como uno de los factores que contribuyen a los bajos niveles de adherencia (120)(163)(164)(165)(166)(167). El número de formas farmacéuticas y sus intervalos de dosificación puede jugar un papel importante en la adherencia al TARGA, ya que algunos estudios han encontrado que un mayor número diario de formas farmacéuticas y la necesidad de tomarlas más de una vez al día se asocia con una tasa de adherencia inferior y peor calidad de vida (166)(167)(168).

Otro factor frecuentemente relacionado con la adherencia al TARGA son los problemas relacionados con medicamentos (PRM), las interacciones entre fármacos, la propia tolerancia y seguridad del TARGA y la complejidad añadida de otros tratamientos concomitantes (169). Por ello, también es necesario tener en cuenta las comorbilidades que presentan los pacientes, ya que este factor también puede influir negativamente en sus niveles de adherencia al TARGA (162).

En tratamientos tan complejos, los olvidos en la toma de la medicación han demostrado ser un factor significativo para la no adherencia y para los niveles de carga viral detectables, habiendo sido considerado como motivo más común para haber perdido la toma de alguna dosis entre los pacientes (170).

Asimismo, la no adherencia y los niveles de carga viral detectables se han relacionado con aquellos pacientes que perciben dificultades en su rutina de toma de la medicación o que tienen dificultades para tomar su medicación en horarios concretos del día (132)(162)(170).

Reacciones adversas:

El TARGA ha conseguido disminuir drásticamente la mortalidad asociada al VIH. Sin embargo, estos beneficios clínicos se asocian con reacciones adversas a los fármacos que componen el tratamiento (171), siendo su incidencia particularmente alta en el inicio de la terapia antirretroviral (172)(173)(174). Además, existen otros efectos adversos que aparecen a largo plazo, tales como lipodistrofia y desórdenes neuromotores.

Algunos estudios mostraron que las reacciones adversas podrían ser una fuente de nuevas comorbilidades y motivo de ingresos hospitalarios (175)(176). Las reacciones adversas relacionadas con los fármacos antirretrovirales pueden ir desde molestias leves gastrointestinal (177) a efectos adversos graves, incluidos los trastornos hematológicos, la hepatotoxicidad (178)(179) y la acidosis láctica (178).

En un estudio realizado en Brasil entre los pacientes que iniciaron el TARGA se observó que en los primeros seis meses de tratamiento, el 92,2% de los pacientes presentó, al menos, una reacción adversa, mientras que el 56,2% sufrió cuatro o más reacciones diferentes (174). Singh et al informaron que el 86% de los pacientes tuvieron al menos una reacción adversa, siendo la neuropatía periférica la más común (180). Un estudio observacional prospectivo de Nagpal et al describió que alrededor del 90% de los pacientes experimentaron reacciones adversas (177). Finalmente, otro estudio reveló falta de adherencia relacionada con las reacciones adversas en un 28,9% de los pacientes (172)(181).

De entre todas las reacciones adversas asociadas al TARGA, se ha visto que los pacientes que sufren fatiga, confusión, pérdida del gusto o náuseas son lo que tienen una peor adherencia al TAR (182).

Hay que tener en cuenta que los beneficios clínicos del TARGA sólo pueden alcanzarse con el cumplimiento estricto del tratamiento de por vida. Sin embargo, las reacciones adversas son consideradas como el factor más limitante para el cumplimiento terapéutico y la adherencia de los pacientes. De hecho, varios autores han destacado las reacciones adversas como la principal razón para la no adherencia (172)(177)(183)(184)(185).

Factores de relacionados con el equipo asistencial y el sistema sanitario:

En la literatura científica, la colaboración positiva entre el paciente y el médico ha sido ampliamente estudiada y se ha asociado con una mejor adherencia al TARGA. Asimismo, también se ha visto que la satisfacción del paciente con su tratamiento y su adherencia al mismo están fuertemente relacionadas con la intervención del farmacéutico en la monitorización farmacoterapéutica (186).

Un estudio realizado en Francia puso de manifiesto que el 70% de la información que reciben los pacientes sobre su tratamiento procede del médico, un 16,3% del farmacéutico comunitario y un 3,4% del farmacéutico hospitalario (170)(186). Ello pone de manifiesto que la función del farmacéutico hospitalario como fuente de información acerca del tratamiento no es bien conocida por los pacientes, lo cual supone una infrutilización de estos profesionales, cuya actuación paradójicamente se relaciona con mejoras en la adherencia al TARGA.

Además se vio que los pacientes que tuvieron como fuente de información principal sobre su tratamiento a los médicos especialistas, fueron casi seis veces más propensos a ser adherentes que el resto de pacientes vs casi cuatro veces en aquellos pacientes que tuvieron como fuente de información principal a los médicos de primaria (186).

Por otro lado, también existen estudios que ponen de manifiesto que la mala relación entre el médico y el paciente está fuertemente asociada con conductas de no adherencia al TARGA (170).

El personal de enfermería, por su parte, también tiene una función importante, ya que existen estudios que han puesto de manifiesto que la intervención de estos profesionales ayuda a detectar factores sociales e individuales que influyen en la consecución de la adherencia al TARGA y que una vez detectados, pueden permitir una mejor gestión del tratamiento, lo cual redundaría en una mejor adherencia y en una mejor respuesta viral (131).

Lo fundamental de la relación médico- paciente es que los conocimientos de uno y de otro sobre la patología se suman para intentar conseguir el mejor régimen de tratamiento para cada paciente individualmente.

Todo ello pone de manifiesto que la confianza recíproca médico-paciente, la continuidad asistencial, la accesibilidad al centro de dispensación y la implicación activa del personal de enfermería en la detección de problemas relacionados con el tratamiento son herramientas que consiguen una mejora en la adherencia de los pacientes a su tratamiento (132).

En cuanto al papel del farmacéutico, un estudio realizado en Brasil puso de manifiesto la importancia de sus intervenciones realizadas en el seguimiento de los pacientes con VIH en tratamiento con TARGA. Entre las conclusiones de este estudio se encontró que dichas intervenciones consiguieron una elevación en el recuento de CD4 y una disminución en problemas relacionados con la medicación (187).

Asimismo, otro estudio realizado en Italia apuntó que un enfoque multidisciplinar basado en la colaboración entre los farmacéuticos y los médicos puede mejorar significativamente la adherencia antirretroviral y la vigilancia de eventos adversos, haciendo una contribución considerable a la mejor gestión de los pacientes infectados por el VIH (188).

2.3. Métodos de medida de la adherencia:

La adherencia tiene un origen multifactorial que en muchas ocasiones dificulta su cuantificación. En la medida de la adherencia existen dos tipos de métodos:

1. Directos: basados en la determinación del fármaco en sangre orina u otro fluido. La principal ventaja de estos métodos es que son objetivos, medibles y cuantificables. Su principal inconveniente es que requieren la presencia continua del paciente, así como los costes asociados a la monitorización
2. Indirectos: basados en la obtención de información acerca de la toma de medicación por parte del paciente, pero que están sujetos a sesgos en función de la fuente utilizada para la evaluación (entrevistas, recuentos de medicación sobrante, control de la dispensación, monitorización electrónica y evaluación del resultados terapéutico. En la Tabla 4 se describen las ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos de medida de la adherencia.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

MÉTODOS	VENTAJAS	INCONVENIENTES	OBSERVACIONES
Entrevista personalizada o autocuestionario	Sencillo y el más útil en la práctica médica diaria	Diferentes resultados según los cuestionarios usados. Alterable por el paciente	Test de Batalla Test de Morisky-Green Test de Haynes-Sackett Test SMAQ
Recuento de la Medicación sobrante	Objetivo, cuantificable, fácil de aplicar	Requiere tiempo No detecta pautas incorrectas Alterable por el paciente	Utilizado en ensayos clínicos
Control de la dispensación	Método sencillo y fácil de aplicar	No detecta si el paciente toma la pauta correctamente	Complementa otros métodos
Monitorización electrónica	Objetivo, preciso, cuantificable	Requiere tecnología cara Se asume que apertura de envase = toma medicación	Utilizado en ensayos clínicos. Adaptados al envase de los medicamentos.
Evaluación del resultado terapéutico	Sencillo y fácil de aplicar	Requiere tiempo Interferencia con otros factores	

Tabla 4 Ventajas e inconvenientes de los métodos de medida de la adherencia

Por todo ello, la bibliografía existente sugiere la combinación de, al menos, 2 métodos: cuestionarios y registro de dispensaciones, para compensar las carencias de cada uno de ellos por separado y de esta forma realizar una estimación lo más aproximada posible a los datos reales (133).

2.4. Estrategias para la mejora de la adherencia al TARGA:

Si se detecta falta de adherencia debe intervenir de forma activa para corregirla. En ocasiones los pacientes presentan falta de adherencia selectiva, es decir a alguno de los componentes del TARGA y esta falta de adherencia se relaciona con fracaso virológico (189).

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

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

A) Estrategias de apoyo y ayuda:

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

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

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

Prescripción y seguimiento del TAR: papel del médico:

Antes de iniciar la prescripción, el médico debería tener en cuenta unas premisas básicas:

- La mejor oportunidad para conseguir una terapia efectiva la constituye el primer tratamiento.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VVIH positivos

- El inicio de la terapia antirretroviral excepcionalmente constituye una emergencia. Tan sólo en casos de profilaxis postexposición o profilaxis de transmisión vertical en el parto, el tratamiento debe iniciarse rápidamente.

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

Tomada la decisión de iniciar el tratamiento antirretroviral, la prescripción pasa por tres fases diferenciadas: informativa, consenso y compromiso y finalmente mantenimiento y soporte. Las características de las mismas se resumen en la Tabla 5.

FASE	OBJETIVOS
Informativa	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar posibles factores de riesgo del paciente sobre la adherencia • Averiguar la situación social, laboral y familiar • Conocer la situación psicológica y patología concomitante (drogodependencia, alcoholismo) • Explicar los objetivos, esquemas de dosificación, efectos adversos potenciales del tratamiento • Ofrecer las posibles alternativas de tratamiento • Resaltar la importancia de la adherencia en la eficacia del tratamiento
Consenso y compromiso	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptar el tratamiento a la vida cotidiana del paciente • Consensuar los medicamentos dosis y pauta con el paciente • Posponer el tratamiento hasta conseguir el consenso y el compromiso con el mismo • Tratar las situaciones concomitantes (depresión, ansiedad, alcoholismo, drogodependencia) • Solicitar el compromiso del paciente en la adherencia al tratamiento.
Mantenimiento y soporte	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la adherencia con el tratamiento • Conocer los problemas y ofrecer soluciones • Atención accesible (teléfono, hospital de día, consulta externa)

Tabla 5 Recomendaciones para la prescripción

Seguimiento del TAR: papel del farmacéutico:

Tras la prescripción y a través de la dispensación, el Servicio de Farmacia puede actuar sobre los pacientes y desarrollar todas las actividades englobadas dentro del concepto de Atención Farmacéutica, y a través del seguimiento farmacoterapéutico, práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM), de forma continuada, sistemática y documentada, en colaboración con el propio paciente y con el resto de profesionales sanitarios. En la Tabla 6 se resumen los objetivos del proceso de Atención Farmacéutica.

FASE	OBJETIVOS
Presentación	<ul style="list-style-type: none">• Presentación• Indicar el procedimiento que deberá seguir el paciente para posteriores dispensaciones
Prospección	<ul style="list-style-type: none">• Averiguar el nivel de conocimientos del paciente sobre su enfermedad, indicación y motivo del tratamiento, conocimiento del régimen terapéutico incluyendo el nombre de los fármacos, dosis (en unidades de medicación), frecuencia y consideraciones de administración, condiciones especiales de conservación, precauciones y efectos adversos.• Conocer el estilo de vida del paciente, horarios y actividades cotidianas para poder, posteriormente, establecer un esquema individualizado de administración de fármacos.• Averiguar el resto de fármacos que está tomando el paciente y detectar posibles interacciones.• Evaluar la adherencia.
Información	<ul style="list-style-type: none">• Transmitir al paciente los conocimientos suficientes para conseguir una correcta utilización de los medicamentos y, por tanto, obtener el máximo beneficio optimizando así la terapia antirretroviral.• Proporcionar información oral y escrita sobre el tratamiento y la planificación de éste según las necesidades y hábitos particulares del paciente. La información básica debe incluir el nombre del fármaco (preferentemente el comercial), dosis (expresada en forma farmacéutica), frecuencia (indicando si debe asociarse o no con las comidas), acción del medicamento, consideraciones y consejos sobre la administración, y efectos adversos más importantes o aquellos que tengan más probabilidad de aparecer.• Resaltar la importancia de la adherencia al tratamiento.
Dispensación y cita para la próxima visita	<ul style="list-style-type: none">• Dispensación.• Determinar la fecha de la próxima dispensación.• Proporcionar un nombre y un número de teléfono para cualquier consulta o duda que se le plantee al paciente una vez fuera del hospital.

Tabla 6 *Objetivos de la atención farmacéutica*

La cantidad de cada medicamento que se dispense debe estar adaptada a las características del paciente en cuanto se refiere a adherencia; así, en pacientes con baja adherencia, la cantidad de medicación dispensada debe ser menor para facilitar el apoyo a la misma o evitar el derroche de medicación en estos pacientes que probablemente no será aprovechada.

Al inicio de la terapia, este período no debería superar los 15-30 días, ya que se necesita una supervisión más estrecha. En función de la adherencia del paciente o de los problemas de cumplimiento que refiera, conjuntamente con su evolución clínica, los periodos de dispensación pueden hacerse coincidir con las visitas de control clínico para evitar desplazamientos innecesarios del paciente.

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

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

Papel del profesional de enfermería:

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

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

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

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

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

Papel del psicólogo y/o del psiquiatra:

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

El psicólogo puede intervenir para que el paciente realice un adecuado proceso de adaptación a la enfermedad a través de las distintas situaciones que se presenten, desde el momento inicial del diagnóstico hasta el inicio del tratamiento antirretroviral, con los sucesivos cambios que vayan apareciendo. El manejo de los efectos adversos de la medicación y su repercusión en el estado emocional y calidad de vida de los pacientes, la incorporación de los hábitos de salud a la vida cotidiana, la relación con familia y entorno, entre otras, son áreas susceptibles de intervención psicológica. Una correcta adaptación a la enfermedad y una adecuada conciencia de ésta repercutirá sin duda en un mejor cuidado global de la salud, en el que se incluye de forma natural la toma de medicación.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

Otras áreas de intervención habituales en la práctica clínica son los cuadros de ansiedad y de depresión, comunes no sólo en el paciente recién diagnosticado sino también en aquellos que llevan largo tiempo en tratamiento y que pueden presentar un lógico cansancio y abatimiento. Frecuentemente, tras olvidos frecuentes de la medicación o cuadros reiterados de intolerancia a los fármacos subyacen estados emocionales depresivos que necesitan ser desenmascarados y abordados desde la intervención psicológica.

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

El entorno familiar y social son también de suma importancia en la problemática del VIH. Una contribución positiva del entorno potenciará la adherencia. Siempre que sea posible deberá intentarse implicar a las personas emocionalmente significativas para el paciente en el proceso de su enfermedad.

Recomendaciones:

- Antes de comenzar el TAR se debe preparar al paciente e identificar y corregir las causas que pueden limitar la adherencia al mismo, valorando la posibilidad de retrasarlo, si la situación clínica del paciente lo permite.
- Se debe ofrecer a todo paciente que inicie o cambie el TAR un programa educativo, a cargo de profesionales sanitarios con experiencia en el manejo de pacientes con infección VIH, conocimiento exhaustivo sobre farmacoterapia del TAR y habilidades de comunicación, con objeto de que el paciente conozca, de forma completa, verbal y escrita, toda la información e instrucciones sobre los medicamentos que constituyen el TAR.
- Debe procurarse la máxima disponibilidad posible del equipo asistencial (médicos, farmacéuticos, profesionales de enfermería, psicólogos y psiquiatras) para resolver las dudas y problemas que el paciente presente a lo largo del tratamiento (190).

B) Estrategias de intervención:

No existe ningún método de intervención superior a otros para mejorar la adherencia del paciente a cualquier tratamiento farmacológico y parece demostrado que las intervenciones que combinan los componentes cognitivos, conductuales y afectivos son más eficaces que los centrados en uno sólo de estos aspectos (191). En la Tabla 7 se resumen las causas potenciales de mala adherencia y las posibles intervenciones.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

Factores	Causas potenciales de incumplimiento	Posibles intervenciones
Factores sociales, económicos, educativos	Falta de apoyo social y/o familiar. Escasos recursos. Bajo nivel educativo	Buscar alianza con familia y allegados. Conocer necesidades sociales. Reclutar organizaciones comunitarias. Educación intensiva , explicaciones claras y comprensibles y adaptadas
Factores del equipo asistencial	Falta de recursos. Atención masificada e impersonal. Ausencia de coordinación entre diferentes servicios de apoyo a la asistencia. Insuficiente formación en terapia antirretroviral. Falta de accesibilidad. Deficiente formación en relación personal sanitario-paciente.	Accesibilidad y continuidad de la asistencia. Equipo multidisciplinar. Recursos materiales y humanos suficientes y coordinados. Formación sólida en terapia antirretroviral y en atención al paciente. Plantear terapia directamente observada en determinados ámbitos asistenciales.
Factores relacionados con el tratamiento	Efectos adversos, tamaño y palatabilidad de las unidades galénicas, número de dosis diarias. Intrusividad en la vida del paciente. Falta de adaptación a las preferencias y necesidades del paciente.	Simplificar el régimen terapéutico. Individualizar tratamiento. Comorbilidad, preferencias, interacciones. Técnicas especiales para la toma de la medicación. Ayudar a desarrollar mecanismos de reacción (p.e. anticipación y manejo de efectos adversos)
Factores relacionados	No aceptación. Rechazo del diagnóstico. Rechazo del tratamiento (creencias y actitudes) Olvidos y barreras. Insuficiente comprensión de la enfermedad y su tratamiento. Insuficiente entendimiento de la relación riesgo/beneficio. Motivos de dosificación y cumplimiento. Comorbilidad psiquiátrica. Uso y abuso de drogas	Analizar relación paciente – profesional sanitario y mejorar la efectividad de la relación. Negociar y consensuar el plan terapéutico. Fomentar la percepción de indicadores de la necesidad de tratamiento. Informar sobre riesgos y beneficios del tratamiento. Asociar las tomas con actividades cotidianas. Técnicas especiales y ayudas para el cumplimiento (diarios de medicación, alarmas, teléfonos, etc). Mejorar la comunicación paciente – profesional sanitario. Información referente a la enfermedad y el tratamiento, motivo de la dosificación, riesgo del incumplimiento. Información oral y escrita. Verificar comprensión. Derivar para intervención psicológica en áreas disfuncionales o intervención psiquiátrica si se detecta patología psiquiátrica.

Tabla 7 Causas de incumplimiento y posibles intervenciones

Los mejores niveles de evidencia proceden de estudios aleatorizados y controlados, siendo la intervención más frecuente y sencilla la basada en la información y educación del paciente para tratar de lograr el máximo consenso y compromiso haciendo comprender al paciente el objetivo del tratamiento propuesto y los motivos e importancia de la adherencia al mismo (192)(193)(194)(195)(196)(197)(198).

En algunos estudios aleatorizados se ha demostrado que algunas intervenciones mejoran la adherencia, pero sin lograr cambios en el control virológico (199). Otro estudio aleatorizado observó que las llamadas telefónicas recordatorias mejoraban la adherencia sin observarse mejorías significativas ni en la adherencia ni en la evolución virológica (200). En un meta-análisis que evalúa las estrategias de intervención conductuales para mejorar la adherencia, en 19 estudios, en los que participaron 1839 pacientes, se observó que en los grupos de intervención mejora la adherencia con tendencia a mejorar el porcentaje de pacientes con viremia indetectable (201).

Probablemente la intervención que ha demostrado mayor eficacia ha sido el soporte a la adherencia interpersonal estructurado, en el que personal sanitario específicamente entrenado emplea estrategias individualizadas para mejorar la adherencia. En un estudio aleatorizado, que incluyó a 928 pacientes, no sólo se observó mejoría en la adherencia, sino también en la evolución inmunológica y virológica en el grupo de intervención (202).

El tratamiento directamente observado (TDO) es otra estrategia para mejorar la adherencia. Ha sido empleado con éxito en el tratamiento de la tuberculosis y se han hecho intentos de adaptarlo a las características del tratamiento antirretroviral. Diversos estudios han proporcionado resultados preliminares favorables del TDO, a corto y largo plazo, la mayoría realizados en el ámbito de programas de mantenimiento de metadona o en prisiones (203)(204)(205)(206).

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

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

Recomendaciones:

- Las estrategias de intervención individualizadas, basadas en estrategias psicoeducativas y de asesoramiento personal, con capacidad para adaptar el esquema del tratamiento antirretroviral a los hábitos de vida del paciente y proporcionando estrategias de resolución de problemas, han demostrado ser eficaces para incrementar la adherencia al tratamiento y mejorar la respuesta del mismo.
- Deben implementarse dichas estrategias en los centros sanitarios, de forma multidisciplinar, por parte de los profesionales sanitarios con responsabilidad en la atención a pacientes con infección VIH.
- El tratamiento directamente observado (TDO) no puede recomendarse de forma generalizada. Sin embargo, puede tener interés y ser efectivo en pacientes con situaciones especiales (reclusos, marginación social extrema y programas de mantenimiento con metadona).

C) Estrategias en la pauta terapéutica:

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

Estas pautas QD han adquirido un interés creciente. No obstante, existen algunas cuestiones que deben ser resueltas de forma concluyente: interacciones, toxicidad, efectividad, relación con la adherencia y su impacto sobre la calidad de vida.

Es importante considerar que el uso de regímenes de una vez al día es una de las múltiples intervenciones posibles y su impacto depender tanto de factores individuales como de factores externos, incluido la carga de pastillas, tolerancia a los fármacos, potencia, eficacia, y existencia de resistencias.

La coformulación de fármacos simplifica el TARGA y puede prevenir y corregir este problema, mejorando la adherencia global (207) e impidiendo la adherencia selectiva en pacientes que reciben un régimen compuesto por tres fármacos.

En este sentido, el uso de regímenes completos en comprimido único constituye la estrategia más eficiente para prevenir la mala adherencia selectiva de fármacos. Además de mejorar la adherencia, un estudio reciente ha asociado el uso de regímenes en comprimido único con menores tasas de hospitalización y de costes en cuidados médicos, lo que los convierte en los más eficientes o coste-efectivos (208).

Sin embargo, existe controversia con respecto a la estrategia de simplificación del TARGA para mejorar la adherencia de los pacientes. Por un lado, hay estudios que sugieren que la reducción del número de dosis parece mejorar la adherencia, aunque sólo se logra una significación estadística entre la administración 1 vez/día vs 3-4 veces/día (132). Por el contrario, otros estudios sugieren que existe un mayor riesgo de pérdida de dosis o de sobredosificación en las pautas de 1 vez/día vs 2 veces/día (132)(155)(209).

Recomendaciones:

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

VI. OBJETIVOS

1. Objetivo principal:

- Evaluar la influencia sobre la adherencia al TARGA de diversos factores sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos y farmacológicos.

2. Objetivos secundarios:

- Determinar el grado de adherencia de los pacientes VIH positivos en tratamiento con TARGA.
- Analizar las características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas y farmacológicas de los pacientes del estudio.
- Determinar la adherencia mediante métodos objetivos y subjetivos de los pacientes incluidos en el estudio y la concordancia existente entre los mismos.
- Clasificar los factores que influyen en la no adherencia al TARGA según la percepción de los propios pacientes.
- Desarrollo de un modelo predictivo de adherencia al TARGA de los pacientes adultos VIH positivos.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio:

1.1. Tipo de estudio:

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo. Los datos que se recogieron sobre la enfermedad y la utilización de los medicamentos se correspondieron con el patrón seguido en la práctica clínica habitual.

1.2. Ámbito espacial:

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Getafe (Madrid). El Servicio de Farmacia de dicho hospital dispone de una consulta de Pacientes Externos para la dispensación de medicamentos de uso hospitalario, como son los antirretrovirales objeto del estudio.

El Hospital Universitario de Getafe dispone de 550 camas, y es considerado un hospital de tercer nivel. El Servicio de Farmacia, se encuentra ubicado en la planta baja del hospital, y en él existe una consulta de pacientes externos cuyo horario es de 10:00h- 14:00h todos los días laborables, y los lunes, miércoles y jueves además horario de tardes de 16:00h- 19:00h, con la finalidad de poder atender a los pacientes procedentes de la consulta de Medicina Interna que abren estos mismos días en horario de tarde.

La consulta de pacientes externos está dividida en dos despachos. En el primero de ellos, un auxiliar atiende a los pacientes no oncológicos que continúan sin modificaciones con su tratamiento habitual, y en el segundo despacho, el farmacéutico atiende cualquier tipo de paciente, incluidos aquellos en tratamiento con antineoplásicos orales, así como a aquellos pacientes que han tenido modificaciones en su tratamiento y que requieren la validación por parte del farmacéutico.

1.3. Ámbito temporal:

El presente estudio estuvo dividido en varias fases:

1. Fase de redacción del protocolo
2. Fase de recogida de datos
3. Fase de tratamiento de datos y resultados

2. Población de estudio:

2.1. Población diana:

Se trata de pacientes mayores de 18 años infectados por el VIH, en tratamiento con cualquiera de las combinaciones posibles de fármacos antirretrovirales, que han estado en tratamiento, al menos, durante los 6 meses previos al inicio del estudio con la misma combinación de fármacos y que han recogido su medicación en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Getafe.

2.2. Criterios de inclusión en el estudio:

1. Pacientes mayores de 18 años en el momento de inicio del estudio.
2. Pacientes en tratamiento con cualquiera de las posibles combinaciones de fármacos antirretrovirales indicadas para la patología.
3. Pacientes en tratamiento durante al menos los 6 meses previos al inicio del estudio con un mismo tratamiento antirretroviral.
4. Pacientes que tengan información completa y fiable para lograr obtener la información necesaria para cuantificar los objetivos del estudio.

2.3. Criterios de exclusión del estudio:

1. Pacientes menores de 18 años en el momento de inicio del estudio.
2. Pacientes en tratamiento durante menos de 6 meses previos al inicio del estudio con un mismo tratamiento antirretroviral.
3. Pacientes que no tengan información completa y fiable para lograr obtener la información necesaria para cuantificar los objetivos del presente estudio.
4. Pacientes que rechacen la firma del consentimiento informado para su participación en el estudio o lo retiren durante el mismo.

3. Variables del estudio:

3.1. Variables dependientes:

1. Adherencia y relacionadas.

3.2. Variables independientes:

1. Variables sociodemográficas.
2. Variables epidemiológicas.
3. Variables clínicas.
4. Variables farmacológicas.
5. Percepción de efectos adversos.
6. Motivos para la no adherencia.

3.3. Definición de Variables:

A) Variables de adherencia:

- Los pacientes fueron considerados adherentes si tenían unos niveles de adherencia $\geq 95\%$, lo que posteriormente se categorizó como ADHERENTES y NO ADHERENTES. Se trata de una variable cualitativa nominal dicotómica, la cual se midió a través de dos métodos y la concordancia entre ambos:

1. Registros de dispensación electrónica: se utilizaron las fechas de dispensación, incluyendo unidades dispensadas desde la primera fecha del estudio (180 días antes de la inclusión del paciente en el estudio) hasta las de la penúltima dispensación (ambas inclusive). Se calculó como el número de unidades galénicas totales consumidas dividido entre el número de unidades galénicas totales previstas, expresado en porcentaje.

$$\% \text{ Adherencia} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de comprimidos dispensados (180 días)}}{\text{N}^\circ \text{ de comprimidos teóricos requeridos (180 días)}} \times 100$$

2. Cuestionario de adherencia SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire (ANEXO II): se trata de un cuestionario diseñado para determinar si un paciente es adherente con su tratamiento antirretroviral. Está validada en pacientes con tratamiento antirretroviral en España (210). Está compuesto por 6 preguntas. Para considerar a un paciente como no adherente según el cuestionario SMAQ se debe cumplir alguno de los siguientes criterios:
 - Responder "Sí" a alguna de las preguntas 1ª, 3ª y 4ª.
 - Responder "No" a la 2ª pregunta.
 - En la pregunta 5ª responder que se han perdido más de 2 dosis en la última semana.
 - En la pregunta 6ª responder que durante los últimos 3 meses, ha habido más de dos días que no se ha administrado el tratamiento.

3. Concordancia entre los resultados del cuestionario SMAQ y los resultados del registro de dispensación: se añadió una tercera variable que considera como adherentes o no adherentes aquellos pacientes en los que existe concordancia entre los resultados de los dos métodos de determinación de la adherencia.
- Adherencia a las pautas posológicas: esta variable busca evaluar si los pacientes, además de ser adherentes en la toma de su tratamiento, lo hacen siguiendo las indicaciones del prescriptor y respetando las pautas posológicas marcadas.

B) Variables sociodemográficas:

- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica. Sexo del paciente diferenciado entre hombre y mujer.
- Edad: variable cuantitativa discreta. Se consideró la edad del paciente en el momento del inicio del estudio, expresada en años y sin decimales.
- Nacionalidad: variable cualitativa nominal dicotómica. Los pacientes fueron clasificados en españoles y no españoles.
- Nivel de estudios: variable cualitativa nominal policotómica. Las categorías fueron las siguientes: sin estudios, estudios primarios, estudios secundarios y estudios universitarios.
- Situación laboral: variable cualitativa nominal dicotómica. Los grupos fueron: activo y no activo.

C) Variables epidemiológicas:

- Vía de transmisión del virus: variable cualitativa nominal policotómica. Los grupos fueron: desconocida, uso de drogas por vía parenteral, transmisión heterosexual y transmisión homo/bisexual.
- Consumo de tabaco: variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).
- Consumo de alcohol: variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).
- Consumo de drogas: variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).
- Infección activa por virus de la Hepatitis B: variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VVIH positivos

- Infección activa por virus de la Hepatitis C: variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).
- Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento antirretroviral: variable cuantitativa ordinal discreta Se expresó en años.

D) Variables clínicas:

- Variables analíticas:
 1. Último valor de CV en el momento de la entrevista: variable cuantitativa ordinal continua. Se expresó en copias/ml. Se establecieron los siguientes intervalos: ≥ 20 , < 20 (indetectable) copias/ml.
 2. Último valor de CD4 en el momento de la entrevista: variable cuantitativa ordinal continua. Se expresó en células/ μ l. Se establecieron los siguientes intervalos: ≥ 200 , < 200 células/ μ l.
- Veterans Aging Cohort Study index (VACS index): variable cuantitativa discreta. Se trata de un índice que permite evaluar el nivel de fragilidad del paciente VIH en función de su situación clínica basal y sus comorbilidades (211).

E) Variables farmacológicas:

- Composición del TARGA: variable cualitativa nominal policotómica. Se agruparon los pacientes según las combinaciones de fármacos (ITIAN, ITINN, IP, inhibidores de la integrasa, inhibidores de la fusión e inhibidores de la entrada) que componían su TAR.
- Número de comprimidos diarios: variable cuantitativa ordinal discreta. Se clasificaron en los siguientes grupos: 1 comprimido, 2 comprimidos, 3 comprimidos y ≥ 4 comprimidos.
- Número de tomas diarias: variable cualitativa nominal dicotómica. Se clasificaron en los siguientes grupos: 1 toma, 2 tomas.
- Antirretroviral Regimen Complexity index (ARC index): variable cuantitativa continua. Se trata de un índice validado que permite evaluar la complejidad del TARGA en función de diversos parámetros relacionados con la composición y pautas posológicas del tratamiento (212).

F) Percepción de efectos adversos:

- Percepción de efectos adversos: variable cualitativa nominal dicotómica. Indica si el paciente ha sufrido algún efecto adverso relacionado con su tratamiento (SI/NO).
- Definición de efectos adversos: recoge todos los efectos adversos sufridos por los pacientes, definiendo cada uno de ellos como una variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).

G) Motivos para la no adherencia:

- Presencia de motivos para la no adherencia: variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO), en la que se tuvo en cuenta la respuesta de los pacientes a una pregunta abierta en el cuestionario en la cual se buscaba saber si tenían motivos que justificaran, en su caso, la falta de adherencia.
- Número de motivos alegados para la no adherencia: variable cuantitativa discreta. Se clasificaron en los siguientes grupos: 1 motivo y ≥ 2 motivos.
- Motivos de no adherencia según el paciente: recoge todos los motivos con los que los pacientes justifican la no adherencia, definiendo cada uno de ellos como una variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO).

4. Obtención de la información:

Los datos sociodemográficos, epidemiológicos y clínicos del paciente se obtuvieron mediante un formulario con preguntas cerradas (ANEXO III), las cuales se contrastaron con:

- Módulo de Gestión de Pacientes Externos de la aplicación Farmatools®.
- Historias clínicas de los pacientes.
- Informes de alta.

Los datos de adherencia de los pacientes se obtuvieron mediante una doble vía:

- Registro de dispensación del Módulo de Gestión de Pacientes Externos de la aplicación Farmatools®.
- Cuestionario de adherencia SMAQ (ANEXO II).

Los datos acerca de la composición del TAR, así como su posología se obtuvieron mediante:

- Módulo de Gestión de Pacientes Externos de la aplicación Farmatools®.

Los factores identificados como barreras para la adherencia al TAR por los propios pacientes se obtuvieron mediante:

- Formularios cumplimentados por los propios pacientes. (ANEXO IV).

5. Definición del procedimiento:

Diariamente, tanto el farmacéutico residente como el auxiliar del área de Pacientes Externos realizaron la recogida de datos para el presente estudio en el horario de consulta (de lunes a viernes en horario de mañana de 10:00h- 14:00h y lunes, miércoles y jueves en horario de tarde de 16:00h- 19:00h)

En primer lugar, el paciente fue informado del objetivo del estudio y se le dio una hoja de información acerca del mismo (ANEXO V), tras lo cual se le pasó una hoja de consentimiento informado para participar en el estudio (ANEXO VI).

Una vez que el paciente aceptaba participar en el estudio a través de la cumplimentación del consentimiento informado, se le pasaban tres formularios:

1. Cuestionario de adherencia SMAQ (ANEXO II).
2. Formulario con preguntas sobre datos sociodemográficos y epidemiológicos (ANEXO III).
3. Pregunta abierta para el paciente acerca de factores relacionados con la adherencia. (ANEXO IV).

6. Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo univariante de la información recogida en el estudio. Para las variables cualitativas se obtuvieron tablas de frecuencias absolutas y relativas, y para las cuantitativas, medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar).

Se analizaron las relaciones entre las variables con la adherencia a partir de un análisis bivariante usando test estadísticos. Cuando la variable independiente fue cuantitativa se aplicó el test de la T-Student para comparación de dos medias si existe normalidad en la variable numérica (test de Kolmogorov-Smirnov), sino su homólogo no paramétrico U-Mann Whitney. Cuando hubo que comparar más de dos medias se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) en el caso de normalidad de la variable y sino el test de KruskalWallys. Cuando la variable fue cualitativa, se aplicó el test de la Chi-Cuadrado corrigiendo por el test de continuidad de Yates. Se asumió significación estadística para valores de $p < 0,05$.

Asimismo para la interpretación del tipo de influencia que las variables tuvieron sobre la adherencia se utilizó el Odds ratio, según el cual si el resultado es mayor a 1, la asociación es positiva, es decir, que la presencia del factor se asocia a la mayor ocurrencia del evento (adherencia), por lo que se considera un factor de riesgo. Sin embargo, si es menor a 1, la asociación es negativa, es decir, que la presencia del factor no se asocia con la mayor ocurrencia del evento, por lo que será considerado como factor de protección.

Se realizó un análisis con el índice de concordancia kappa para evaluar el grado de similitud entre los datos de adherencia obtenidos con el método objetivo (registro de dispensación) y subjetivo (cuestionario de adherencia SMAQ).

Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 22 para realizar el análisis estadístico univariante y bivariante para el análisis de los mismos.

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria por el método de pasos hacia adelante (razón de verosimilitud)

Para las variables categóricas con más de dos categorías (n) se transformaron en n-1 variables dummy.

Finalmente se construyó una ecuación matemática predictiva para cada método de medida de la adherencia mediante regresión logística binaria por el método de "introducir" variables hasta obtener el modelo con un mejor porcentaje de clasificación de casos. Se consideraron las variables con $p < 0,1$ en el análisis univariante.

Para determinar la proporción de variabilidad en la adherencia explicada por el modelo se calculó la r^2 de Cox y Snell y la r^2 de Nagelkerke.

La bondad de ajuste del modelo se determinó mediante el test de Hosmer-Lemeshow considerándose un ajuste adecuado cuando $p > 0,05$.

7. Cuestiones éticas:

Se procedió a la recogida del consentimiento informado para los pacientes con infección por VIH para su inclusión en el estudio.

El investigador principal fue el responsable de mantener un archivo del estudio que contuvo los consentimientos informados firmados de cada uno de los pacientes del estudio.

La base de datos que generó el estudio no contuvo identificación alguna del paciente. Así, los pacientes no fueron identificables, ya que esta base sólo contuvo información sobre la fecha de nacimiento, pero en ningún caso, las iniciales de los pacientes o cualquier otra información relativa a ellos.

Durante el transcurso del estudio, todos los documentos relacionados con el mismo estuvieron localizados en un área segura del centro. El fichero con los datos identificativos de los pacientes fue responsabilidad del investigador principal y ningún archivo que se utilizó para la recogida de datos o para su análisis llevó datos identificativos de pacientes.

El investigador principal garantizó la confidencialidad de los datos de todos los participantes del estudio y el cumplimiento de la normativa de la ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal en España y cualquier reglamentación futura que legisle la confidencialidad de los datos.

VIII. RESULTADOS

1. Resultados:

Un total de 229 pacientes aceptaron participar en el estudio. De ellos, un total de 18 no cumplieron los criterios de inclusión en el estudio (5 tuvieron menos de 18 años, 3 tuvieron datos clínicos incompletos, 9 llevaban menos de 6 meses en tratamiento y 1 paciente retiró su consentimiento a participar en el estudio), por lo que el número final de pacientes fue de 211.

2. Descripción de la distribución de las variables sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas, farmacológicas y de adherencia:

2.1. Descripción de variables sociodemográficas:

En la *Tabla 8* se muestra la distribución de las variables sociodemográficas en la población del estudio.

VARIABLE	CATEGORÍA	PORCENTAJE
Edad	18-30 años	4,26
	31-50 años	69,68
	51-65 años	23,22
	>65 años	2,84
Sexo	Mujer	25,12
	Hombre	74,88
Estudios	Sin estudios	4,74
	Primarios	54,98
	Secundarios	28,44
	Universitarios	11,85
Nacionalidad	Español	87,20
	Extranjero	12,80
Situación laboral	Activo	46,92
	No retribuido	4,74
	Parado	22,27
	Pensionista	25,12
	Otros	0,95

Tabla 8 Descripción de las características sociodemográficas de los pacientes

La población del estudio estuvo formada en su mayoría por hombres (74,9% vs 25,1% mujeres) y el principal grupo de edad comprendía a pacientes de entre 31-50 años, siendo la media de edad de 45,83±9,34 años. La mayoría de los pacientes tuvieron nacionalidad española (87,2%) y tenían un nivel de estudios primarios (55,0%). Asimismo, la mayor parte de ellos eran trabajadores activos.

2.2. Descripción de variables epidemiológicas:

En la *Tabla 9* se muestra la distribución de las variables epidemiológicas:

VARIABLE	CATEGORÍA	PORCENTAJE
Fumador	No	47,87
	Sí	52,13
Número de cigarros/ día	Ninguno	47,87
	1-5 cigarros/ día	7,58
	6-10 cigarros/ día	16,59
	11-20 cigarros/ día	23,70
	>20 cigarros/ día	4,26
Consumo de alcohol	No	71,56
	Sí	28,44
Número de días de consumo de alcohol/ semana	Ninguno	71,60
	1-3 días/ semana	20,90
	4-6 días/ semana	0,90
	7 días/ semana	6,60
Consumo de drogas	No	93,84
	Sí	6,16
Hepatitis	Ninguna	72,98
	Hepatitis B	0,95
	Hepatitis C	26,54
	Hepatitis B y C	0,47
Tiempo en tratamiento	0-5 años	27,49
	6-10 años	18,96
	11-20 años	39,81
	>20 años	13,74
Vía de transmisión	Desconocida	7,58
	UDVP	39,81
	Heterosexual	28,91
	Homosexual/ bisexual	23,70

Tabla 9 Descripción de las características epidemiológicas de los pacientes

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VVIH positivos

En cuanto a los datos epidemiológicos, la mayoría de los pacientes fueron fumadores activos (51,7%), siendo lo más frecuente el consumo de entre medio y un paquete diario. Menos de un tercio de los pacientes eran consumidores habituales de alcohol y, entre los que lo eran, el consumo fue moderado (1-3 veces por semana). El consumo de drogas fue reconocido por menos del 7% de los pacientes. La infección de origen viral más frecuente (excluyendo el VIH) fue la hepatitis C, la cual tuvo una prevalencia por encima del 25% en la población del estudio. Respecto al tiempo que los pacientes llevaban en tratamiento, un 39,8% de ellos llevaban entre 11-20 años recibéndolo. Finalmente, la vía más frecuente de contagio del VIH fue la sexual, con un 52,6% de los casos (28,9% heterosexual y 23,7% heterosexual o bisexual), seguida del consumo de drogas por vía parenteral, el cual representó casi un 40% de los casos.

2.3. Descripción de variables clínicas:

En la *Tabla 10* se muestra la distribución de las variables clínicas de tipo analítico en la población del estudio.

VARIABLE	CATEGORÍA	PORCENTAJE
Última carga viral	<20 copias/ml	85,31
	≥20 copias/ml	14,69
Últimos CD4	<200 células/μl	3,32
	≥200 células/μl	96,68

Tabla 10 Descripción de las características clínicas- analíticas de los pacientes

En cuanto a las variables clínicas analíticas, el 85,3% de los pacientes tuvo una carga viral indetectable y más del 95% tuvieron unos niveles de linfocitos CD4 ≥ 200 cél/μl.

Asimismo, la media de fragilidad de los pacientes medida a través del índice de VACS fue de $13,33 \pm 13$. La distribución de dicho índice se muestra en la *Tabla 11*:

VARIABLE	CATEGORÍA	PORCENTAJE
Índice de fragilidad VACS	0-5	31,21
	6-10	17,54
	11-15	16,59
	16-20	9,48
	21-25	9,05
	26-30	8,06
	31-35	3,32
	36-40	1,90
	41-45	0,95
	46-50	0,00
	51-55	0,00
	56-60	1,90

Tabla 11 Distribución del índice de fragilidad VACS entre los pacientes

2.4. Descripción de variables farmacológicas:

En la *Tabla 12* se muestra la distribución de las variables farmacológicas:

VARIABLE	CATEGORÍA	PORCENTAJE
Composición del TARGA	2 ITIAN + 1 ITINN	57,82
	2 ITIAN + 1 IP/r	32,70
	INI+ IP/r	0,95
	INI + ITINN + IP/r	1,42
	INI + 2 ITIAN + IP/r	2,37
	IP/r	1,42
	ITIAN + ITINN + IP/r	0,95
	INI + INH ENT+ IP/r	0,95
	2 ITIAN + INH ENT + IP/r	0,95
	INI + 2 ITIAN + ITINN	0,47
	INI + ITIAN + IP/r	0,00
Número de comprimidos /día	1 comprimido/ día	43,13
	2 comprimidos /día	3,79
	3 comprimidos /día	16,11
	≥4 comprimidos /día	36,97
Número de tomas /día	1 toma	58,29
	2 tomas	41,71

Tabla 12 Descripción de las características farmacológicas de los pacientes

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VVI positivos

En cuanto a las variables farmacológicas, las combinaciones más frecuentes que componían el TARGA fueron 2 ITIAN+ ITINN (57,8%) y 2 ITIAN+ IP/r (32,7%).

Otras combinaciones de tratamiento menos frecuentes fueron aquellas que contenían 2 ITIAN+ INI (2,84%), monoterapia de IP/r (1,42%) y pautas con maraviroc (1,9%).

Respecto al número de comprimidos diarios, predominaron ambos extremos, ya que los pacientes con 1 comprimido diario fueron el 43,1% y los que tomaban 4 o más comprimidos al día fueron el 37,0%. La pauta posológica más frecuente fue la que suponía una toma diaria, la cual se dio en el 58,3% de los pacientes.

Asimismo, la media de complejidad del TARGA evaluada a través del índice ARC fue de $4,29 \pm 1,44$. La distribución fue la siguiente

VARIABLE	CATEGORÍA	PORCENTAJE
Índice ARC	0-2	0,00
	2-4	50,24
	4-6	38,86
	6-8	7,58
	8-10	3,32

Tabla 13 Distribución del índice de complejidad ARC entre los pacientes

2.5. Percepción de efectos adversos relacionados con el TARGA:

En la *Tabla 14* se muestra si los pacientes percibieron o no efectos adversos relacionados con el tratamiento antirretroviral, así como la distribución de los mismos:

VARIABLE	CATEGORÍA	PORCENTAJE
Percepción de EA	No	73,93
	Sí	26,07
Colesterol alto	No	92,89
	Sí	7,11
Cambios en la figura	No	91,94
	Sí	8,06
Temblores	No	98,58
	Sí	1,42
Fatiga	No	94,79
	Sí	5,21
Diarrea	No	96,21
	Sí	3,79
Náuseas	No	95,26
	Sí	4,74
Dolor de cabeza	No	97,63
	Sí	2,37
Erupciones	No	97,16
	Sí	2,84
Hipersensibilidad	No	100,00
	Sí	0,00
Trastornos del sueño	No	93,36
	Sí	6,64
Otros	No	89,10
	Sí	10,90

Tabla 14 Percepción de efectos adversos relacionados con el TARGA

Casi el 74% de los pacientes no reconocieron presentar efectos adversos al TARGA, y entre los que sí los identificaron, los más frecuentes fueron la aparición de cambios en la figura (8,1%), elevación de los niveles de colesterol (7,1%) y trastornos del sueño (6,6%).

2.6. Descripción de distribución de motivos:

En la *Tabla 15* se muestra la distribución de los motivos para la no adherencia que alegaron los pacientes.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

VARIABLE	CATEGORÍA	PORCENTAJE
Motivos para la no adherencia	No	50,71
	Sí	49,29
Número de motivos para la no adherencia	Ningún motivo	50,71
	1 motivo	44,55
	2 motivos	4,27
	>2 motivos	0,47
Olvido	No	68,72
	Sí	31,28
Trabajo	No	97,63
	Sí	2,37
Viajes	No	96,21
	Sí	3,79
Alcohol	No	97,63
	Sí	2,37
Depresión	No	99,53
	Sí	0,37
Efectos adversos	No	94,31
	Sí	5,69
Distancia al hospital	No	98,58
	Sí	1,42
Salir de fiesta	No	98,58
	Sí	1,42
Número de comprimidos	No	98,10
	Sí	1,90
Fuerza mayor	No	99,05
	Sí	0,95
Malos hábitos	No	99,53
	Sí	0,47
Problemas personales	No	99,05
	Sí	0,95
Horarios	No	99,05
	Sí	0,95
Pereza	No	99,53
	Sí	0,47
Prisión	No	99,53
	Sí	0,47

Tabla 15 Distribución de motivos para la no adherencia al TARGA

Casi el 50% de los pacientes alegaron motivos que justificaban la falta de adherencia cuando ésta se producía. De entre todos los motivos, el más frecuente fueron los olvidos (31,3%), seguido por los efectos adversos (5,69%), viajes (3,8%), trabajo (2,4%) y consumo de alcohol (2,4%).

2.7. Descripción de distribución de la adherencia al TARGA:

En la *Tabla 16* se muestra la distribución de pacientes adherentes y no adherentes al TARGA según los dos métodos de medida utilizados, así como aquellos que se clasifican de igual manera por ambos métodos. Asimismo, también aparece la adherencia de los pacientes al horario de toma de la medicación.

VARIABLE	CATEGORÍA	PORCENTAJE
Adherencia según registro de dispensación	No	34,12
	Sí	65,88
Adherencia según cuestionario SMAQ	No	46,92
	Sí	53,08
Adherencia según ambos métodos	No	61,14
	Sí	38,86
Adherencia horarios de toma de medicación	No	9,01
	Sí	90,99

Tabla 16 Distribución de adherencia al TARGA

Los resultados de adherencia fueron variables en función del método de medida empleado ya que, mientras el registro de dispensación consideró como adherentes al 65,88% de los pacientes, el cuestionario de adherencia SMAQ consideró que lo eran un 53,08% de ellos. Teniendo en cuenta sólo aquellos pacientes en los que ambos métodos de medida coincidían en considerar como adherentes, el dato final de pacientes adherentes fue del 38,86%.

3. Grado de concordancia entre los resultados de adherencia medidos por ambos métodos (Test de Kappa):

Tras evaluar el grado de concordancia entre los dos métodos de medida de la adherencia para discriminar entre pacientes adherentes y no adherentes, el resultado del test de Kappa fue de 0.16, lo cual indica que el grado de concordancia no es bueno.

4. Variables relacionadas con la adherencia medida según el registro de dispensación de medicación:

4.1. Análisis univariante:

A) Variables sociodemográficas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
SEXO						
Mujer, n(%)	23 (43,40%)	30 (56,60%)	0,100	1,705	0,900	3,232
Hombre, n(%)	49 (31,01%)	109 (68,99%)				
EDAD, mediana (IQR)	46,50 [10,75]	46,00 [11,00]	0,501	-	-	-
NACIONALIDAD						
Española, n(%)	63 (34,24%)	121 (65,76%)	0,926	1,041	0,442	2,451
Otra, n(%)	9 (33,33%)	18 (66,67%)				
ESTUDIOS						
Sin estudios, n(%)	4 (40,00%)	6 (60,00%)	0,708	-	-	-
Primarios, n(%)	41 (35,34%)	75 (64,66%)				
Secundarios, n(%)	21 (35,00%)	39 (65,00%)				
Universitarios, n(%)	6 (24,00%)	19 (76,00%)				
TRABAJO						
No activo, n(%)	35 (35,00%)	65 (65,00%)	0,779	1,077	0,609	1,904
Activo, n(%)	37 (33,30%)	74 (66,70%)				

Tabla 17 Resultados variables sociodemográficas según registro de dispensación

Entre las variables sociodemográficas evaluadas, basándonos en los datos de adherencia según el registro de dispensación, ninguna tuvo una influencia significativa sobre la adherencia al TARGA.

B) Variables epidemiológicas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
TRANSMISIÓN DESCONOCIDA						
No, n(%)	68 (34,87%)	127 (65,13%)	0,423	1,606	0,499	5,172
Si, n(%)	4 (25,00%)	12 (75,00%)				
TRANSMISIÓN POR UDVP						
No, n(%)	40 (31,50%)	87 (68,50%)	0,322	0,747	0,419	1,332
Si, n(%)	32 (38,10%)	52 (61,90%)				
TRANSMISIÓN HETEROSEXUAL						
No, n(%)	49 (32,67%)	101 (67,33%)	0,484	0,802	0,431	1,490
Si, n(%)	23 (37,70%)	38 (62,30%)				
TRANSMISIÓN HOMO/BISEXUAL						
No, n(%)	59 (36,65%)	102 (63,35%)	0,165	1,646	0,811	3,344
Si, n(%)	13 (26,00%)	37 (74,00%)				
CONSUMO DE TABACO						
No, n(%)	32 (31,37%)	70 (68,63%)	0,415	0,789	0,445	1,397
Si, n(%)	40 (36,70%)	69 (63,30%)				
CONSUMO DE ALCOHOL						
No, n(%)	54 (35,76%)	97 (64,24%)	0,426	1,299	0,682	2,475
Si, n(%)	18 (30,00%)	42 (70,00%)				
CONSUMO DE DROGAS						
No, n(%)	67 (33,84%)	131 (66,16%)	0,733	0,818	0,258	2,599
Si, n(%)	5 (38,46%)	8 (61,54%)				
VHB						
No, n(%)	72 (34,45%)	137 (65,55%)	0,306	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	2 (100,00%)				
VHC						
No, n(%)	52 (33,55%)	103 (66,45%)	0,770	0,909	0,479	1,724
Si, n(%)	20 (35,71%)	36 (64,29%)				
Tratamiento en años, mediana (IQR)	13,50 [12,00]	10,00 [12,00]	0,024	-	-	-

Tabla 18 Resultados variables epidemiológicas según registro de dispensación

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

Entre las variables epidemiológicas evaluadas, basándonos en los datos de adherencia según el registro de dispensación, la única variable que influyó de forma significativa sobre la adherencia al TARGA fueron los años que los pacientes llevaban en tratamiento ($p < 0,05$).

C) Variables clínicas:

Variables analíticas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
ÚLTIMA CV						
< 20, n(%)	61 (33,52%)	121 (66,48%)	0,641	0,825	0,367	1,856
≥ 20, n(%)	11 (37,93%)	18 (62,07%)				
ÚLTIMOS CD4						
< 200 cél/μl, n(%)	2 (28,57%)	5 (71,43%)	0,753	0,766	0,145	4,048
≥ 200 cél/μl, n(%)	70 (34,31%)	134 (65,69%)				

Tabla 19 Resultados variables clínico-analíticas según registro de dispensación

Índice de fragilidad del paciente VACS:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p
VACS, mediana (IQR)	11,00 [13,00]	11,00 [22,00]	0,993

Tabla 20 Resultado índice de fragilidad VACS según registro de dispensación

Entre las variables clínicas evaluadas, basándonos en los datos de adherencia según el registro de dispensación, ninguna de ellas influyó de forma significativa sobre la adherencia al TARGA.

D) Variables farmacológicas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
ITIAN						
No, n(%)	4 (40,00%)	6 (60,00%)	0,688	1,304	0,356	4,777
Si, n(%)	68 (33,83%)	133 (66,17%)				
ITINN						
No, n(%)	30 (36,14%)	53 (63,86%)	0,618	1,159	0,649	2,071
Si, n(%)	42 (32,81%)	86 (67,19%)				
IP						
No, n(%)	41 (33,33%)	82 (66,67%)	0,775	0,919	0,517	1,636
Si, n(%)	31 (35,23%)	57 (64,77%)				
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA						
No, n(%)	70 (35,35%)	128 (64,65%)	0,141	3,008	0,648	13,954
Si, n(%)	2 (15,38%)	11 (84,62%)				
INHIBIDORES DE LA ENTRADA						
No, n(%)	69 (33,33%)	138 (66,67%)	0,082	0,167	0,017	1,632
Si, n(%)	3 (75,00%)	1 (25,00%)				
COMPRIMIDOS AL DÍA						
1, n(%)	29 (31,87%)	62 (68,13%)	0,738	-	-	-
2, n(%)	2 (25,00%)	6 (75,00%)				
3, n(%)	14 (41,18%)	20 (58,82%)				
≥ 4, n(%)	27 (34,62%)	51 (65,38%)				
TOMAS AL DÍA						
1 toma, n(%)	41 (33,33%)	82 (66,67%)	0,775	0,919	0,517	1,636
2 tomas, n(%)	31 (35,23%)	57 (64,77%)				
ARC index, mediana (IQR)	4,00 [1,00]	4,00 [1,50]	0,774	-	-	-

Tabla 21 Resultados variables farmacológicas según registro de dispensación

Entre las variables farmacológicas evaluadas, basándonos en los datos de adherencia según el registro de dispensación, ninguna de ellas influyó de forma significativa en la adherencia al TARGA. Solamente se observó una ligera tendencia en aquellos regímenes de tratamiento que contenían inhibidores de la entrada ($p=0,082$).

*Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes **VVIH** positivos*

E) Percepción de efectos adversos:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
PERCEPCION DE EFECTOS ADVERSOS						
No, n(%)	55 (38,73%)	87 (61,27%)	0,043	1,934	1,016	3,679
Si, n(%)	17 (24,64%)	52 (75,36%)				
ELEVACIÓN DEL COLESTEROL						
No, n(%)	69 (35,20%)	127 (64,80%)	0,231	2,173	0,593	7,964
Si, n(%)	3 (20,00%)	12 (80,00%)				
CAMBIOS EN LA FIGURA						
No, n(%)	68 (35,05%)	126 (64,95%)	0,337	1,754	0,550	5,588
Si, n(%)	4 (23,53%)	13 (76,47%)				
TEMBLORES						
No, n(%)	72 (34,62%)	136 (65,38%)	0,209	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	3 (100,00%)				
FATIGA						
No, n(%)	69 (34,50%)	131 (65,50%)	0,623	1,405	0,361	5,465
Si, n(%)	3 (27,27%)	8 (72,73%)				
DIARREA						
No, n(%)	70 (34,48%)	133 (65,52%)	0,579	1,579	0,311	8,029
Si, n(%)	2 (25,00%)	6 (75,00%)				
NÁUSEAS						
No, n(%)	66 (32,84%)	135 (67,16%)	0,077	0,326	0,089	1,195
Si, n(%)	6 (60,00%)	4 (40,00%)				
DOLOR DE CABEZA						
No, n(%)	71 (34,47%)	135 (65,53%)	0,500	2,104	0,231	19,178
Si, n(%)	1 (20,00%)	4 (80,00%)				
ERUPCIONES						
No, n(%)	72 (35,12%)	133 (64,88%)	0,074	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	6 (100,00%)				
HIPERSENSIBILIDAD						
No, n(%)	72 (34,12%)	139 (65,88%)	-	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)				
TRASTORNOS DEL SUEÑO						
No, n(%)	68 (34,52%)	129 (65,48%)	0,650	1,318	0,398	4,359
Si, n(%)	4 (28,57%)	10 (71,43%)				

Tabla 22 Resultados percepción de efectos adversos según registro de dispensación

Entre los efectos adversos evaluados según la percepción del paciente, basándonos en los datos de adherencia según el registro de dispensación, el único que influyó de forma significativa sobre la adherencia al TARGA fue el hecho de percibir los efectos adversos relacionados con el TAR (OR=1,934; IC95% 1,016-3,679; $p<0,05$). La distribución de esta variable se muestra en el *Gráfico 1*:

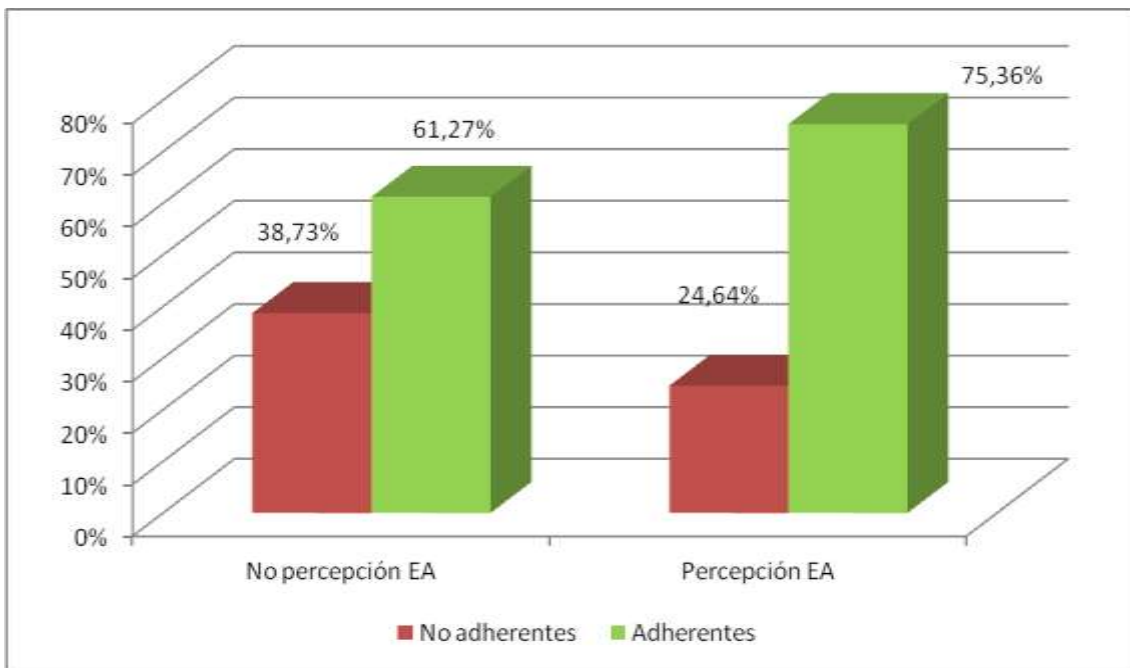


Gráfico 1 Distribución de percepción de efectos adversos según registro de dispensación

F) Motivos para la no adherencia:

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
MOTIVOS						
No, n(%)	28 (26,17%)	79 (73,83%)	0,013	0,483	0,270	0,864
Si, n(%)	44 (42,31%)	60 (57,69%)				
Nº DE MOTIVOS						
1, n(%)	38 (40,86%)	55 (59,14%)	0,385	0,576	0,164	2,023
≥2, n(%)	6 (54,55%)	5 (45,45%)				
OLVIDO						
No, n(%)	44 (30,34%)	101 (69,66%)	0,086	0,591	0,323	1,081
Si, n(%)	28 (42,42%)	38 (57,58%)				
TRABAJO						
No, n(%)	70 (33,98%)	136 (66,02%)	0,779	0,772	0,126	4,728
Si, n(%)	2 (40,00%)	3 (60,00%)				
VIAJES						
No, n(%)	70 (34,48%)	133 (65,52%)	0,579	1,579	0,311	8,029
Si, n(%)	2 (25,00%)	6 (75,00%)				
ALCOHOL						
No, n(%)	69 (33,50%)	137 (66,50%)	0,217	0,336	0,055	2,057
Si, n(%)	3 (60,00%)	2 (40,00%)				
DEPRESIÓN						
No, n(%)	71 (33,81%)	139 (66,19%)	0,164	-	-	-
Si, n(%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)				
EFFECTOS ADVERSOS						
No, n(%)	66 (33,17%)	133 (66,83%)	0,232	0,496	0,154	1,598
Si, n(%)	6 (50,00%)	6 (50,00%)				
DISTANCIA AL HOSPITAL						
No, n(%)	70 (33,65%)	138 (66,35%)	0,231	0,254	0,023	2,845
Si, n(%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)				
SALIR DE FIESTA						
No, n(%)	70 (33,65%)	138 (66,35%)	0,231	0,254	0,023	2,845
Si, n(%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)				
COMPRIMIDOS						
No, n(%)	70 (33,82%)	137 (66,18%)	0,499	0,511	0,070	3,704
Si, n(%)	2 (50,00%)	2 (50,00%)				
FUERZA MAYOR						
No, n(%)	72 (34,45%)	137 (65,55%)	0,306	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	2 (100,00%)				
MALOS HÁBITOS						
No, n(%)	98 (46,67%)	112 (53,33%)	0,471	-	-	-
Si, n(%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)				
PROBLEMAS PERSONALES						
No, n(%)	72 (34,45%)	137 (65,55%)	0,306	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	2 (100,00%)				
HORARIOS						
No, n(%)	71 (33,97%)	138 (66,03%)	0,634	0,514	0,032	8,348
Si, n(%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)				

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
PEREZA						
No, n(%)	71 (33,81%)	139 (66,19%)	0,164	-	-	-
Si, n(%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)				
PRISIÓN						
No, n(%)	71 (33,81%)	139 (66,19%)	0,164	-	-	-
Si, n(%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)				

Tabla 23 Resultados motivos para la no adherencia según registro de dispensación

Entre los motivos con los que los pacientes justificaban su falta de adherencia, basándonos en los datos de adherencia según el registro de dispensación, lo único que influyó significativamente sobre la adherencia al TARGA fue el propio hecho de tener motivos que justificaran la falta de adherencia (OR=0,483; IC95% 0,270-0,864; $p < 0,05$). La distribución de esta variable se muestra en el *Gráfico 2*:

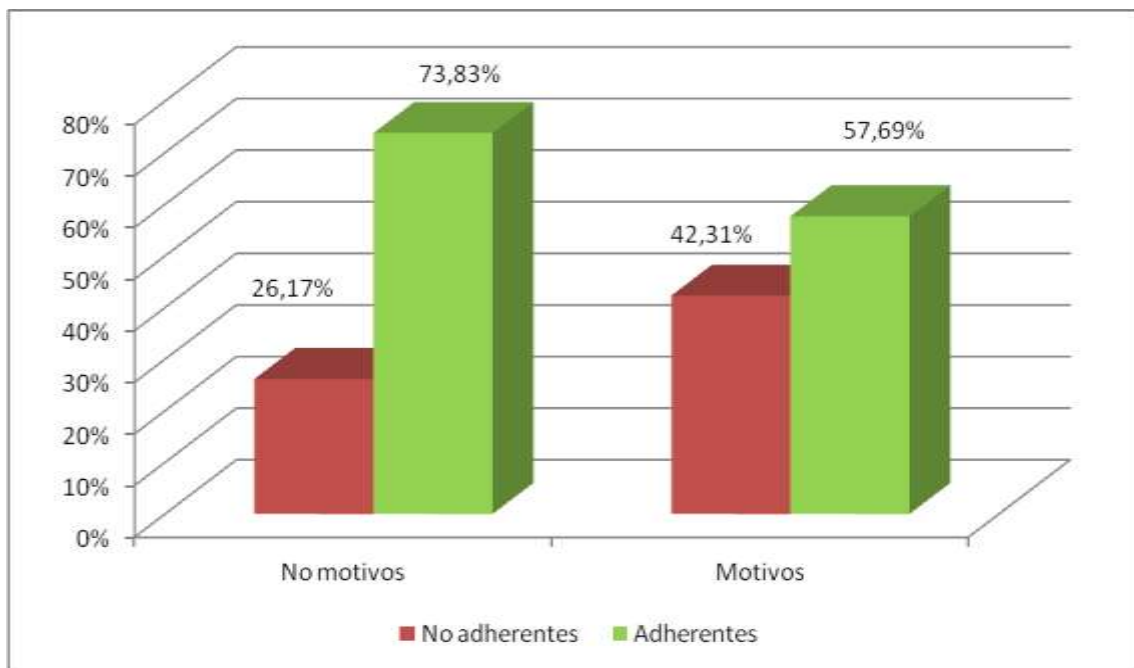


Gráfico 2 Distribución motivos para la no adherencia según registro de dispensación

4.2. Análisis multivariante:

Tras realizar el análisis multivariante, se objetivó que las variables que influían sobre la adherencia al TARGA medida según el registro de dispensación fueron:

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

VARIABLE	P	OR	IC (95%)	
			Inferior	Superior
MOTIVOS	0,008	0,446	0,246	0,810
PERCEPCIÓN EA	0,032	2,064	1,066	3,996

Tabla 24 Factores significativos sobre la adherencia según registro de dispensación

Modelo predictivo:

$$\text{Logit } p = \ln \frac{p}{1-p} = 18,992 + 1,435(\text{IINTE}) - 0,037(\text{TIEMPO TRATAMIENTO}) + 0,982(\text{MOTIVO}) - 0,241(\text{OLVIDO}) - 1,048(\text{PERCEPCIÓN DE RAM}) + 2,376(\text{NAÚSEAS}) - 21,163(\text{ERUPCIÓN})$$

Según la tabla de clasificación el presente modelo clasificó correctamente el 68,7% de los pacientes y la bondad del ajuste fue adecuada ($p=0,973$ para la prueba de Hosmer-Lemeshow).

Sin embargo la parte de la varianza de la variable dependiente explicada por el modelo fue baja (r^2 de Cox y Snell=0,130 y r^2 de Nagelkerke=0,180)

5. Variables relacionadas con la adherencia medida según el cuestionario de adherencia SMAQ:

5.1. Análisis univariante:

A) Variables sociodemográficas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
SEXO						
Mujer, n(%)	28 (52,83%)	25 (47,17%)	0,319	1,372	0,735	2,561
Hombre, n(%)	71 (44,94%)	87 (55,06%)				
EDAD, mediana (IQR)	48,00 [11,00]	45,00 [11,00]	0,016	-	-	-
NACIONALIDAD						
Española, n(%)	85 (46,20%)	99 (53,80%)	0,582	0,797	0,355	1,790
Otra, n(%)	14 (51,85%)	13 (48,15%)				
ESTUDIOS						
Sin estudios, n(%)	7 (70,00%)	3 (30,00%)	0,042	-	-	-
Primarios, n(%)	59 (50,86%)	57 (49,14%)				
Secundarios, n(%)	27 (45,00%)	33 (55,00%)				
Universitarios, n(%)	6 (24,00%)	19 (76,00%)				
TRABAJO						
No, n(%)	50 (50,00%)	50 (50,0%)	0,395	1,265	0,736	2,176
Si, n(%)	49 (44,10%)	62 (55,90%)				

Tabla 25 Resultados variables sociodemográficas según cuestionario SMAQ

Entre las variables sociodemográficas evaluadas, basándonos en los datos de adherencia según el cuestionario de adherencia SMAQ, las que influyeron de forma significativa sobre la adherencia al TARGA fueron:

- Edad ($p < 0,05$).
- Nivel de estudios ($p < 0,05$).

La distribución del nivel de estudios se muestra en el Gráfico 3:

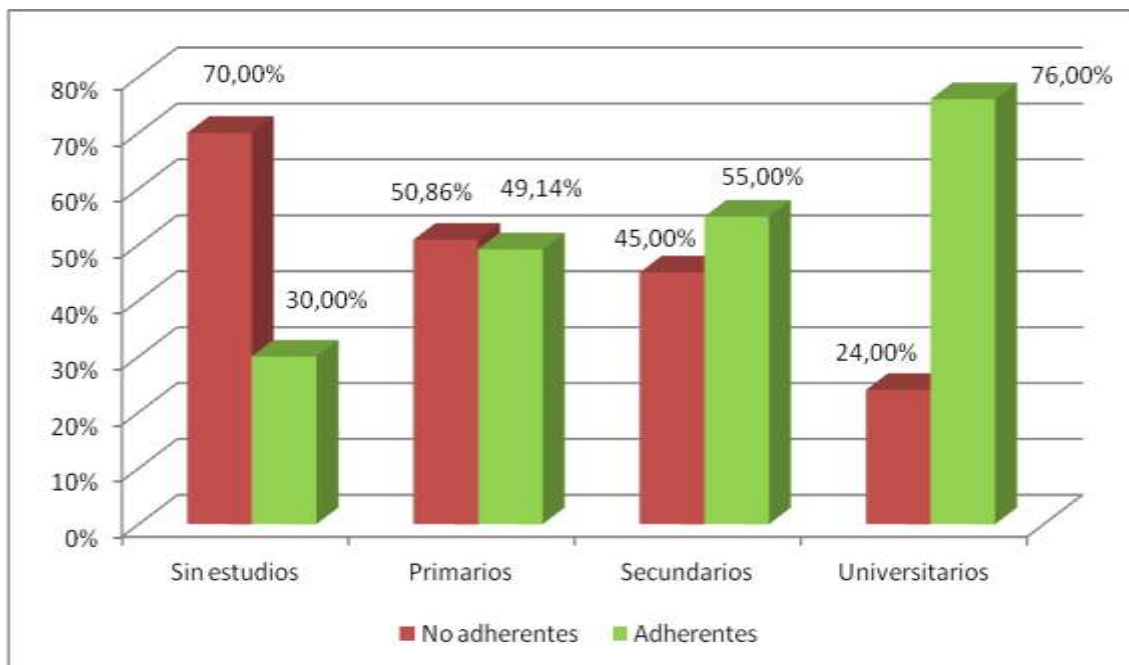


Gráfico 3 Distribución nivel de estudios según cuestionario SMAQ

B) Variables epidemiológicas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
TRANSMISIÓN DESCONOCIDA						
No, n(%)	93 (47,69%)	102 (52,31%)	0,432	1,520	0,532	4,344
Si, n(%)	6 (37,50%)	10 (62,50%)				
TRANSMISIÓN POR UDVP						
No, n(%)	51 (40,16%)	76 (59,84%)	0,016	0,503	0,288	0,880
Si, n(%)	48 (57,14%)	36 (42,86%)				
TRANSMISIÓN HETEROSEXUAL						
No, n(%)	72 (48,00%)	78 (52,00%)	0,622	1,162	0,639	2,114
Si, n(%)	27 (44,26%)	34 (55,74%)				
TRANSMISIÓN HOMO/BISEXUAL						
No, n(%)	81 (50,31%)	80 (49,69%)	0,077	1,800	0,935	3,465
Si, n(%)	18 (36,00%)	32 (64,00%)				
CONSUMO DE TABACO						
No, n(%)	44 (43,14%)	58 (56,86%)	0,287	0,745	0,433	1,282
Si, n(%)	55 (50,46%)	54 (49,54%)				
CONSUMO DE ALCOHOL						
No, n(%)	67 (44,37%)	84 (55,63%)	0,239	0,698	0,383	1,272
Si, n(%)	32 (53,33%)	28 (46,67%)				
CONSUMO DE DROGAS						
No, n(%)	91 (45,96%)	107 (54,04%)	0,276	0,532	0,168	1,682
Si, n(%)	8 (61,54%)	5 (38,46%)				
VHB						
No, n(%)	98 (46,89%)	111 (53,11%)	0,930	0,883	0,054	14,304
Si, n(%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)				
VHC						
No, n(%)	62 (40,00%)	93 (60,00%)	0,001	0,342	0,181	0,649
Si, n(%)	37 (66,07%)	19 (33,93%)				
Tratamiento en años, mediana (IQR)	13,00 [14,00]	10,00 [11,00]	0,051	-	-	-

Tabla 26 Resultados variables epidemiológicas según cuestionario SMAQ

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

Entre las variables epidemiológicas evaluadas, basándonos en los datos de adherencia según el cuestionario de adherencia SMAQ, las que influyeron de forma significativa sobre la adherencia al TARGA fueron:

- Transmisión por UDVP (OR=0,503; IC95% 0,288-0,880; $p < 0,05$).
- VHC (OR=0,342; IC95% 0,181-0,649; $p < 0,05$).

La distribución de estas variables se muestra en los Gráficos 4 y 5:

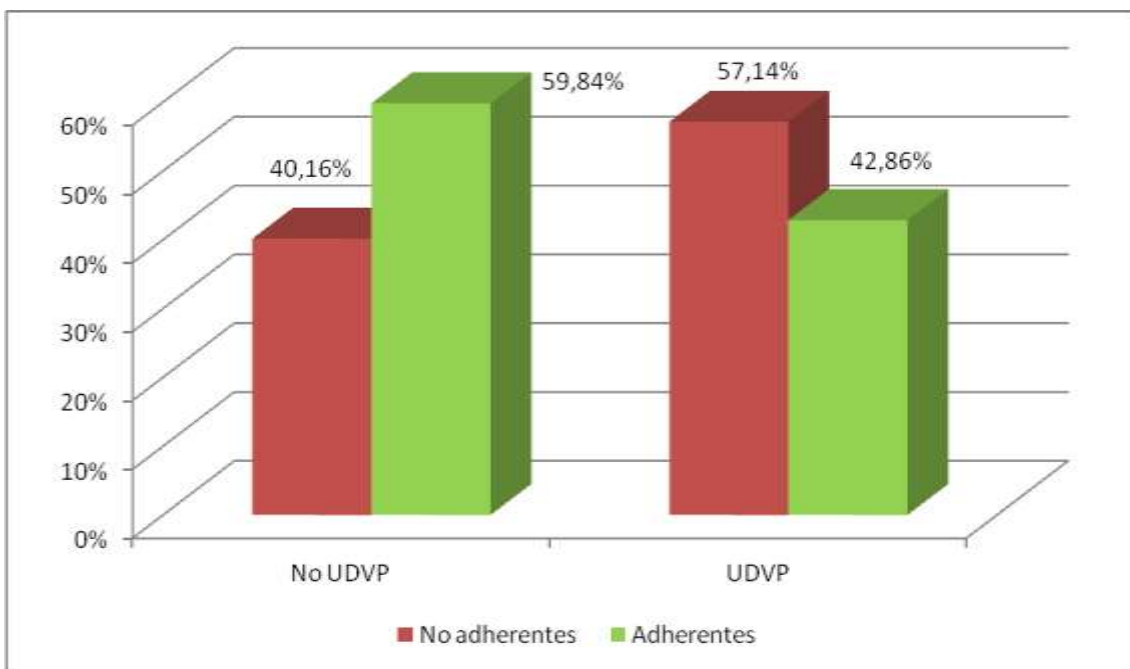


Gráfico 4 Distribución contagio por UDVP según cuestionario SMAQ

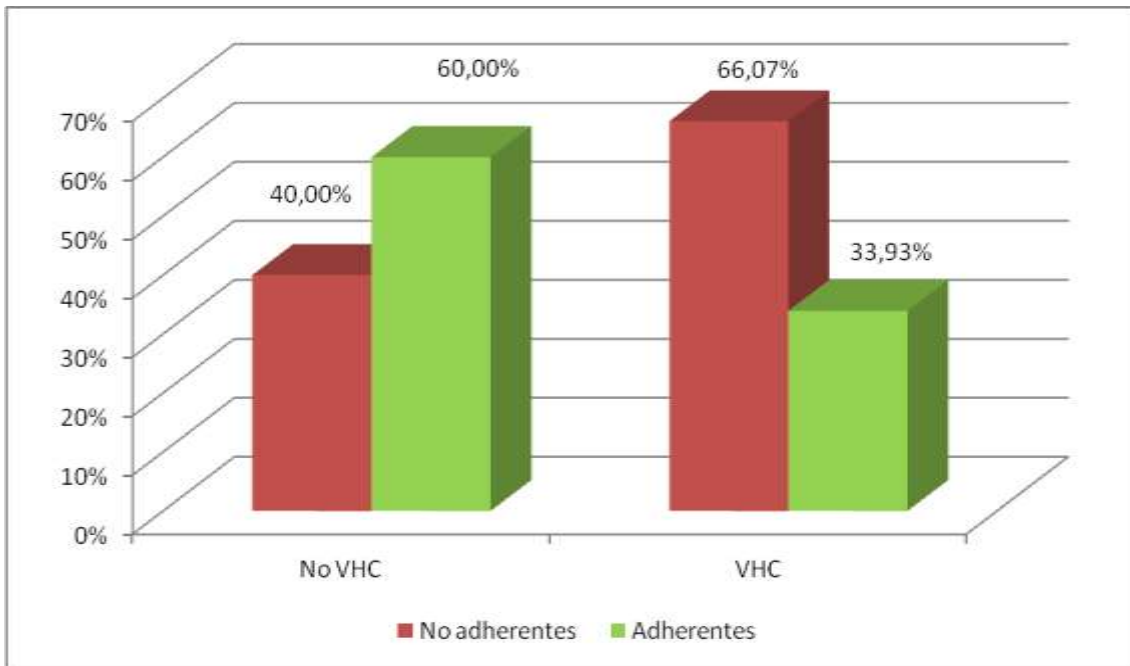


Gráfico 5 Distribución VHC según cuestionario SMAQ

Asimismo, se observó una tendencia en la influencia a la adherencia al TARGA en la transmisión homosexual/bisexual ($p=0,077$) y en los años en tratamiento con TAR ($p=0,051$).

C) Variables clínicas:

Variables analíticas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
ÚLTIMA CV						
< 20, n(%)	85 (46,70%)	97 (53,30%)	0,875	0,939	0,428	2,057
≥ 20, n(%)	14 (48,28%)	15 (51,72%)				
ÚLTIMOS CD4						
< 200 cél/ μ l, n(%)	5 (71,43%)	2 (28,57%)	0,186	2,926	0,555	15,429
≥ 200 cél/ μ l, n(%)	94 (46,08%)	110 (53,92%)				

Tabla 27 Resultados variables clínico-analíticas según cuestionario SMAQ

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VVIH positivos

Índice de fragilidad del paciente VACS:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P
VACS, mediana (IQR)	12,00 [16,00]	8,00 [18,00]	0,002

Tabla 28 Resultados índice de fragilidad VACS según cuestionario SMAQ

Entre las variables clínicas evaluadas, basándonos en los datos de adherencia según el cuestionario de adherencia SMAQ, la única que influyó de forma significativa sobre la adherencia al TARGA fue el nivel de fragilidad según el índice VACS ($p < 0,05$).

D) Variables farmacológicas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
ITIAN						
No, n(%)	7 (70,00%)	3 (30,00%)	0,134	2,764	0,695	10,996
Si, n(%)	92 (45,77%)	109 (54,23%)				
ITINN						
No, n(%)	47 (56,63%)	36 (43,37%)	0,023	1,908	1,091	3,338
Si, n(%)	52 (40,62%)	76 (59,38%)				
IP						
No, n(%)	49 (39,84%)	74 (60,16%)	0,015	0,503	0,289	0,877
Si, n(%)	50 (56,82%)	38 (43,18%)				
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA						
No, n(%)	90 (45,45%)	108 (54,55%)	0,096	0,370	0,110	1,243
Si, n(%)	9 (69,23%)	4 (30,77%)				
INHIBIDORES DE LA ENTRADA						
No, n(%)	95 (45,89%)	112 (54,11%)	0,032	-	-	-
Si, n(%)	4 (100,00%)	0 (0,00%)				
COMPRESIDOS AL DÍA						
1, n(%)	38 (41,76%)	53 (58,24%)	0,001	-	-	-
2, n(%)	0 (0,00%)	8 (100,00%)				
3, n(%)	13 (38,24%)	21 (61,76%)				
≥ 4, n(%)	48 (61,54%)	30 (38,46%)				
TOMAS AL DÍA						
1 toma, n(%)	49 (39,84%)	74 (60,16%)	0,015	0,503	0,289	0,877
2 tomas, n(%)	50 (56,82%)	38 (43,18%)				
ARC index, mediana (IQR)	4,25 [1,75]	3,75 [1,00]	0,064	-	-	-

Tabla 29 Resultados variables farmacológicas según cuestionario SMAQ

Entre las variables farmacológicas evaluadas, basándonos en los datos de adherencia según el cuestionario de adherencia SMAQ, las que influyeron de forma significativa sobre la adherencia fueron:

- Regímenes de tratamiento que contenían ITINN (OR=1,908; IC95% 1,091-3,338; $p<0,05$).
- Regímenes de tratamiento que contenían IP (OR=0,503; IC95% 0,289-0,877; $p<0,05$).
- Regímenes de tratamiento que contenían inhibidores de la entrada ($p<0,05$).
- Número de comprimidos al día ($p<0,05$).
- Número de tomas al día (OR=0,503; IC95% 0,289-0,877; $p<0,05$).

La distribución de estas variables se muestra en los *Gráficos 6-10*:

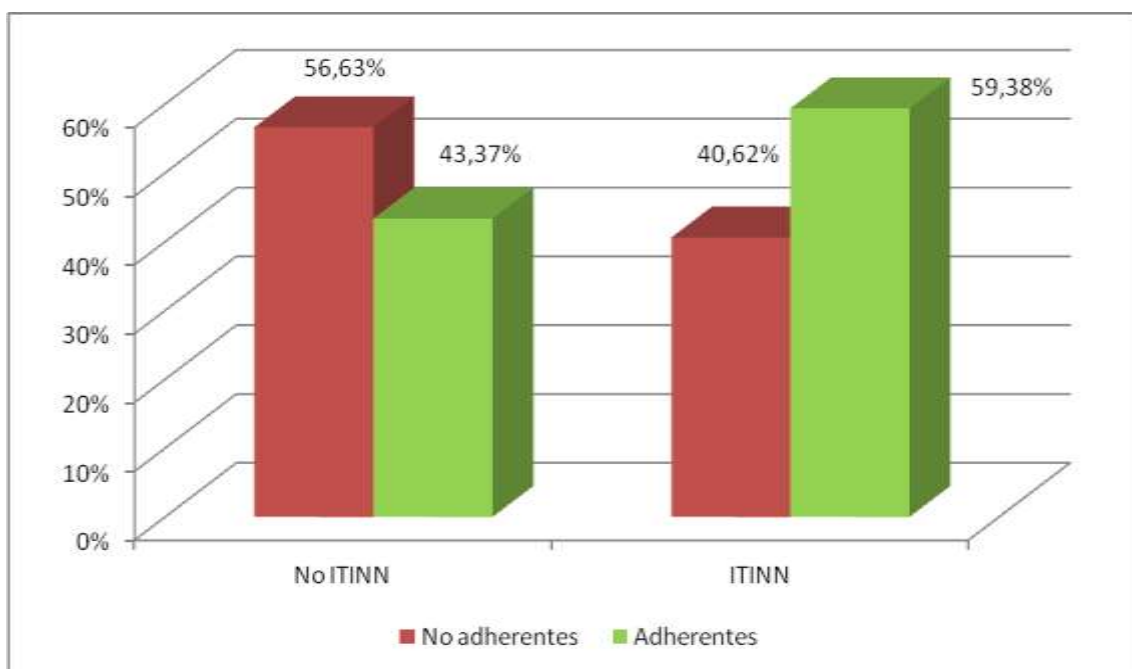


Gráfico 6 Distribución ITINN según cuestionario SMAQ

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

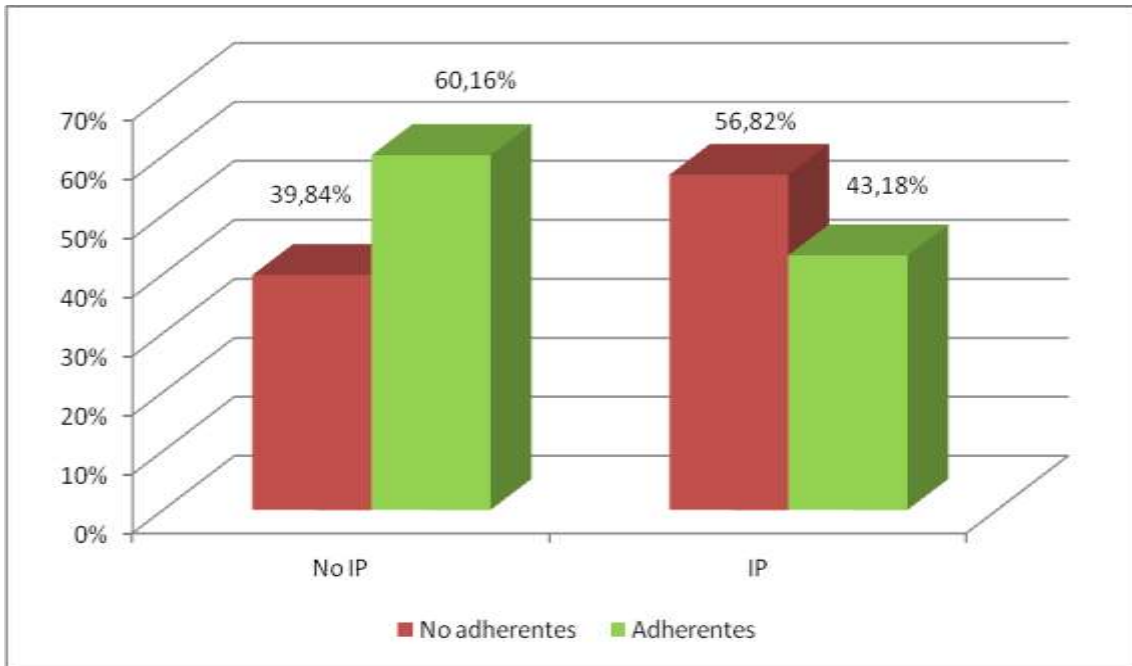


Gráfico 7 Distribución IPs según cuestionario SMAQ

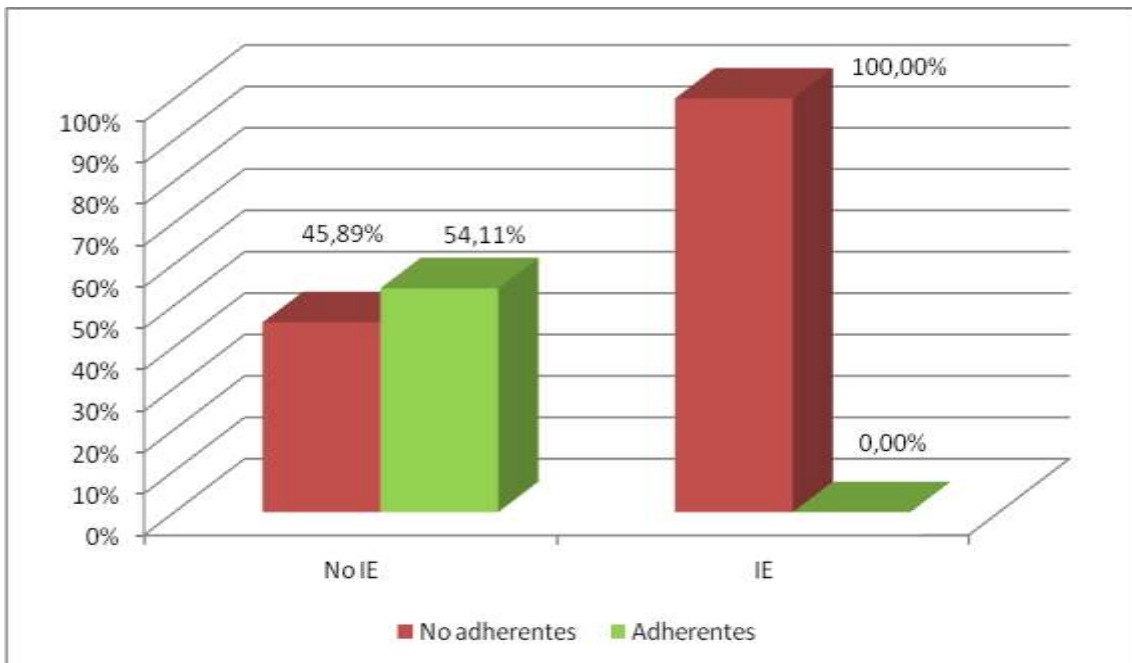


Gráfico 8 Distribución Inhibidores de la entrada según cuestionario SMAQ

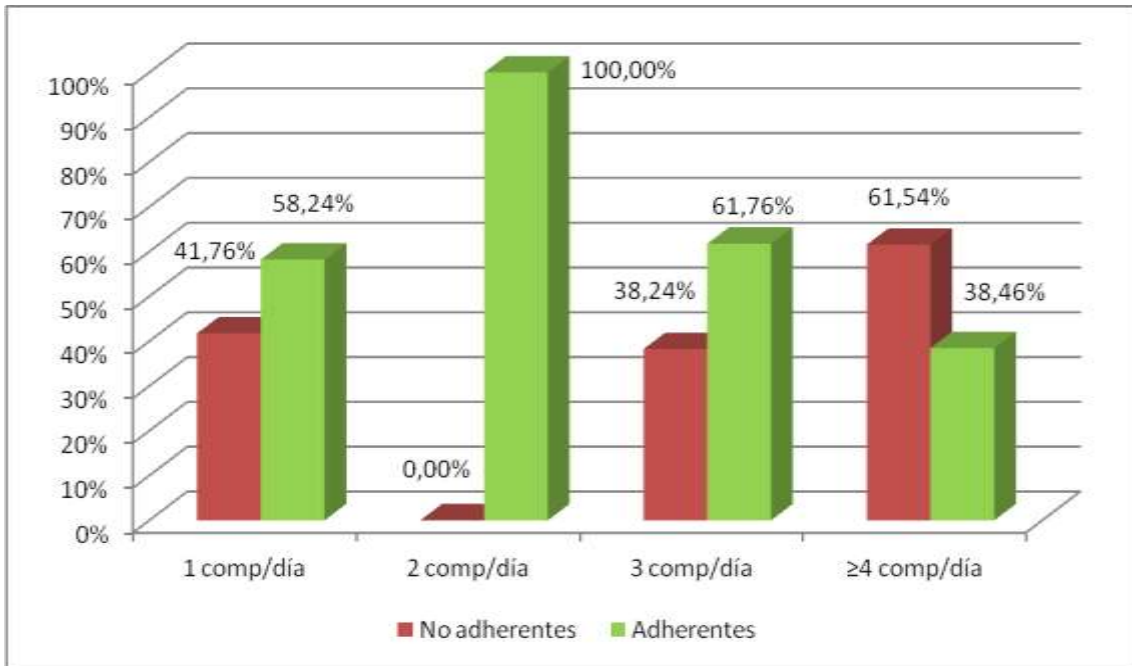


Gráfico 9 Distribución número de comprimidos diarios según cuestionario SMAQ

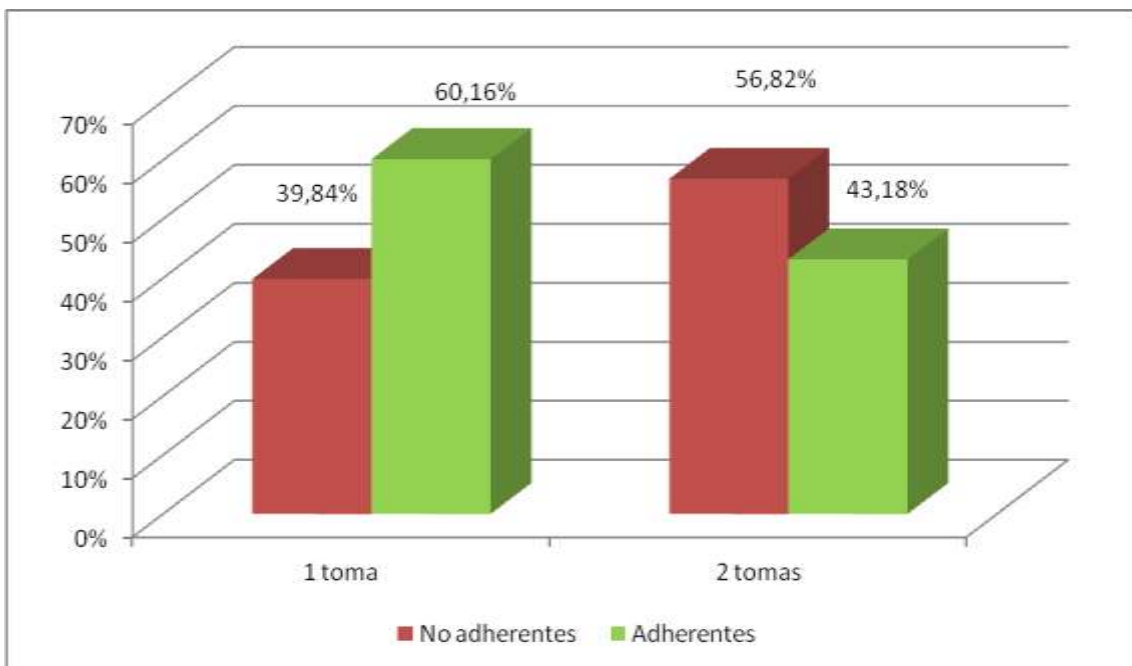


Gráfico 10 Distribución número de tomas diarias según cuestionario SMAQ

Asimismo, se observó una tendencia en la influencia a la adherencia al TARGA en regímenes que contenían Inint ($p=0,096$) y en el índice de complejidad ARC ($p=0,064$).

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

E) Percepción de efectos adversos:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
PERCEPCION DE EFECTOS ADVERSOS						
No, n(%)	66 (46,48%)	76 (53,52%)	0,854	0,947	0,533	1,685
Si, n(%)	33 (47,83%)	36 (52,17%)				
ELEVACIÓN DEL COLESTEROL						
No, n(%)	89 (45,41%)	107 (54,59%)	0,112	0,416	0,137	1,262
Si, n(%)	10 (66,67%)	5 (33,33%)				
CAMBIOS EN LA FIGURA						
No, n(%)	92 (47,42%)	102 (52,58%)	0,621	1,289	0,471	3,524
Si, n(%)	7 (41,18%)	10 (58,82%)				
TEMBLORES						
No, n(%)	97 (46,63%)	111 (53,37%)	0,490	0,437	0,039	4,893
Si, n(%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)				
FATIGA						
No, n(%)	96 (48,00%)	104 (52,00%)	0,180	2,462	0,635	9,548
Si, n(%)	3 (27,27%)	8 (72,73%)				
DIARREA						
No, n(%)	96 (47,29%)	107 (52,71%)	0,586	1,495	0,348	6,424
Si, n(%)	3 (37,50%)	5 (62,50%)				
NÁUSEAS						
No, n(%)	96 (47,76%)	105 (52,24%)	0,272	2,133	0,536	8,484
Si, n(%)	3 (30,00%)	7 (70,00%)				
DOLOR DE CABEZA						
No, n(%)	98 (47,57%)	108 (52,43%)	0,222	3,630	0,399	33,030
Si, n(%)	1 (20,00%)	4 (80,00%)				
ERUPCIONES						
No, n(%)	97 (47,32%)	108 (52,68%)	0,499	1,796	0,322	10,025
Si, n(%)	2 (33,33%)	4 (66,67%)				
HIPERSENSIBILIDAD						
No, n(%)	99 (46,92%)	112 (53,08%)	-	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)				
TRASTORNOS DEL SUEÑO						
No, n(%)	90 (45,69%)	107 (54,31%)	0,178	0,467	0,151	1,445
Si, n(%)	9 (64,29%)	5 (35,71%)				

Tabla 30 Resultados percepción de efectos adversos según cuestionario SMAQ

Entre los efectos adversos percibidos por los pacientes, basándonos en los datos de adherencia según el cuestionario de adherencia SMAQ, ninguno mostró una influencia significativa sobre la adherencia.

F) Motivos para la no adherencia:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
MOTIVOS						
No, n(%)	24 (22,43%)	83 (77,57%)	<0,001	0,112	0,060	0,209
Si, n(%)	75 (72,12%)	29 (27,88%)				
Nº DE MOTIVOS						
1, n(%)	68 (73,12%)	25 (26,88%)	0,507	1,554	0,419	5,767
≥2, n(%)	7 (63,64%)	4 (36,36%)				
OLVIDO						
No, n(%)	50 (34,48%)	95 (65,52%)	<0,001	0,183	0,095	0,350
Si, n(%)	49 (74,24%)	17 (25,76%)				
TRABAJO						
No, n(%)	95 (46,12%)	111 (53,88%)	0,134	0,214	0,024	1,947
Si, n(%)	4 (80,00%)	1 (20,00%)				
VIAJES						
No, n(%)	94 (46,31%)	109 (53,69%)	0,368	0,517	0,120	2,223
Si, n(%)	5 (62,50%)	3 (37,50%)				
ALCOHOL						
No, n(%)	94 (45,63%)	112 (54,37%)	0,016	-	-	-
Si, n(%)	5 (100,00%)	0 (0,00%)				
DEPRESIÓN						
No, n(%)	98 (46,67%)	112 (53,33%)	0,286	-	-	-
Si, n(%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)				
EFFECTOS ADVERSOS						
No, n(%)	92 (46,23%)	107 (53,77%)	0,415	0,614	0,189	2,001
Si, n(%)	7 (58,33%)	5 (41,67%)				
DISTANCIA AL HOSPITAL						
No, n(%)	97 (46,63%)	111 (53,37%)	0,490	0,437	0,039	4,893
Si, n(%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)				
SALIR DE FIESTA						
No, n(%)	97 (46,63%)	111 (53,37%)	0,490	0,437	0,039	0,490
Si, n(%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)				
COMPRIMIDOS						
No, n(%)	96 (46,38%)	111 (53,62%)	0,256	0,288	0,029	2,817
Si, n(%)	3 (75,00%)	1 (25,00%)				
FUERZA MAYOR						
No, n(%)	98 (46,89%)	111 (53,11%)	0,930	0,883	0,054	14,304
Si, n(%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)				

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
MALOS HÁBITOS						
No, n(%)	98 (46,67%)	112 (53,33%)	0,286	-	-	-
Si, n(%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)				
PROBLEMAS PERSONALES						
No, n(%)	98 (46,89%)	111 (53,11%)	0,930	0,883	0,054	14,304
Si, n(%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)				
HORARIOS						
No, n(%)	99 (47,37%)	110 (52,63%)	0,182	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	2 (100,00%)				
PEREZA						
No, n(%)	98 (46,67%)	112 (53,33%)	0,286	-	-	-
Si, n(%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)				
PRISIÓN						
No, n(%)	99 (47,14%)	111 (52,86%)	0,346	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)				

Tabla 31 Resultados motivos para la no adherencia según cuestionario SMAQ

Entre los motivos con los que los pacientes justificaban su falta de adherencia, basándonos en los datos de adherencia según el cuestionario de adherencia SMAQ, los motivos que influyeron de forma significativa sobre la adherencia al TARGA fueron:

- Tener motivos para la no adherencia (OR=0,112; IC95% 0,060-0,209; $p < 0,001$).
- Olvido (OR=0,183; IC95% 0,095-0,350; $p < 0,001$).
- Consumo de alcohol ($p < 0,05$).

La distribución de estas variables se muestra en los Gráficos 11-13:

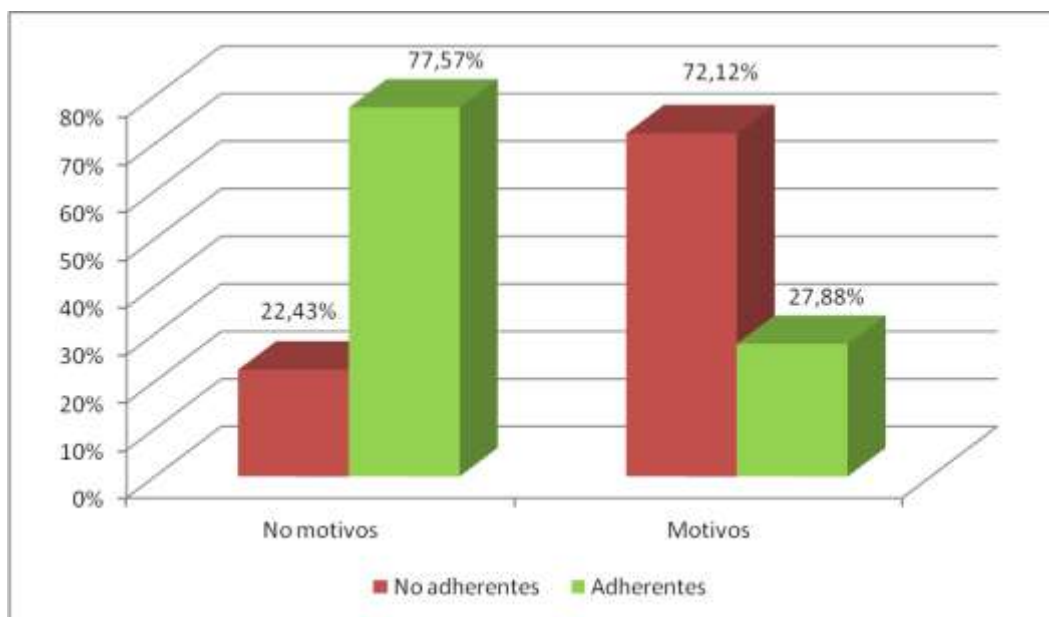


Gráfico 11 Distribución motivos para la no adherencia según cuestionario SMAQ

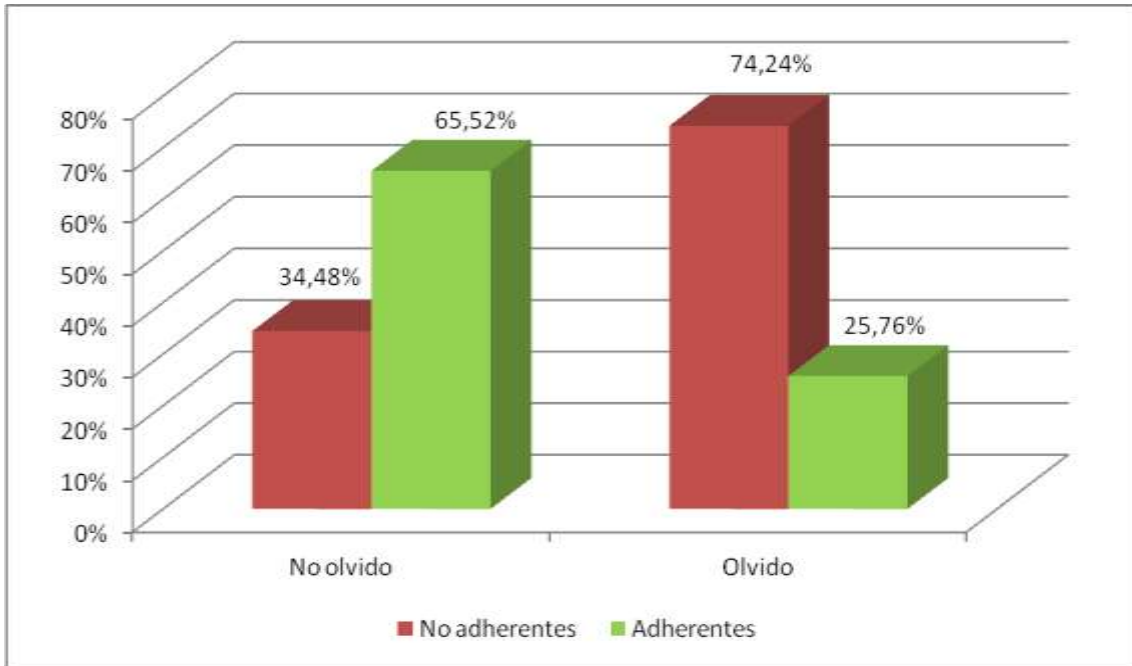


Gráfico 12 Distribución olvido según cuestionario SMAQ

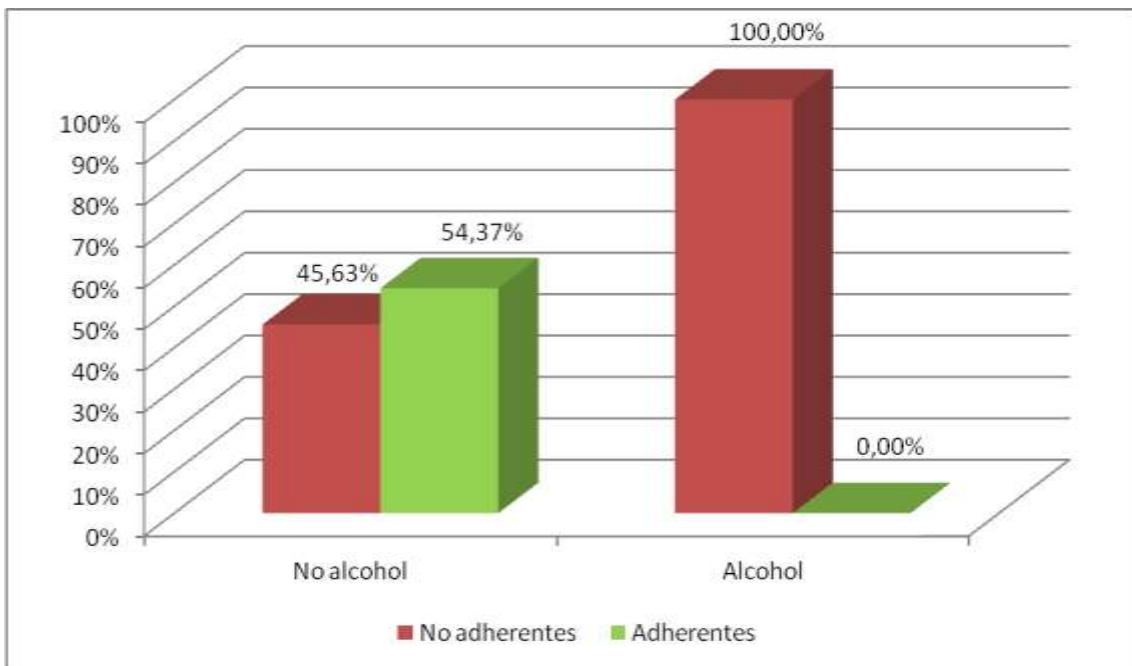


Gráfico 13 Distribución consumo de alcohol según cuestionario SMAQ

5.2. Análisis multivariante:

Tras realizar el análisis multivariante, se vio que las variables que influían sobre la adherencia al TARGA medida según el cuestionario de adherencia SMAQ:

VARIABLE	P	OR	IC (95%)	
			Inferior	Superior
ADHERENCIA HORARIOS	0,005	8,628	1,918	38,807
MOTIVOS	<0,001	0,093	0,047	0,187
VHC	0,002	0,293	0,133	0,644

Tabla 32 Factores significativos sobre la adherencia según cuestionario SMAQ

Modelo predictivo:

$$\text{Logit } p = \ln p/(1-p) = 0,548 - 0,407(\text{IP}) - 0,266(\text{N}^\circ \text{ COMPRIMIDOS}) + 0,545(\text{N}^\circ \text{ TOMAS}) + 2,208(\text{MOTIVOS}) + 0,322(\text{OLVIDO}) - 0,022(\text{EDAD}) - 0,137(\text{UDVP}) + 1,325(\text{VHC}) - 0,008(\text{VACS}) - 21,716(\text{IINTE}) - 2,076(\text{ESTUDIOS1}) - 0,799(\text{ESTUDIOS2}) - 0,917(\text{ESTUDIOS3})$$

Según la tabla de clasificación el presente modelo clasificó correctamente el 77,7% de los pacientes y la bondad del ajuste fue adecuada ($p=0,115$ para la prueba de Hosmer-Lemeshow).

Sin embargo la parte de la varianza de la variable dependiente explicada por el modelo fue moderada (r^2 de Cox y Snell=0,322 y r^2 de Nagelkerke=0,429)

6. Variables relacionadas con la adherencia medida según adherencia coincidente entre ambos métodos de medida:

6.1. Análisis univariante:

A) Variables sociodemográficas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
SEXO						
Mujer, n(%)	36 (67,92%)	17 (32,08%)	0,241	1,480	0,766	2,858
Hombre, n(%)	93 (58,86%)	65 (41,14%)				
EDAD, mediana (IQR)	47,00 [10,00]	45,00 [10,75]	0,214	-	-	-
NACIONALIDAD						
Española, n(%)	112 (60,87%)	72 (39,13%)	0,835	0,915	0,397	2,110
Otra, n(%)	17 (62,96%)	10 (37,04%)				
ESTUDIOS						
Sin estudios, n(%)	7 (70,00%)	3 (30,00%)	0,053	-	-	-
Primarios, n(%)	75 (64,66%)	41 (35,34%)				
Secundarios, n(%)	38 (63,33%)	22 (36,67%)				
Universitarios, n(%)	9 (36,00%)	16 (64,00%)				
TRABAJO						
No, n(%)	64 (64,0%)	36 (36,00%)	0,418	1,258	0,721	2,194
Si, n(%)	65 (58,60%)	46 (41,40%)				

Tabla 33 Resultados variables sociodemográficas según ambos métodos

Entre las variables sociodemográficas evaluadas, basándonos en los casos en los que ambos métodos clasificaban como adherentes a los pacientes, ninguna mostró una influencia significativa sobre la adherencia. Sin embargo, sí se observó una tendencia en el caso del nivel de estudios ($p=0,053$).

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

B) Variables epidemiológicas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
TRANSMISIÓN DESCONOCIDA						
No, n(%)	121 (62,05%)	74 (37,95%)	0,342	1,635	0,589	4,543
Si, n(%)	8 (50,00%)	8 (50,00%)				
TRANSMISIÓN UDVP						
No, n(%)	71 (55,91%)	56 (44,09%)	0,055	0,568	0,318	1,015
Si, n(%)	58 (69,05%)	26 (30,95%)				
TRANSMISIÓN HETEROSEXUAL						
No, n(%)	92 (61,33%)	58 (38,67%)	0,927	1,029	0,559	1,893
Si, n(%)	37 (60,66%)	24 (39,34%)				
TRANSMISIÓN HOMO/BISEXUAL						
No, n(%)	103 (63,98%)	58 (36,02%)	0,129	1,639	0,863	3,113
Si, n(%)	26 (52,00%)	24 (48,00%)				
CONSUMO DE TABACO						
No, n(%)	60 (58,82%)	42 (41,18%)	0,505	0,828	0,476	1,442
Si, n(%)	69 (63,30%)	40 (36,70%)				
CONSUMO DE ALCOHOL						
No, n(%)	91 (60,26%)	60 (39,74%)	0,680	0,878	0,473	1,629
Si, n(%)	38 (63,33%)	22 (36,67%)				
CONSUMO DE DROGAS						
No, n(%)	118 (59,60%)	80 (40,40%)	0,073	0,268	0,058	1,242
Si, n(%)	11 (84,62%)	2 (15,38%)				
VHB						
No, n(%)	128 (61,24%)	81 (38,76%)	0,745	1,580	0,097	25,619
Si, n(%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)				
VHC						
No, n(%)	88 (56,77%)	67 (43,23%)	0,031	0,481	0,246	0,940
Si, n(%)	41 (73,21%)	15 (26,79%)				
Tratamiento en años, mediana (IQR)	12,00 [14,00]	9,50 [11,00]	0,026	-	-	-

Tabla 34 Resultados variables epidemiológicas según ambos métodos

Entre las variables epidemiológicas evaluadas, basándonos en los casos en los que ambos métodos clasificaban como adherentes a los pacientes, las variables que influyeron de forma significativa sobre la adherencia fueron:

- VHC (OR=0,481; IC95% 0,246-0,940; $p<0,05$).
- Años en tratamiento antirretroviral ($p<0,05$).

La distribución del VHC se muestra en el *Gráfico 14*:

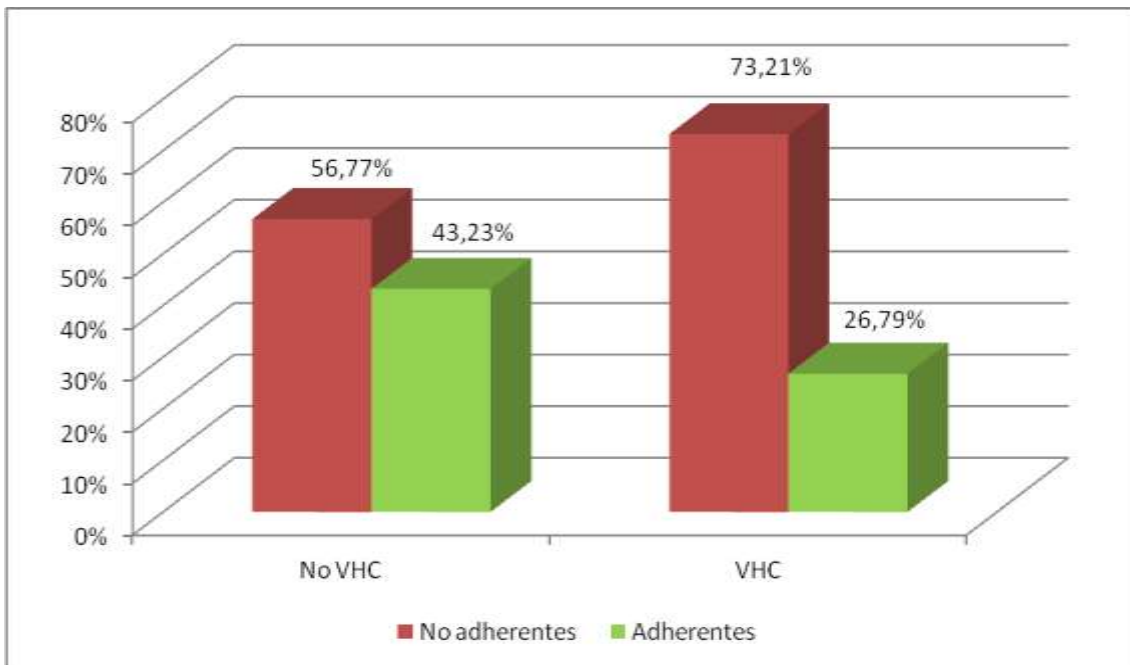


Gráfico 14 Distribución del VHC según la concordancia entre ambos métodos

Asimismo se observó una tendencia en la influencia sobre la adherencia al TARGA en los pacientes con transmisión por UDVP ($p=0,055$).

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VVI positivos

C) Variables clínicas:

Variables analíticas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
ÚLTIMA CV						
< 20, n(%)	112 (61,54%)	70 (38,46%)	0,765	1,129	0,509	2,506
≥ 20, n(%)	17 (58,62%)	12 (41,38%)				
ÚLTIMOS CD4						
< 200 cél/μl, n(%)	5 (71,43%)	2 (28,57%)	0,570	1,613	0,306	8,515
≥ 200 cél/μl, n(%)	124 (60,78%)	80 (39,22%)				

Tabla 35 Resultados variables clínico-analíticas según ambos métodos

Índice de fragilidad del paciente VACS:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P
VACS, mediana (IQR)	11,00 [13,00]	10,00 [23,00]	0,302

Tabla 36 Resultados índice de fragilidad VACS según ambos métodos

Entre las variables clínicas evaluadas, basándonos en los casos en los que ambos métodos clasificaban como adherentes a los pacientes, ninguna mostró una influencia significativa sobre la adherencia.

D) Variables farmacológicas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
ITIAN						
No, n(%)	7 (70,00%)	3 (30,00%)	0,556	1,511	0,379	6,017
Si, n(%)	122 (60,70%)	79 (39,30%)				
ITINN						
No, n(%)	55 (66,27%)	28 (33,73%)	0,219	1,433	0,807	2,546
Si, n(%)	74 (57,81%)	54 (42,19%)				
IP						
No, n(%)	71 (57,72%)	52 (42,28%)	0,229	0,706	0,400	1,246
Si, n(%)	58 (65,91%)	30 (34,09%)				
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA						
No, n(%)	120 (60,61%)	78 (39,39%)	0,537	0,684	0,204	2,297
Si, n(%)	9 (69,23%)	4 (30,77%)				
INHIBIDORES DE LA ENTRADA						
No, n(%)	125 (60,39%)	82 (39,61%)	0,107	-	-	-
Si, n(%)	4 (100,00%)	0 (0,00%)				
COMPRESIONADOS AL DÍA						
1, n(%)	53 (58,24%)	38 (41,76%)	0,100	-	-	-
2, n(%)	2 (25,00%)	6 (75,00%)				
3, n(%)	21 (61,76%)	13 (38,24%)				
≥ 4, n(%)	53 (67,95%)	25 (32,05%)				
TOMAS AL DÍA						
1 toma, n(%)	71 (57,72%)	52 (42,28%)	0,229	0,706	0,400	1,246
2 tomas, n(%)	58 (65,91%)	30 (34,09%)				
ARC index, mediana (IQR)	4,25 [1,25]	3,75 [1,31]	0,576	-	-	-

Tabla 37 Resultados variables farmacológicas según ambos métodos

Entre las variables farmacológicas evaluadas, basándonos en los casos en los que ambos métodos clasificaban como adherentes a los pacientes, ninguna influyó de forma significativa sobre la adherencia al TARGA.

E) Percepción de efectos adversos:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
PERCEPCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS						
No, n(%)	90 (63,38%)	52 (36,62%)	0,338	1,331	0,741	2,392
Si, n(%)	39 (56,52%)	30 (43,48%)				
ELEVACIÓN DEL COLESTEROL						
No, n(%)	117 (59,69%)	79 (40,31%)	0,120	0,370	0,101	1,354
Si, n(%)	12 (80,00%)	3 (20,00%)				
CAMBIOS EN LA FIGURA						
No, n(%)	119 (61,34%)	75 (38,66%)	0,838	1,111	0,405	3,044
Si, n(%)	10 (58,82%)	7 (41,18%)				
TEMBLORES						
No, n(%)	127 (61,06%)	81 (38,94%)	0,843	0,784	0,070	8,786
Si, n(%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)				
FATIGA						
No, n(%)	124 (62,00%)	76 (38,00%)	0,273	1,958	0,578	6,636
Si, n(%)	5 (45,45%)	6 (54,55%)				
DIARREA						
No, n(%)	125 (61,58%)	78 (38,42%)	0,510	1,603	0,390	6,593
Si, n(%)	4 (50,00%)	4 (50,00%)				
NÁUSEAS						
No, n(%)	122 (60,70%)	79 (39,30%)	0,556	0,662	0,166	2,636
Si, n(%)	7 (70,00%)	3 (30,00%)				
DOLOR DE CABEZA						
No, n(%)	127 (61,65%)	79 (38,35%)	0,326	2,411	0,394	14,751
Si, n(%)	2 (40,00%)	3 (60,00%)				
ERUPCIONES						
No, n(%)	127 (61,95%)	78 (38,05%)	0,156	3,256	0,583	18,197
Si, n(%)	2 (33,33%)	4 (66,67%)				
HIPERSENSIBILIDAD						
No, n(%)	129 (61,14%)	82 (38,86%)	-	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)				
TRASTORNOS DEL SUEÑO						
No, n(%)	119 (60,41%)	78 (39,59%)	0,414	0,610	0,185	2,014
Si, n(%)	10 (71,43%)	4 (28,57%)				

Tabla 38 Resultados percepción de efectos adversos según ambos métodos

Entre los efectos adversos percibidos por los pacientes, basándonos en los casos en los que ambos métodos clasificaban como adherentes a los pacientes, ninguno mostró una influencia significativa sobre la adherencia.

F) Motivos para la no adherencia:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
MOTIVOS						
No, n(%)	45 (42,06%)	62 (57,94%)	<0,001	0,173	0,093	0,321
Si, n(%)	84 (80,77%)	20 (19,23%)				
Nº DE MOTIVOS						
1, n(%)	75 (80,65%)	18 (19,35%)	0,926	0,926	0,184	4,661
≥2, n(%)	9 (81,82%)	2 (18,18%)				
OLVIDO						
No, n(%)	73 (50,34%)	72 (49,66%)	<0,001	0,181	0,086	0,382
Si, n(%)	56 (84,85%)	10 (15,15%)				
TRABAJO						
No, n(%)	125 (60,68%)	81 (39,32%)	0,381	0,386	0,042	3,514
Si, n(%)	4 (80,00%)	1 (20,00%)				
VIAJES						
No, n(%)	123 (60,59%)	80 (39,41%)	0,412	0,513	0,101	2,602
Si, n(%)	6 (75,00%)	2 (25,00%)				
ALCOHOL						
No, n(%)	124 (60,19%)	82 (39,81%)	0,071	-	-	-
Si, n(%)	5 (100,00%)	0 (0,00%)				
DEPRESIÓN						
No, n(%)	128 (60,95%)	82 (39,05%)	0,424	-	-	-
Si, n(%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)				
EFECTOS ADVERSOS						
No, n(%)	121 (60,80%)	78 (39,20%)	0,686	0,776	0,226	2,663
Si, n(%)	8 (66,67%)	4 (33,33%)				
DISTANCIA AL HOSPITAL						
No, n(%)	127 (61,06%)	81 (38,94%)	0,843	0,784	0,070	8,786
Si, n(%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)				
SALIR DE FIESTA						
No, n(%)	126 (60,58%)	82 (39,42%)	0,164	-	-	-
Si, n(%)	3 (100,00%)	0 (0,00%)				
COMPRIMIDOS						
No, n(%)	126 (60,87%)	81 (39,13%)	0,412	0,519	0,053	5,071
Si, n(%)	3 (75,00%)	1 (25,00%)				
FUERZA MAYOR						
No, n(%)	128 (61,24%)	81 (38,76%)	0,745	1,580	0,097	25,619
Si, n(%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)				

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
MALOS HÁBITOS						
No, n(%)	128 (60,95%)	82 (39,05%)	0,424	-	-	-
Si, n(%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)				
PROBLEMAS PERSONALES						
No, n(%)	128 (61,24%)	81 (38,76%)	0,745	1,580	0,097	25,619
Si, n(%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)				
HORARIOS						
No, n(%)	128 (61,24%)	81 (38,76%)	0,745	1,580	0,097	25,619
Si, n(%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)				
PEREZA						
No, n(%)	128 (60,95%)	82 (39,05%)	0,424	-	-	-
Si, n(%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)				
PRISIÓN						
No, n(%)	128 (60,95%)	82 (39,05%)	0,424	-	-	-
Si, n(%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)				

Tabla 39 Resultados motivos para la no adherencia según ambos métodos

Entre los motivos con los que los pacientes justificaban su falta de adherencia, basándonos en los casos en los que ambos métodos clasificaban como adherentes a los pacientes, los motivos que influyeron de forma significativa sobre la adherencia al TARGA fueron:

- Tener motivos para la no adherencia (OR=0,173; IC95% 0,093-0,321; $p < 0,001$).
- Olvido (OR=0,181; IC95% 0,086-0,382; $p < 0,001$).

La distribución de estas variables se muestra en los Gráficos 15 y 16:

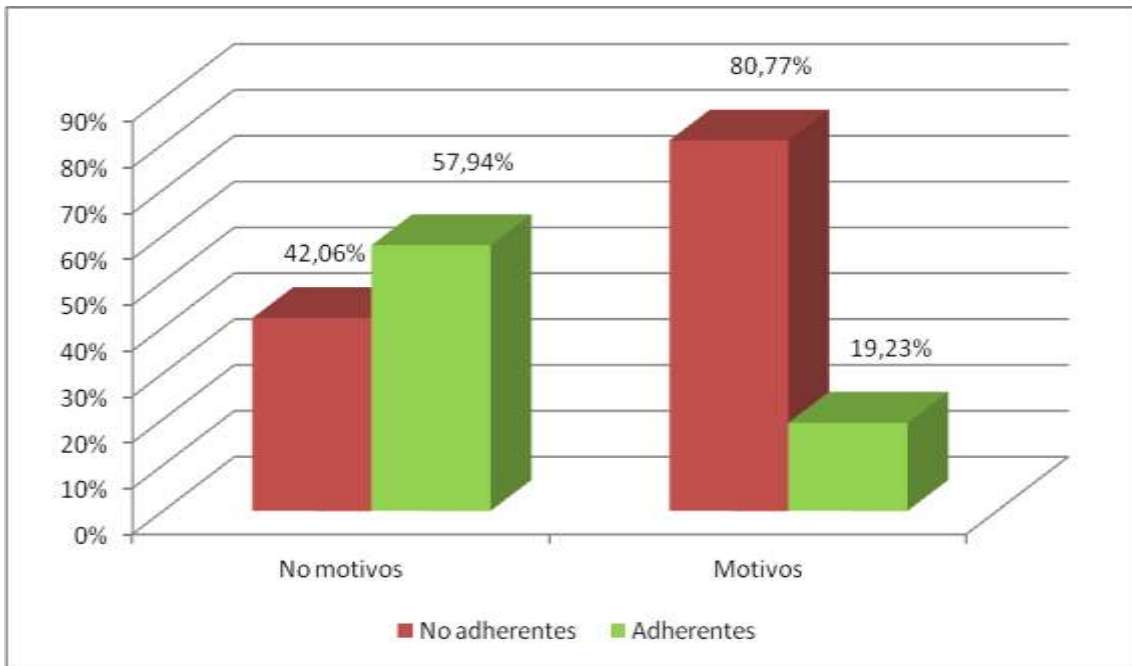


Gráfico 15 Distribución motivos para la no adherencia según concordancia entre ambos métodos

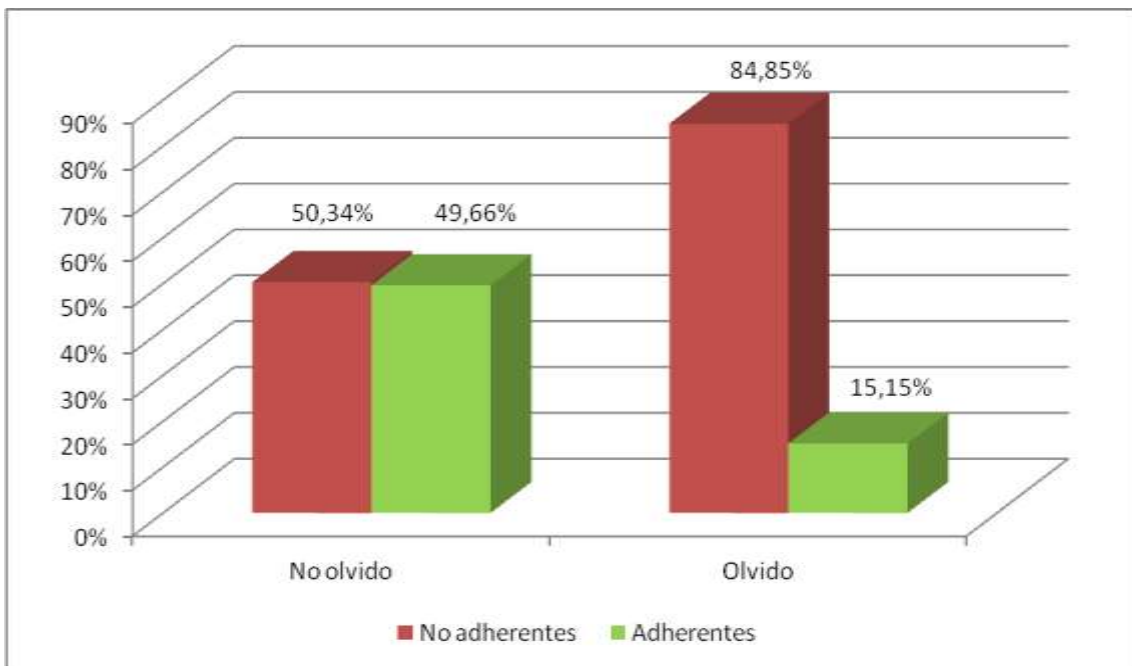


Gráfico 16 Distribución olvido según concordancia entre ambos métodos

6.2. Análisis multivariante:

Tras realizar el análisis multivariante, se vio que las variables que influían sobre la adherencia al TARGA medida según los casos en los que ambos métodos clasificaban como adherentes a los pacientes:

VARIABLE	P	OR	IC (95%)	
			Inferior	Superior
MOTIVOS	<0,001	0,170	0,090	0,320
VHC	0,041	0,467	0,225	0,968

Tabla 40 Factores significativos sobre la adherencia según ambos métodos

Modelo predictivo:

$$\text{Logit } p = \ln \frac{p}{1-p} = -2,329 + 0,646(\text{VHC}) - 0,013(\text{TIEMPO DE TRATAMIENTO}) + 0,084(\text{N}^\circ \text{ COMP}) + 1,298(\text{MOTIVOS}) + 0,755(\text{OLVIDO}) - 1,369(\text{ESTUDIOS1}) - 1,044(\text{ESTUDIOS2}) - 1,138(\text{ESTUDIOS3})$$

Según la tabla de clasificación el presente modelo clasificó correctamente el 77,1% de los pacientes y la bondad del ajuste fue adecuada ($p=0,372$ para la prueba de Hosmer-Lemeshow).

Sin embargo la parte de la varianza de la variable dependiente explicada por el modelo fue baja (r^2 de Cox y Snell=0,205 y r^2 de Nagelkerke=0,277)

7. Variables relacionadas con la adherencia al horario de toma de medicación:

7.1. Análisis univariante:

A) Variables sociodemográficas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
SEXO						
Mujer, n(%)	4 (7,55%)	49 (92,45%)	0,668	0,778	0,246	2,457
Hombre, n(%)	15 (9,49%)	143 (90,51%)				
EDAD, mediana (IQR)	47,00 (43,00 - 50,00)	46,00 (40,00 - 51,00)	0,633	-	-	-
NACIONALIDAD						
Española, n(%)	17 (9,24%)	167 (90,76%)	0,756	1,272	0,277	5,843
Otra, n(%)	2 (7,41%)	25 (92,59%)				
ESTUDIOS						
Sin estudios, n(%)	1 (10,00%)	9 (90,00%)	0,987	-	-	-
Primarios, n(%)	10 (8,62%)	106 (91,38%)				
Secundarios, n(%)	6 (10,00%)	54 (90,00%)				
Universitarios, n(%)	2 (8,00%)	23 (92,00%)				
TRABAJO						
No, n(%)	8 (8,00%)	92 (92,00%)	0,628	0,791	0,305	2,052
Si, n(%)	11 (9,90%)	100 (90,10%)				

Tabla 41 Resultados variables sociodemográficas sobre adherencia horarios

Entre las variables sociodemográficas evaluadas, ninguna mostró una influencia significativa sobre la adherencia a los horarios de toma de medicación.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

B) Variables epidemiológicas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
TRANSMISIÓN DESCONOCIDA						
No, n(%)	17 (8,72%)	178 (91,28%)	0,611	0,669	0,140	3,191
Si, n(%)	2 (12,50%)	14 (87,50%)				
TRANSMISIÓN UDVP						
No, n(%)	9 (7,09%)	118 (92,91%)	0,231	0,564	0,219	1,454
Si, n(%)	10 (11,90%)	74 (88,10%)				
TRANSMISIÓN HETEROSEXUAL						
No, n(%)	15 (10,00%)	135 (90,00%)	0,428	1,583	0,504	4,978
Si, n(%)	4 (6,56%)	57 (93,44%)				
TRANSMISIÓN HOMO/ BISEXUAL						
No, n(%)	16 (9,94%)	145 (90,06%)	0,395	1,729	0,482	6,194
Si, n(%)	3 (6,00%)	47 (94,00%)				
CONSUMO DE TABACO						
No, n(%)	9 (8,82%)	93 (91,18%)	0,929	0,958	0,373	2,462
Si, n(%)	10 (9,17%)	99 (90,83%)				
CONSUMO DE ALCOHOL						
No, n(%)	13 (8,61%)	138 (91,39%)	0,750	0,848	0,307	2,345
Si, n(%)	6 (10,00%)	54 (90,00%)				
CONSUMO DE DROGAS						
No, n(%)	18 (9,09%)	180 (90,91%)	0,864	1,200	0,147	9,768
Si, n(%)	1 (7,69%)	12 (92,31%)				
VHB						
No, n(%)	19 (9,09%)	190 (90,91%)	0,655	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	2 (100,00%)				
VHC						
No, n(%)	9 (5,81%)	146 (94,19%)	0,007	0,284	0,109	0,740
Si, n(%)	10 (17,86%)	46 (82,14%)				
Tratamiento en años, mediana (IQR)	14 (7-18)	11,5 (4-17)	0,754	-	-	-

Tabla 42 Resultados variables epidemiológicas sobre adherencia horarios

Entre las variables epidemiológicas evaluadas, la única que influyó de forma significativa sobre la adherencia a los horarios de toma de medicación fue la infección activa por VHC (OR=0,284; IC95% 0,109-0,740; $p<0,05$). La distribución del VHC se muestra en el *Gráfico 17*:

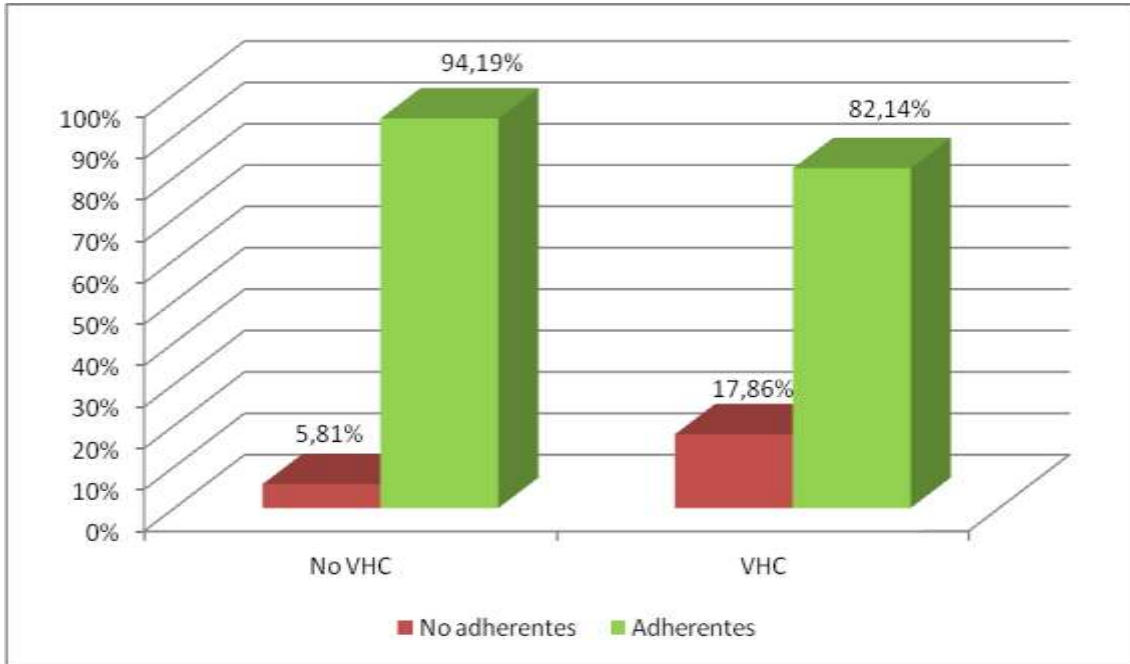


Gráfico 17 Distribución del VHC según adherencia horaria de toma de medicación

C) Variables clínicas:

Variables analíticas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
ÚLTIMA CV						
< 20, n(%)	17 (9,34%)	165 (90,66%)	0,669	1,391	0,304	6,363
≥ 20, n(%)	2 (6,90%)	27 (93,10%)				
ÚLTIMOS CD4						
< 200 cél/μl, n(%)	1 (14,29%)	6 (85,71%)	0,620	1,722	0,196	15,108
≥ 200 cél/μl, n(%)	18 (8,82%)	186 (91,18%)				

Tabla 43 Resultados variables clínico-analíticas sobre adherencia horaria

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VVIH positivos

Índice de fragilidad del paciente VACS:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P
VACS, mediana (IQR)	11 (5-21)	11 (5-21)	0,911

Tabla 44 Resultados índice de fragilidad VACS sobre adherencia horarios

Entre las variables clínicas evaluadas, ninguna mostró una influencia significativa sobre la adherencia a los horarios de toma de medicación.

D) Variables farmacológicas:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
ITIAN						
No, n(%)	3 (30,00%)	7 (70,00%)	0,017	4,955	1,167	21,035
Si, n(%)	16 (7,96%)	185 (92,04%)				
ITINN						
No, n(%)	6 (7,23%)	77 (92,77%)	0,468	0,689	0,251	1,892
Si, n(%)	13 (10,16%)	115 (89,84%)				
IP						
No, n(%)	10 (8,13%)	113 (91,87%)	0,600	0,777	0,302	1,999
Si, n(%)	9 (10,23%)	79 (89,77%)				
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA						
No, n(%)	15 (7,58%)	183 (92,42%)	0,005	0,184	0,051	0,670
Si, n(%)	4 (30,77%)	9 (69,23%)				
INHIBIDORES DE LA ENTRADA						
No, n(%)	19 (9,18%)	188 (90,82%)	0,525	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	4 (100,00%)				
COMPRIMIDOS AL DÍA						
1, n(%)	8 (8,79%)	83 (91,21%)	0,295	-	-	-
2, n(%)	0 (0,00%)	8 (100,00%)				
3, n(%)	1 (2,94%)	33 (97,06%)				
≥4, n(%)	10 (12,82%)	68 (87,18%)				
TOMAS AL DÍA						
1 toma n(%)	9 (7,32%)	114 (92,68%)	0,311	0,616	0,239	1,585
2 tomas, n(%)	10 (11,36%)	78 (88,64%)				
ARC index, mediana (IQR)	4,25 (3,25-5,75)	3,875 (3,25-4,5)	0,432	-	-	-

Tabla 45 Resultados variables farmacológicas sobre adherencia horarios

Entre las variables farmacológicas evaluadas, las que influyeron de forma significativa sobre la adherencia al horario de toma de medicación fueron:

- Regímenes de tratamiento que contenían ITIAN (OR=4,955; IC95% 1,167-21,035; $p<0,05$).
- Regímenes de tratamiento que contenían inhibidores de la integrasa (OR=0,184; IC95% 0,051-0,670; $p<0,05$).

La distribución de estas variables se muestra en los *Gráficos 18 y 19*:

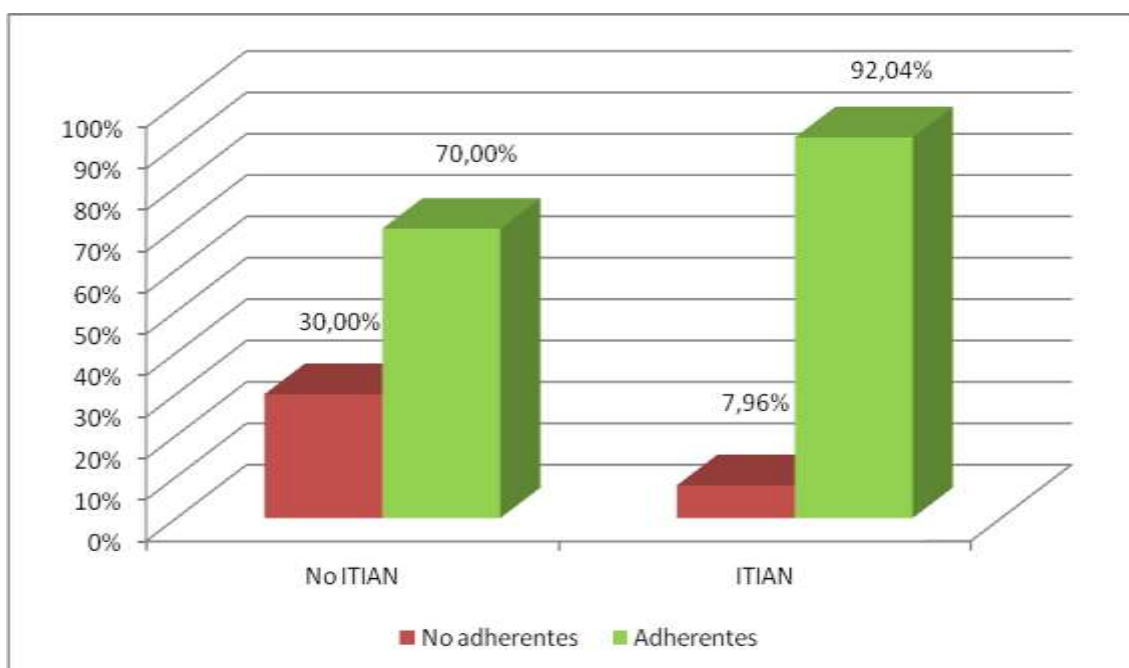


Gráfico 18 Distribución de ITIAN según adherencia horaria de toma de medicación

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

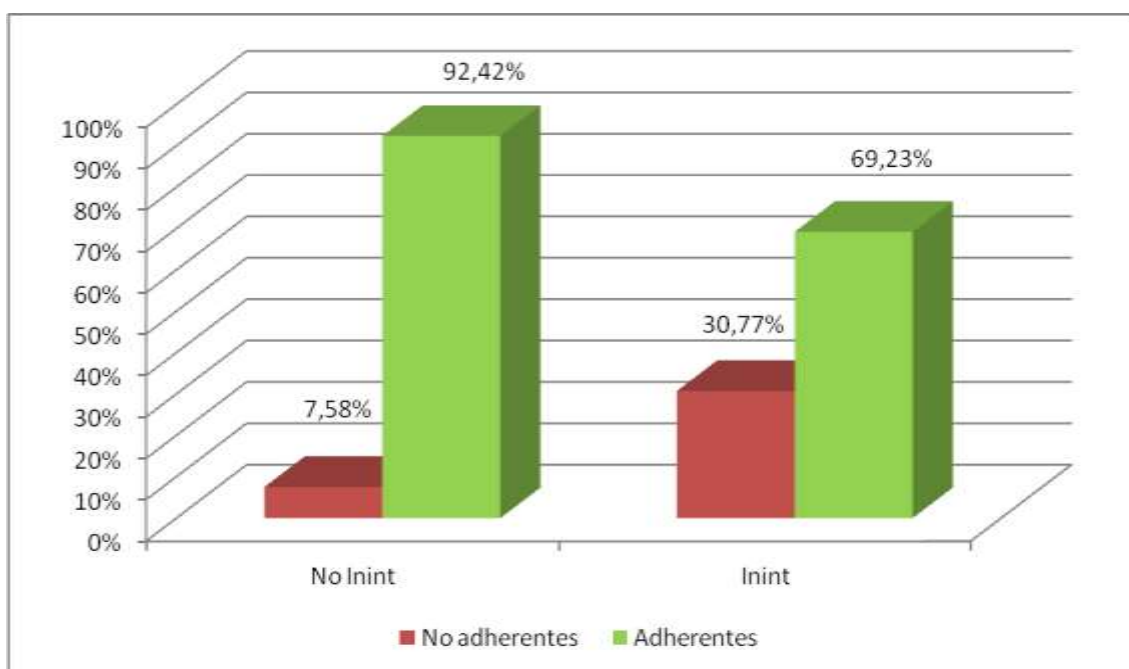


Gráfico 19 Distribución de Inint según adherencia horaria de toma de medicación

E) Percepción de efectos adversos:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	P	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
PERCEPCION DE EFECTOS ADVERSOS						
No, n(%)	8 (5,63%)	134 (94,37%)	0,014	0,315	0,120	0,823
Si, n(%)	11 (15,94%)	58 (84,06%)				
ELEVACIÓN DEL COLESTEROL						
No, n(%)	17 (8,67%)	179 (91,33%)	0,543	0,617	0,128	2,966
Si, n(%)	2 (13,33%)	13 (86,67%)				
CAMBIOS EN LA FIGURA						
No, n(%)	16 (8,25%)	178 (91,75%)	0,194	0,419	0,109	1,615
Si, n(%)	3 (17,65%)	14 (82,35%)				
TEMBLORES						
No, n(%)	18 (8,65%)	190 (91,35%)	0,138	0,189	0,016	2,193
Si, n(%)	1 (33,33%)	2 (66,67%)				
FATIGA						
No, n(%)	18 (9,00%)	182 (91,00%)	0,992	0,989	0,120	8,173
Si, n(%)	1 (9,09%)	10 (90,91%)				
DIARREA						
No, n(%)	18 (8,87%)	185 (91,13%)	0,725	0,681	0,079	5,850
Si, n(%)	1 (12,50%)	7 (87,50%)				
NÁUSEAS						
No, n(%)	18 (8,96%)	183 (91,04%)	0,910	0,885	0,106	7,390
Si, n(%)	1 (10,00%)	9 (90,00%)				
DOLOR DE CABEZA						
No, n(%)	17 (8,25%)	189 (91,75%)	0,014	0,135	0,021	0,864
Si, n(%)	2 (40,00%)	3 (60,00%)				
ERUPCIONES						
No, n(%)	17 (8,29%)	188 (91,71%)	0,035	0,181	0,031	1,060
Si, n(%)	2 (33,33%)	4 (66,67%)				
HIPERSENSIBILIDAD						
No, n(%)	19 (9,00%)	192 (91,00%)	-	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)				
TRASTORNOS DEL SUEÑO						
No, n(%)	16 (8,12%)	181 (91,88%)	0,324	0,082	1,282	0,324
Si, n(%)	3 (21,43%)	11 (78,57%)				

Tabla 46 Resultados percepción de efectos adversos sobre adherencia horarios

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

Entre los efectos adversos percibidos por los propios pacientes, los motivos que influyeron de forma significativa sobre la adherencia al horario de toma de medicación fueron:

- Percepción de efectos adversos (OR=0,315; IC95% 0,120-0,823; $p < 0,05$).
- Dolor de cabeza (OR=0,135; IC95% 0,021-0,864; $p < 0,05$).
- Erupciones cutáneas (OR=0,181; IC95% 0,031-1,060; $p < 0,05$).

La distribución de estas variables se muestra en los Gráficos 20-22:

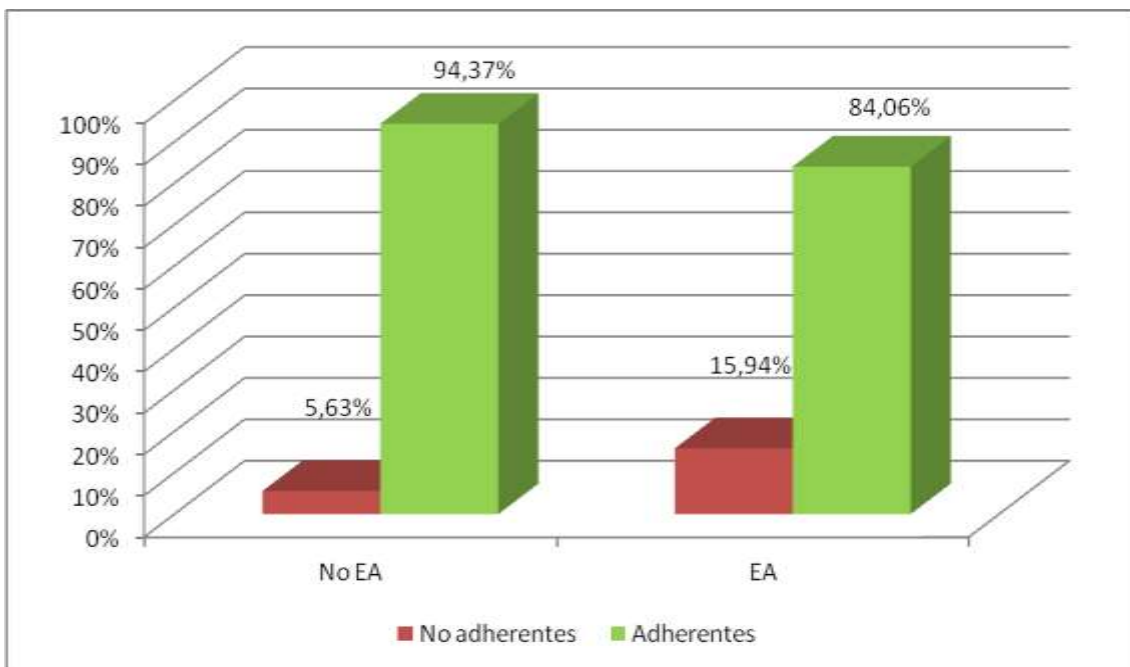


Gráfico 20 Distribución de Percepción EA según adherencia horarios de toma de medicación

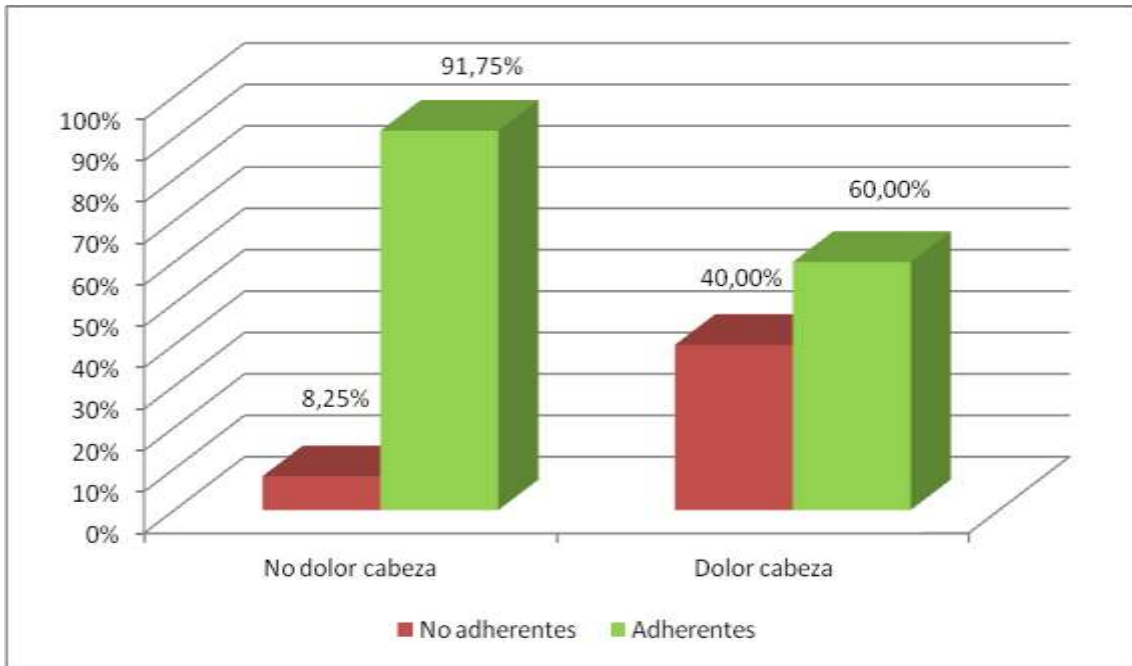


Gráfico 21 Distribución de dolor de cabeza según adherencia horarios de toma de medicación

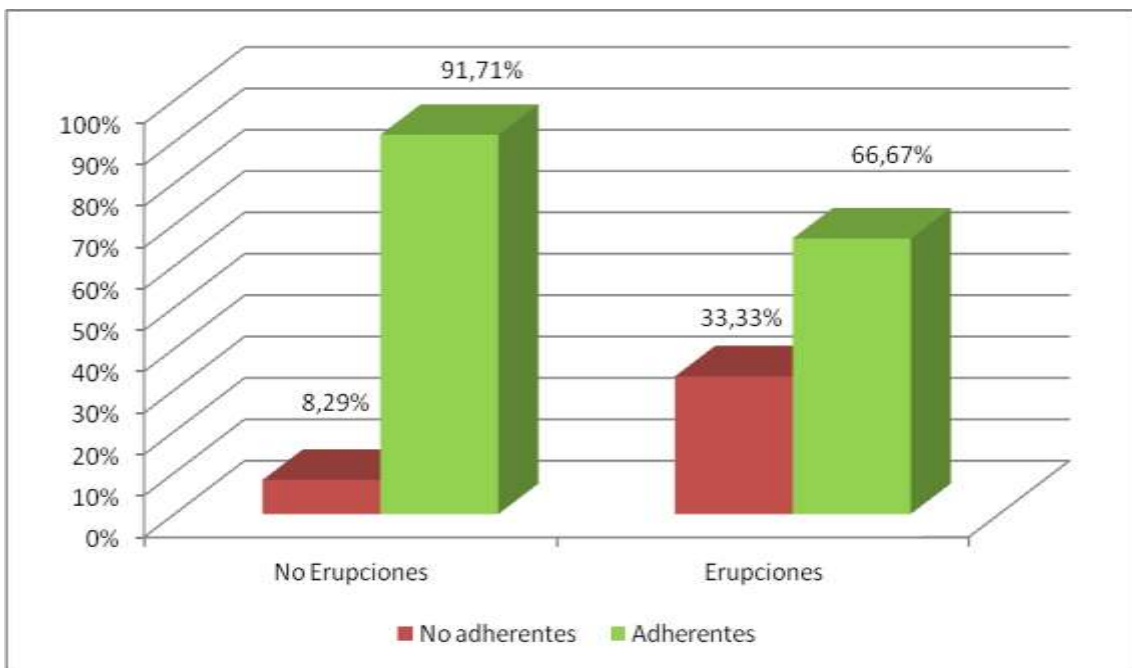


Gráfico 22 Distribución de erupciones cutáneas según adherencia horarios de toma de medicación

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

F) Motivos para la no adherencia:

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
MOTIVOS						
No, n(%)	7 (6,54%)	100 (93,46%)	0,205	0,537	0,203	1,422
Si, n(%)	12 (11,54%)	92 (88,46%)				
Nº DE MOTIVOS						
1, n(%)	9 (9,68%)	84 (90,32%)	0,084	0,286	0,064	1,273
≥2, n(%)	3 (27,27%)	8 (72,73%)				
OLVIDO						
No, n(%)	13 (8,97%)	132 (91,03%)	0,976	0,985	0,357	2,716
Si, n(%)	6 (9,09%)	60 (90,91%)				
TRABAJO						
No, n(%)	18 (8,74%)	188 (91,26%)	0,385	0,383	0,041	3,612
Si, n(%)	1 (20,00%)	4 (80,00%)				
VIAJES						
No, n(%)	18 (8,87%)	185 (91,13%)	0,725	0,681	0,079	5,850
Si, n(%)	1 (12,50%)	7 (87,50%)				
ALCOHOL						
No, n(%)	17 (8,25%)	189 (91,75%)	0,014	0,135	0,021	0,864
Si, n(%)	2 (40,00%)	3 (60,00%)				
DEPRESIÓN						
No, n(%)	19 (9,05%)	191 (90,95%)	0,753	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)				
EFFECTOS ADVERSOS						
No, n(%)	19 (9,55%)	180 (90,45%)	0,262	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	12 (100,00%)				
DISTANCIA AL HOSPITAL						
No, n(%)	19 (9,13%)	189 (90,87%)	0,583	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	3 (100,00%)				
SALIR DE FIESTA						
No, n(%)	18 (8,65%)	190 (91,35%)	0,138	0,189	0,016	2,193
Si, n(%)	1 (33,33%)	2 (66,67%)				
COMPRIMIDOS						
No, n(%)	16 (7,73%)	191 (92,27%)	<0,001	0,028	0,003	0,284
Si, n(%)	3 (75,00%)	1 (25,00%)				
FUERZA MAYOR						
No, n(%)	19 (9,09%)	190 (90,91%)	0,655	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	2 (100,00%)				
MALOS HÁBITOS						
No, n(%)	19 (9,05%)	191 (90,95%)	0,753	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)				

VARIABLE	No adherentes	Adherentes	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
PROBLEMAS PERSONALES						
No, n(%)	18 (8,61%)	191 (91,39%)	0,042	0,094	0,006	1,571
Si, n(%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)				
HORARIOS						
No, n(%)	19 (9,09%)	190 (90,91%)	0,655	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	2 (100,00%)				
PEREZA						
No, n(%)	19 (9,05%)	191 (90,95%)	0,753	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)				
PRISIÓN						
No, n(%)	19 (9,05%)	191 (90,95%)	0,753	-	-	-
Si, n(%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)				

Tabla 47 Resultados motivos para la no adherencia sobre adherencia horarios

Entre los motivos con los que los pacientes justificaban su falta de adherencia, los motivos que influyeron de forma significativa sobre la adherencia al horario de toma de medicación fueron:

- Consumo de alcohol (OR=0,135; IC95% 0,021-0,864; $p < 0,05$).
- Número de comprimidos (OR=0,028; IC95% 0,003-0,284; $p < 0,001$).
- Problemas personales (OR=0,094; IC95% 0,006-1,571; $p < 0,05$).

La distribución de estas variables se muestra en los *Gráficos 23-25*:

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

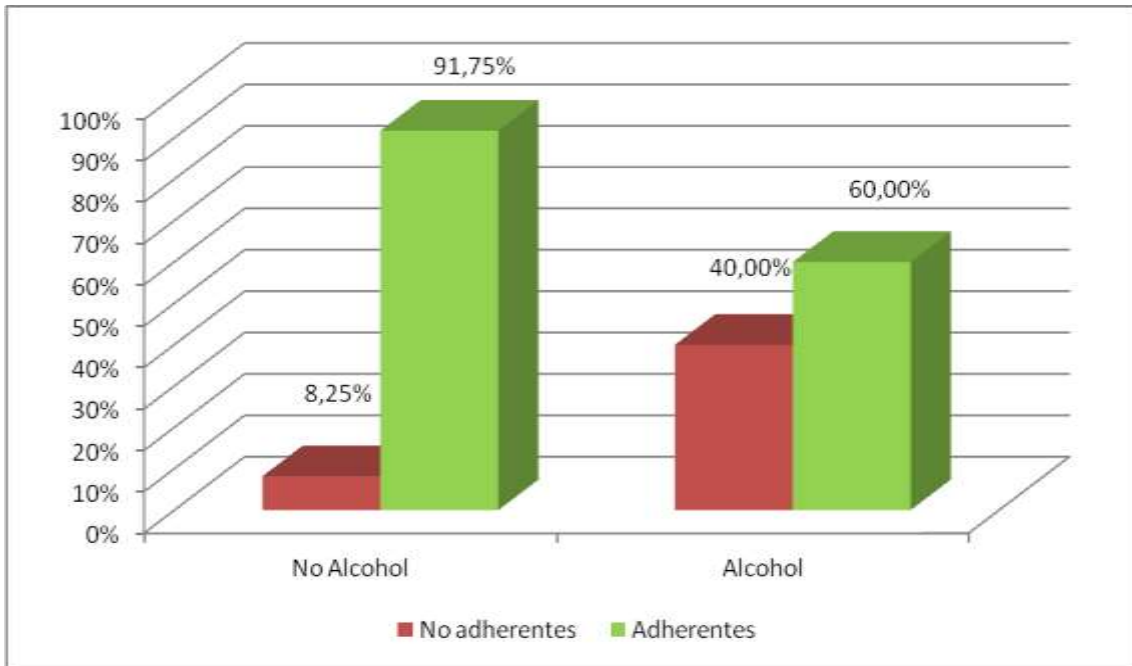


Gráfico 23 Distribución de consumo de alcohol según adherencia horaria de toma de medicación

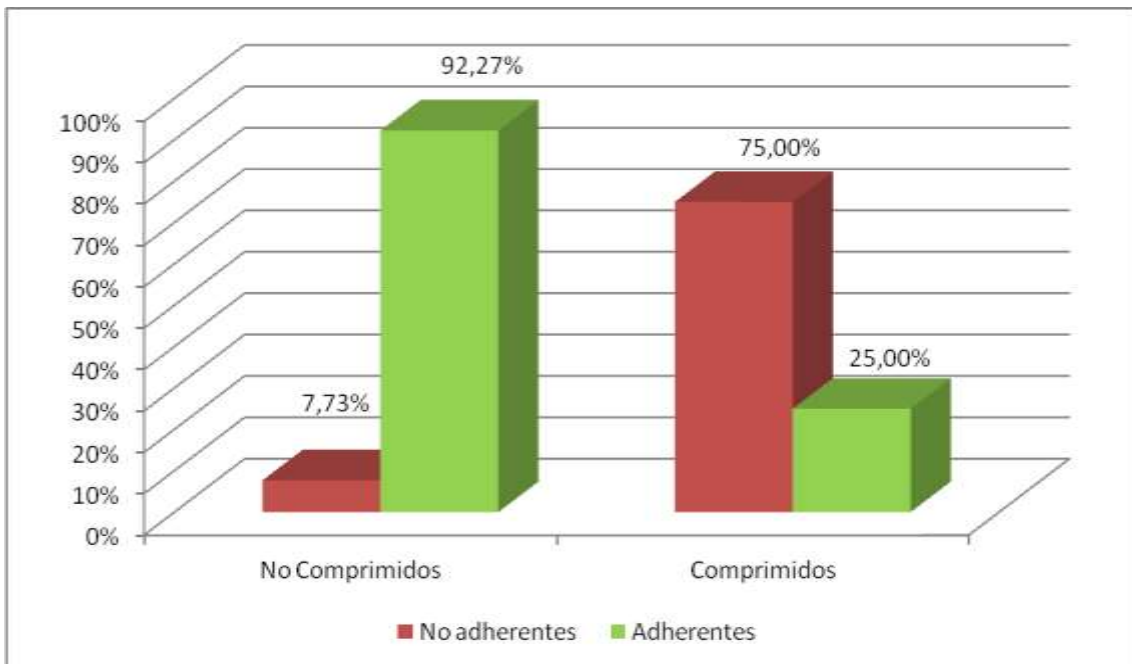


Gráfico 24 Distribución Comprimidos según adherencia horaria de toma de medicación

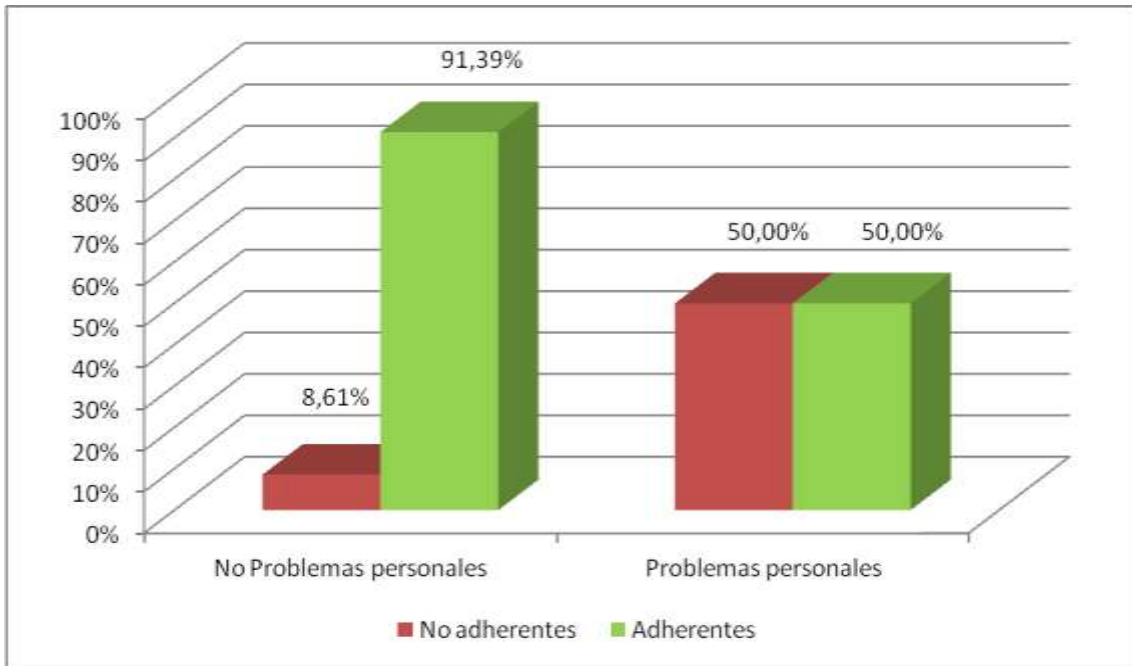


Gráfico 25 Distribución de problemas personales según adherencia horarios de toma de medicación

G) Adherencia a horarios de toma de medicación en función de la adherencia al TAR:

VARIABLE	No adherencia horaria	Adherencia horaria	p	OR	IC (95%)	
					Inferior	Superior
ADHERENCIA DISPENSACIÓN						
No, n(%)	6 (8,33%)	66 (91,67%)	0,806	0,881	0,320	2,424
Si, n(%)	13 (9,35%)	126 (90,65%)				
ADHERENCIA SMAQ						
No, n(%)	16 (16,16%)	83 (83,84%)	0,001	7,004	1,975	24,834
Si, n(%)	3 (2,68%)	109 (97,32%)				
ADHERENCIA AMBOS						
No, n(%)	16 (12,40%)	113 (87,60%)	0,031	3,729	1,051	13,226
Si, n(%)	3 (3,66%)	79 (96,34%)				

Tabla 48 Resultados adherencia horarios vs adherencia al TARGA

Evaluando la adherencia a los horarios de toma de medicación en comparación con la adherencia según los diferentes métodos, se obtiene que los pacientes que son adherentes al TARGA según el cuestionario SMAQ o según los casos en los que concuerdan ambos métodos, tienen un riesgo significativamente menor ($p < 0,001$ y $p < 0,05$ respectivamente) de no ser adherentes a los horarios de toma de medicación.

La distribución de las adherencias se muestra en los Gráficos 26 y 27:

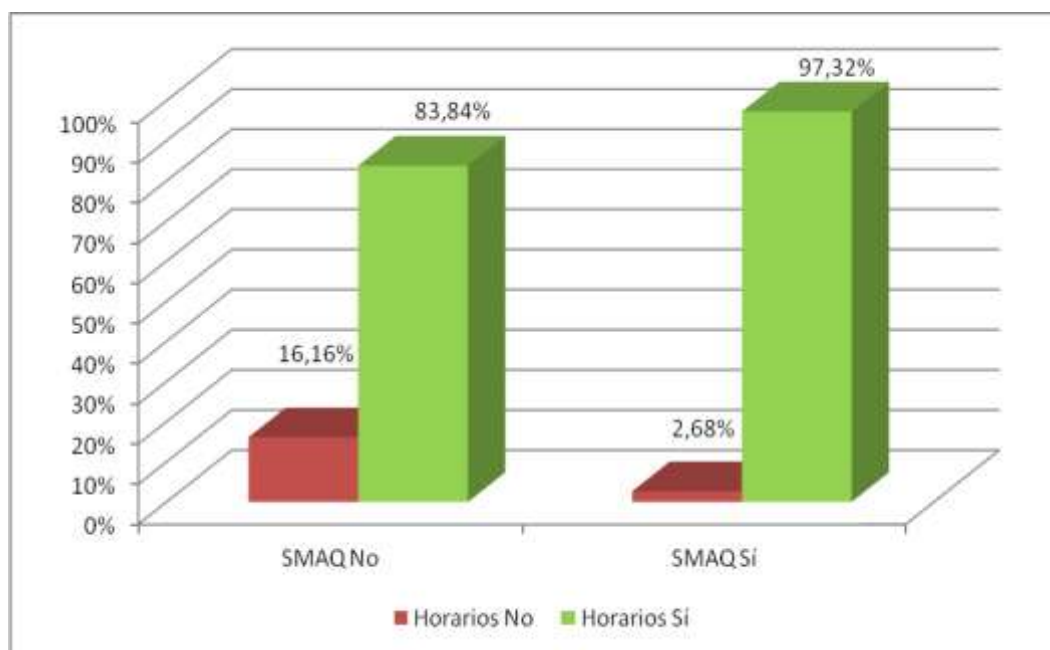


Gráfico 26 Adherencia SMAQ vs Adherencia horarios de toma de medicación

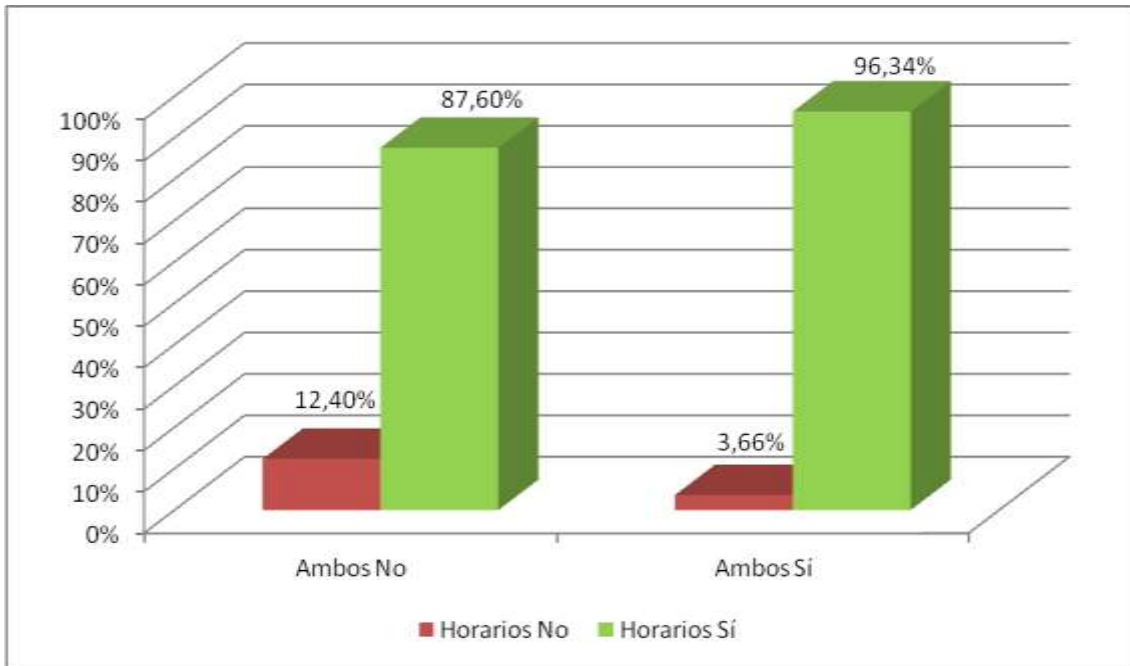


Gráfico 27 Adherencia ambos vs Adherencia horarios de toma de medicación

7.2. Análisis multivariante:

Tras realizar el análisis multivariante, se vio que las variables que influían sobre la adherencia a los horarios de toma de medicación fueron:

VARIABLE	P	OR	IC (95%)	
			Inferior	Superior
ADHERENCIA SMAQ	0,004	10,986	2,188	55,156
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA	0,013	0,165	0,040	0,689
COMPRESIDOS	0,004	0,011	0,001	0,237
DOLOR DE CABEZA	0,001	0,022	0,002	0,229

Tabla 49 Factores significativos sobre la adherencia horarios

Modelo predictivo:

Logit $p = \ln p/(1-p) = -9,139 + 1,600(\text{VHC}) + 0,898(\text{PERCEPCIÓN RAM}) + 2,758(\text{CEFALEA}) - 1,659(\text{ERUPCIÓN}) - 0,088(\text{MOTIVOS}) + 1,4298(\text{ALCOHOL}) + 1,032(\text{PROBLEMAS PERSONALES}) + 4,844(\text{MOTIVO NÚMERO DE COMPRIMIDOS})$

Según la tabla de clasificación el presente modelo clasificó correctamente el 93,4% de los pacientes y la bondad del ajuste fue adecuada ($p=0,925$ para la prueba de Hosmer-Lemeshow).

Sin embargo la parte de la varianza de la variable dependiente explicada por el modelo fue baja (r^2 de Cox y Snell=0,157 y r^2 de Nagelkerke=0,346)

8. Resumen de variables significativas:

8.1. Análisis univariante:

Tipo de adherencia	Variable	Dispensación	SMAQ	Ambos
Adherencia a la toma de medicación	Edad	X	Riesgo	X
	Estudios	X	Protector	X
	Transmisión UDVP	X	Riesgo	X
	ITINN	X	Protector	X
	IP	X	Riesgo	X
	INE	X	Riesgo	X
	Nº comprimidos	X	Riesgo	X
	Nº tomas	X	Riesgo	X
	Percepción EA	Protector	X	X
	Motivos	Riesgo	Riesgo	Riesgo
	Olvido	X	Riesgo	Riesgo
	Alcohol	X	Riesgo	X
	VHC	X	Riesgo	Riesgo
	Años en tratamiento	Riesgo	X	Riesgo
	VACS index	X	Riesgo	X

Tabla 50 Resumen factores significativos sobre la adherencia al TARGA

Tipo de adherencia	Variable	Influencia
Adherencia horario de toma de medicación	VHC	Riesgo
	Consumo alcohol	Riesgo
	ITIAN	Protector
	Inhibidor integrasa	Riesgo
	Nº Comprimidos	Riesgo
	Percepción EA	Riesgo
	Dolor cabeza	Riesgo
	Erupciones	Riesgo
	Problemas personales	Riesgo

Tabla 51 Resumen factores significativos sobre la adherencia a horarios

8.2. Análisis multivariante:

Tipo de adherencia	Variable	Dispensación	SMAQ	Ambos
Adherencia a la toma de medicación	VHC	X	Riesgo	Riesgo
	Percepción EA	Protector	X	X
	Motivos	Riesgo	Riesgo	Riesgo
	Adherencia horarios	X	Protector	X

Tabla 52 Resumen factores significativos sobre la adherencia al TARGA

Tipo de adherencia	Variable	Influencia
Adherencia horario de toma de medicación	Inhibidores integrasa	Riesgo
	Nº comprimidos	Riesgo
	Dolor cabeza	Riesgo
	Adherencia SMAQ	Protector

Tabla 53 Resumen factores significativos sobre la adherencia a horarios

IX. DISCUSIÓN

Este estudio pretende caracterizar la población VIH positiva española en relación a la adherencia a la farmacoterapia y las variables relacionadas con el incumplimiento con el objetivo de determinar sobre qué subgrupos deben focalizarse las líneas de actuación para la mejora en la atención farmacéutica a esta población en el futuro.

Los esquemas de TAR proporcionan actualmente una alta efectividad y seguridad, así como una gran comodidad a la hora de la toma de medicación, tanto en los que se refiere a pautas posológicas, como en el número de comprimidos. Sin embargo, dado que la infección por el VIH se ha convertido una enfermedad de carácter crónico, son muchos los pacientes que siguen en tratamiento desde hace más de 20 años, lo cual supone una mayor complejidad en los regímenes terapéuticos que, además, en muchas ocasiones va acompañada de mayores toxicidades y de pautas posológicas menos cómodas, que dificultan ser adherente al TAR. Son muchos los factores que pueden influir sobre la adherencia al TAR y, en ocasiones, estos no son adecuadamente tenidos en cuenta a la hora de dar apoyo al paciente desde los servicios médicos y de farmacia, lo cual puede condicionar de forma directa los resultados clínicos que derivan del tratamiento. Es por ello que el presente estudio busca acercarse a la realidad de los factores y problemas de los pacientes a la hora de ser o no adherentes a su tratamiento e intentar desarrollar un modelo que favorezca su identificación temprana para optimizar el uso de recursos en aquellos pacientes con menores tasas de adherencia.

La muestra del estudio aseguró que el perfil de los participantes fuera representativo del paciente infectado por el VIH con TAR en España: edad superior a los 30 años, mayoría de varones, la composición más común del TARGA era la formada por 2 ITIAN + 1 ITINN o 2 ITIAN + 1 IP/r, esquemas posológicos balanceados, con predominio ligero de los grupos con pautas con 1 comprimido/día o más de 4 comprimidos/día y con buen control virológico e inmunológico en la mayoría de los casos (213).

En el presente estudio, cerca del 85,31% de los pacientes presentan CV indetectable, y un 96,68% linfocitos CD4 > 200 céls/ μ l. En comparación con la revisión de pacientes referenciada anteriormente, el dato de pacientes con carga viral indetectable fue muy similar, con el matiz de que nuestro punto de corte para la carga viral indetectable fue de <20 copias/ml y en la revisión fue de <200 copias/ml. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que en los pacientes españoles se ha observado una tendencia a la mejora de los resultados clínicos con el paso del tiempo, debido a las mejoras en el arsenal farmacoterapéutico y que este hecho puede influir en las diferencias encontradas en la carga viral, puesto que nuestro estudio incluyó pacientes en un momento más actual que el citado estudio.

En cuanto a los niveles de CD4, en el presente estudio se consideró como punto de corte 200 cél/ μ l mientras que en la revisión se consideró 349 cél/ μ l, por lo que el número de pacientes con inmunosupresión severa fue menor. En cualquiera de los casos, los datos procedentes de la encuesta hospitalaria de pacientes con VIH/SIDA de 2014, señala un porcentaje de pacientes con CD4 < 200 cél/ μ l en la población española de entre un 15-20%, comprobándose, por tanto, el buen estado inmunológico de la muestra estudiada en relación con la población general (214).

Los resultados de adherencia al TAR obtenidos en el presente estudio oscilaron entre el 53,08% y el 65,88% en función del método de medida utilizado. Este resultado concuerda con los obtenidos en otros estudios que establecen el mismo punto de corte para la adherencia (95%), en los cuales la tasa de adherencia oscila entre el 43% y el 55% en función del método de medida utilizado (215)(216)(217)(218). Sin duda, los datos obtenidos señalan que el problema del incumplimiento terapéutico sigue siendo relevante en el momento actual a pesar de los avances en la simplificación del tratamiento y que, por tanto, el margen de mejora y de intervención farmacéutica es amplio en este sentido.

Por otro lado, al combinar los pacientes clasificados como adherentes por ambos métodos, la tasa de adherencia descendió al 38,86%. Este hallazgo, pone de manifiesto diferencia existente entre los distintos métodos de estimación de la adherencia en consonancia con los resultados de otros estudios, en los cuales se obtuvieron valores excesivamente elevados de adherencia según los registros de dispensación con respecto del porcentaje de pacientes adherentes identificados mediante el cuestionario de adherencia SMAQ (215)(219). Este hecho señala el carácter grosero del registro de dispensaciones como medida de adherencia pues, aunque el valor predictivo negativo es lógicamente elevado, resulta arriesgado equiparar la recogida de la medicación por parte del paciente con un buen cumplimiento del tratamiento.

Es por ello que en el presente estudio, se evaluaron los niveles de adherencia con dos métodos indirectos (registro de dispensación y cuestionario de adherencia SMAQ) y se comprobó el nivel de concordancia entre ambos, el cual fue bajo como cabía esperar (Test de Kappa= 0,16). Asimismo al evaluar los resultados de adherencia por ambos métodos se objetivó (en concordancia con lo comentado anteriormente), que la adherencia medida según el registro de dispensación proporciona unos resultados mayores que el cuestionario de adherencia SMAQ (65,88% vs 53,08%).

El motivo fundamental del bajo grado de concordancia entre ambos métodos de medida de la adherencia en el presente estudio, residió en el marcado carácter restrictivo que tiene el cuestionario SMAQ a la hora de clasificar a un paciente como adherente, ya que, en el momento en que una de las 4 primeras preguntas no es contestada según lo esperado, el paciente es clasificado como no adherente (220). La elección de este test para el presente estudio se basa en dos motivos fundamentalmente: en primer lugar es un test validado para medir la adherencia al TAR en España (221), y en segundo lugar, permitía, además de clasificar a los pacientes como adherentes o no adherentes, obtener valores semicuantitativos de adherencia.

En lo que se refiere a los factores de tipo sociodemográfico, la edad se objetivó como un factor de riesgo para la adherencia. Este resultado concuerda con los obtenidos en otros estudios (222)(223), en los cuales, la edad de los pacientes aparece como un factor de riesgo para la adherencia al TARGA, poniendo de manifiesto que, en función de la edad, puede ser necesario emplear estrategias para recordar las tomas de medicación, ya que los olvidos (como luego veremos), también tienen una influencia negativa sobre la adherencia al TARGA.

En cuanto al nivel de estudios, se mostró como un factor de protección frente a la falta de adherencia de modo que cuanto mayor era el grado de formación académica, mejor fue la adherencia. Este hecho ya se ha puesto de manifiesto en otros estudios (224)(225) en los cuales, se relacionó una menor formación académica con peores niveles de adherencia.

En lo que se refiere a los factores de tipo epidemiológico, el consumo de alcohol se objetivó como un factor de riesgo para la adherencia, tanto a la toma de medicación como a los horarios de toma de la misma, especialmente, cuando este era un motivo con el que los pacientes la justificaban. Aunque el consumo de alcohol se ha asociado en muchas ocasiones a patologías psiquiátricas de base, el estudio de Morojele NK et al mostró que este factor se asocia de forma independiente a la baja adherencia al TARGA (226).

Asimismo, aunque el consumo de drogas no se objetivó como una variable con influencia significativa sobre la adherencia, sí lo fue el hecho de haber contraído la infección por VIH a través de uso de drogas por vía parenteral. Este resultado está en consonancia con los obtenidos por Daud MY et al, los cuales observaron que los niveles de adherencia eran significativamente más bajos entre aquellos pacientes que eran UDVP (227).

En este sentido, otros autores apoyan esta variable como limitante, pero no sólo en sí misma, sino como resultado de una serie de factores que subyacen entre los consumidores de alcohol y drogas, como son la falta de formación, el bajo estatus económico, (muchas veces asociado al desempleo) y otras comorbilidades, como la infección por VHC o tuberculosis, con una alta prevalencia en estos pacientes (227)(228).

De entre los coinfectados, la hepatitis C es el factor que tiene un mayor impacto negativo sobre la adherencia, tanto a la de toma de medicación como a la del horario de toma de la misma. Esta relación entre la baja adherencia y el VHC puede tener su origen en el daño hepático que produce el virus, el cual puede afectar al metabolismo de los fármacos antirretrovirales e incrementar así el riesgo de toxicidad como apuntan Grint et al en su estudio (229). Por otro lado, también hay que tener en cuenta la posibilidad de que los pacientes coinfectados recibieran tratamiento contra el VHC además del TAR. Este hecho se ha relacionado en varios estudios con un incremento de la complejidad del tratamiento, lo cual repercute de forma negativa sobre los resultados de adherencia (230)(231), especialmente teniendo en cuenta que los datos de este estudio fueron recogidos en 2013, momento en el cual, la mayoría de los pacientes con VHC eran tratados con la combinación de PEG-interferon + ribavirina (232) y, en algunos casos, se empezaban a utilizar las combinaciones con boceprevir y telaprevir, las cuales presentan una mayor toxicidad asociada que los tratamientos actuales (233) Asimismo, la coinfección por VIH y VHC ha sido asociada en un 25-30% de los casos al consumo de drogas por vía parenteral (234). Los hábitos de vida de este tipo de pacientes también pueden ser un factor que influya negativamente sobre la adherencia al TAR.

Otra de las variables resultantes como factor de riesgo para la adherencia fue el tiempo que los pacientes llevaban en tratamiento con el TAR, siendo el único factor que se asoció de forma significativa con la mala adherencia según ambos métodos de medida, así como con la combinación de ambos.

En la literatura existe controversia con este tema, como se observa en la revisión realizada por Wilson I et al (235), en el que, aunque en la mayoría de los estudios revisados los niveles de adherencia disminuyen con el tiempo (236)(237), existen otros que muestran que los niveles de adherencia se mantienen con el tiempo (238) o incluso que puede mejorar (239)(240). De lo que no cabe duda es que cuanto más tiempo llevan los pacientes en tratamiento, más barreras pueden encontrar para mantener su adherencia (cansancio, depresión, afectos adversos, complejidad de los tratamientos,...).

En lo que se refiere a las variables clínicas de tipo analítico, ni la carga viral ni los niveles de linfocitos CD4, pudieron relacionarse de forma significativa con la adherencia al TARGA. Este resultado puede ser debido a que hubo muy pocos pacientes con CV detectable o con niveles de CD4<200 células/ μ l (14,69% y 3,32% respectivamente). Asimismo, el nivel de adherencia exigido fue bastante alto (\geq 95%), en comparación con los niveles que, según publicaciones más recientes, y debido a los nuevos tratamientos son necesarios para lograr unos buenos resultados clínicos (241)(242).

En el estudio, más allá de los datos que se recogieron, también se quiso buscar un modo de evaluar el nivel de fragilidad que los pacientes presentaban para ver, hasta qué punto, este podría influir en la adherencia al TAR. Es por ello, que se decidió utilizar el índice de fragilidad VACS, el cual evalúa variables sociodemográficos (edad), epidemiológicos (coinfección por VHC) y clínicas (niveles de CD4, carga viral, hemoglobina, grado de fibrosis y función renal) de los pacientes para ver la probabilidad de muerte a 5 años de cada uno de ellos.

Este índice, discrimina riesgo de mortalidad más eficazmente que otros índices limitados al recuento de CD4, la carga viral y la edad (Restricted index), especialmente entre los pacientes con carga viral indetectable y aquellos con 50 o más años de edad (243)(244).

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

La precisión del Índice para predecir la mortalidad entre las personas infectadas por el VIH en tratamiento cumple o excede la precisión reportada para índices utilizados actualmente en la práctica clínica habitual (245)(246)(247).

Además, su precisión es independiente de la duración del tratamiento antirretroviral, y es robusto entre importantes subgrupos de pacientes incluidas las mujeres, las personas de color, las personas con coinfección por el VHC, y los mayores de 50 años de edad (243)(244).

En concordancia con el buen estado de los pacientes estudiados que sugieren los niveles de carga viral y CD4 medidos, los datos obtenidos del VACS index, pusieron de manifiesto que los pacientes presentaban un nivel de fragilidad bajo, ya que de los valores que contempla la escala (de 0 a 150), el 100% de los pacientes estuvieron entre 0 y 60, y más de un 65% se hallaron en valores entre 0 y 15, siendo la media de todos los pacientes de $13,33 \pm 13$. Este dato es bastante mejor que el obtenido en otros estudios, en los cuales la media del índice VACS estaba por encima de 30 (248).

El resultado obtenido fue que el índice de fragilidad de los pacientes VACS, se relacionó de manera inversa con la adherencia en el análisis univariante. La relación entre el índice de VACS y la adherencia ha sido escasamente estudiada. Sólo se ha encontrado un estudio en el que Tate J et al, observaron que aquellos pacientes con una adherencia al TARGA >80%, tuvieron entre 3 y 15 puntos de mejora en esta escala con respecto a la situación basal, siendo la mejora menor entre los pacientes no adherentes (248).

El presente estudio ha evaluado por primera vez la influencia de la fragilidad del paciente mediante la medida del índice de VACS sobre la adherencia al TAR. Esta variable resultó asociada a una peor adherencia cuando se utilizó el cuestionario de adherencia SMAQ indicando que la fragilidad del paciente puede influir en este parámetro.

La asociación no se mantuvo sin embargo en el análisis multivariante lo cual puede ser debido a que se trata de una variable compuesta que incluye otros de los parámetros evaluados (edad, coinfección, etc).

En cuanto a los factores de tipo farmacológico en su conjunto, es posiblemente el grupo que mayor impacto presenta sobre la adherencia al TARGA, tanto por la composición del mismo, como por sus características posológicas.

En primer lugar, la presencia de ITIAN en la composición del tratamiento resultó ser un factor protector para la adherencia al horario de toma de medicación. Este resultado posiblemente sea consecuencia de que aquellos pacientes que tuvieron un tratamiento sin ITIAN, fueron aquellos que llevaban más tiempo en tratamiento y que, por tanto, han sufrido un mayor número de cambios en el mismo debido al desarrollo de resistencias y que, por ello requieran pautas con un mayor número de comprimidos y tomas diarias. En el caso de los pacientes estudiados, la ausencia de ITIAN en el TAR no se debe a estrategias de simplificación (mono-biterapias, las cuales representaban sólo un 1,42%) sino a pautas de rescate complejas.

Asimismo, la presencia en la composición del TARGA de ITINN, también se objetivó como un factor protector de la adherencia, lo cual puede ser debido a que existen coformulaciones que facilitan la toma del tratamiento con un solo comprimido al día, lo cual no es posible actualmente en aquellos tratamientos que contienen IPs (249)(250).

En cuanto a los IPs, este grupo farmacológico resultó ser un factor limitante de la adherencia en concordancia con muchos estudios como el de O'Connor JL et al, en el que los tratamiento que contenían IPs, se relacionaban con unos peores niveles de adherencia (234)(251). Este resultado puede tener su origen en que requieren pautas posológicas más complejas, con mayor número de comprimidos y de tomas diarias, así como en el hecho de que su tolerabilidad es peor que la de los ITINN como consecuencia de los EA que producen (252).

Los inhibidores de la entrada, se objetivaron como un factor de riesgo sobre la adherencia. Al igual que en el caso de los tratamientos sin ITIAN, el origen de este resultado puede estar en que no son fármacos de primera línea (17), y por ello, se usan en pacientes que llevan más tiempo en tratamiento, con mayor número de resistencias y que, por tanto, presentan tratamientos más complejos, con mayor número de comprimidos y tomas diarias.

En lo que se refiere a los inhibidores de la integrasa, sólo se mostraron como factor de riesgo para la adherencia a los horarios de toma de medicación, persistiendo tanto en el análisis univariante como en el multivariante, posiblemente debido a que suponen pautas con mayor número de comprimidos y tomas diarias, al igual que en el caso de los inhibidores de la entrada. Cabe matizar que en el momento en el que se realizó este estudio, sólo se disponía de raltegravir como fármaco de este grupo, el cual supone una pauta de 1 comprimido cada 12 horas, ya que la pauta de 1 comprimido cada 24 horas no consigue los resultados clínicos esperados (42).

Actualmente, tras la comercialización de los combos con dolutegravir y elvitegravir, se abre una nueva era para este grupo farmacológico que permite pautas de 1 comprimido cada 24 horas, lo cual favorece la adherencia, tanto por la simplificación en el número de comprimidos como en la pauta posológica (253).

Más allá de la composición del TARGA, pero también en relación con ella, existen otros factores que tienen gran impacto sobre la adherencia al mismo y que están relacionados con las pautas posológicas de las distintas combinaciones de fármacos. Tanto el número de comprimidos a tomar al día (especialmente aquellas pautas que requieren 4 o más), como el número de tomas diarias, resultaron ser un factor de riesgo para la adherencia, tanto a la toma de medicación como a los horarios de toma de la misma, y en el caso del número de comprimidos esta influencia fue significativa, tanto cuando el

número de comprimidos a tomar era un dato objetivo (farmacológico), como cuando era uno de los motivos alegados para la falta de adherencia.

Existen gran variedad de estudios que obtuvieron un resultado similar, ya que, más allá de la composición del propio TARGA, los pacientes, según van avanzando en edad, presentan mayor número de comorbilidades y, por tanto, un incremento en la politerapia que tienen pautada, lo cual a todas vistas es un factor que compromete la adherencia al TAR (254)(255).

En cuanto a la percepción de efectos adversos sufridos por los pacientes, estos tuvieron un resultado controvertido, ya que mientras resultan un factor protector para la adherencia a la toma de medicación, constituyen un factor de riesgo para la adherencia a los horarios de toma de medicación. Este resultado concuerda, en parte, con lo obtenido en el estudio de Fabbiani et al, en el que la percepción de efectos adversos relacionados con el TARGA por parte de los pacientes, se relacionó con menores niveles de adherencia y niveles indetectables de fármaco en sangre (256). En este estudio, los que influyeron de forma independiente sobre la mala adherencia al TAR fueron el dolor de cabeza y las erupciones cutáneas.

Finalmente, los pacientes que justificaron la falta de adherencia con algún motivo, fueron, de forma significativa, menos adherentes, destacando entre todos los motivos el del olvido de la toma de medicación. De entre los 211 pacientes que finalmente se incluyeron en el estudio, se obtuvieron hasta 15 motivos que justificaban esta falta de adherencia, de los cuales, 8 fueron motivos relacionados directamente con el paciente o sus hábitos (olvido, viajes, salir de fiesta, consumo de alcohol, fuerza mayor, malos hábitos, problemas personales y pereza), 4 fueron por problemas sociales (trabajo, horarios de toma de medicación, distancia al hospital y estar en prisión), 2 motivos relacionados con el TARGA (número de comprimidos y efectos adversos) y 1 motivo epidemiológico (depresión). Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores que recogen el olvido, los efectos adversos o los viajes como algunos de los principales motivos que limitan la adherencia al TAR (222)(257)(258)(259)(260).

Estos resultados ponen de manifiesto el gran peso que tienen los factores personales a la hora de limitar la adherencia al TAR y la importancia de dar consejos o llegar a acuerdos con los pacientes para intentar salvar estos factores (uso de alarmas, planificación de medicación disponible antes de hacer viajes, limitar el consumo de alcohol,...) que, en muchas ocasiones no son detectados en la práctica clínica diaria.

En cuanto a las ecuaciones predictivas construidas la que mejora porcentaje de clasificación correcta de los pacientes tuvo fue la basada en el modelo SMAQ. Sin embargo los bajos valores de r^2 obtenidos indican que deben existir otras variables explicativas de la varianza de los resultados siendo necesaria mayor investigación en este campo.

Distribución de la composición del TAR:

Como ya se ha comentado anteriormente, el número de comprimidos es uno de los factores que aparece de forma recurrente durante el estudio como uno de los que comprometen la adherencia al TAR.

Entre los pacientes estudiados, casi un 90% presentaba alguna de las composiciones de TARGA estándar habituales (2 ITIAN + 1 ITINN o 2 ITIAN + IP/r), lo cual pone de manifiesto que los pacientes tienen un buen control de la enfermedad, ya que no aparecen fármacos que, hasta este año eran de segunda línea como los inhibidores de la integrasa o inhibidores de la entrada.

Este dato, tiene su correspondencia en el número de comprimidos diarios que los pacientes tenían que tomar, encontrando en torno a un 43% que tomaban 1 comprimido al día (pautas coformuladas de 2 ITIAN + 1 ITINN) y un 37% que tomaban 4 o más comprimidos al día (pautas con IPs u otras de rescate con una mayor complejidad).

Dado que la complejidad del tratamiento no sólo viene determinada por el número de comprimidos, sino también por las pautas posológicas que

requieren las diferentes composiciones del TAR, se decidió incluir en el estudio un índice que englobara la complejidad del TAR en toda su extensión, como es el índice ARC. Con él se pudo comprobar, que la complejidad del TAR entre los pacientes estudiados era intermedia, ya que más de 89% de ellos se encontraba en niveles de la escala de entre 2 y 6, contando con que la escala los clasifica con valores entre 0 y 10.

Como ya se ha comentado, el aumento de la complejidad del TARGA o, incluso de la combinación con otros tratamientos que suponen la gestión de un mayor volumen de medicación como ocurre en el caso de la coinfección con VHC, se relaciona en otros estudios con unos peores niveles de adherencia, así como con mayor incidencia de *blips*. Es por ello que el uso de índices que permitan calcular de forma objetiva la complejidad del tratamiento puede ser una herramienta de gran utilidad para focalizar estrategias de apoyo a la adherencia en los pacientes con regímenes de tratamiento más complejos (231).

Fortalezas del estudio:

En cuanto a las fortalezas del estudio, cabe destacar como novedad la evaluación de la adherencia a los horarios de toma de medicación, hecho que la mayoría de los estudios de adherencia al TARGA pasan por alto y que, sin duda, es tan importante como la propia adherencia a la toma de dosis, ya que las características farmacocinéticas de cada uno de las formulaciones y principios activos que componen el TARGA tienen influencia directa sobre los niveles de fármaco en sangre y, por tanto, sobre la capacidad de los fármacos para garantizar un buen control de la carga viral e indirectamente, de los niveles de CD4, lo cual redundaría en un mejor control de la infección y de las comorbilidades/complicaciones que puede presentar el paciente con VIH/SIDA, así como como los repuntes de carga viral o el desarrollo de resistencias a familias de fármacos.

Asimismo, en el presente estudio se apostó por la cuantificación del nivel de fragilidad de los pacientes a través del índice de VACS, para evaluar si este tenía alguna relación con el nivel de adherencia al TARGA, con la finalidad de poder detectar precozmente si aquellos pacientes con peores niveles de VACS pueden tener un mayor riesgo de no adherencia al tratamiento.

Finalmente, el estudio también evaluó los motivos que los pacientes alegaban para no ser adherentes al TARGA a través de una pregunta abierta que ellos mismos respondían y que tenía por objetivo detectar cuáles de estos motivos pueden tener mayor impacto sobre la adherencia con el fin de poder implementar estrategias de intervención en aquellos pacientes que los presentan.

Limitaciones del estudio:

En el presente estudio, no se tuvieron en cuenta las comorbilidades de los pacientes más allá del propio VIH, VHB y VHC. Es por ello que, como ya se ha comentado en apartados anteriores, este hecho puede interferir en los resultados obtenidos en el estudio, como consecuencia del efecto negativo que la polimedicación y las comorbilidades pueden tener sobre la adherencia (261).

Por otro lado, aunque sí que se evaluó el nivel académico de cada participante en el estudio, no se realizó una evaluación de su nivel de conocimientos sobre la enfermedad, tratamientos disponibles o funciones del mismo.

Asimismo, no se diferenció entre los pacientes naïve o aquellos que no estaban en primera línea de tratamiento. Sin embargo, sí se evaluó el tiempo que los pacientes llevaban en tratamiento como un posible factor que podría limitar la adherencia.

X. CONCLUSIONES

De todos los resultados obtenidos en el presente estudio, se pueden obtener las siguientes conclusiones:

1.- De las 60 variables estudiadas, 20 (33,33%) influyeron de un modo u otro sobre la adherencia al TAR, de los cuales las variables farmacológicas fueron las que aportaron un mayor número con 7 (35,00% del total). Ello pone de manifiesto la importancia que puede tener el papel del farmacéutico en el diseño de estrategias que contribuyan a paliar aquellos factores que limitan la adherencia y a potenciar aquellos que la fomentan.

2.- A pesar de las discrepancias obtenidas en los niveles de adherencia entre los métodos indirectos de medida, se puede concluir que entre un 34,12% y un 46,92% de los pacientes en tratamiento con TAR tienen niveles de adherencia no adecuados, y casi un 10% no toma la medicación en los horarios prescritos, a pesar de lo cual, los resultados clínicos pueden considerarse como buenos lo cual pone de manifiesto que las exigencias de adherencia que se vienen requiriendo en los últimos años ($\geq 95\%$), pueden estar por encima de las que clínicamente son necesarias para un buen control de la infección por VIH, si bien es cierto, que no se debe perder de vista que el objetivo de adherencia entre los pacientes debe ser el 100%. En cualquiera de los casos la falta de adherencia continua siendo un problema frecuente en el tratamiento de los pacientes VIH positivos a pesar de los avances en la farmacoterapia.

3.- En cuanto a la diversa índole de las variables evaluadas en este estudio, se puede concluir que la combinación del incremento de la edad con el número de años que los pacientes llevan en tratamiento, contribuye de forma negativa a la adherencia al TAR. Este resultado va siendo menos acusado a medida que aumenta el nivel formativo de los pacientes, lo cual pone de manifiesto una vez más la importancia de la capacidad de comprensión y percepción de la enfermedad por parte de los pacientes, así como el papel que su tratamiento tiene sobre ella y sobre su potencial calidad de vida a largo plazo.

Por otro lado, el hecho de que los pacientes presenten unos hábitos poco recomendables, como el consumo de drogas parenterales o de alcohol, así como su asociación en un alto porcentaje de ocasiones con la coinfección por VHC y el incremento de la complejidad de los tratamientos que deriva de ella, contribuyen de forma negativa a la adherencia.

Asimismo, se ha podido observar que todos aquellos que factores que contribuyen a incrementar la complejidad del TAR, no consiguen sino aumentar el riesgo de que los pacientes presenten menores niveles de adherencia. Si a este hecho se le suma la aparición de efectos adversos y la percepción por parte del paciente de que estos están asociados a su TAR, el resultado son tasas de adherencia que se alejan cada vez más de las recomendadas.

Finalmente, el hecho de que los pacientes justifiquen su mala adherencia con algún motivo, es en sí mismo un factor de riesgo para la adherencia, destacando por encima de todos el hecho de que existan olvidos en la toma de la medicación.

4.- En ausencia de métodos directos que permitan determinar niveles plasmático de fármaco en sangre, los métodos indirectos constituyen una herramienta orientativa para determinar los niveles de adherencia de los pacientes, si bien es cierto, como se ha podido ver en este estudio, que los niveles de concordancia entre ellos no siempre son óptimos, lo que hace necesario estimar el nivel real de adherencia de cada paciente utilizando la combinación de al menos dos de ellos.

5.- Si bien es cierto que en la evaluación de la adherencia los métodos objetivos son los de mayor fiabilidad, dados los resultados del presente estudio, no conviene descartar aquellos métodos más subjetivos, como son la entrevista directa con el paciente para que sea él mismo quien comente en primera persona cuáles son los factores que limitan su adherencia al TAR, como primer paso para intentar, desde el sistema sanitario en general y los Servicios de Farmacia en particular, aportar herramientas o estrategias para que estos factores limitantes tengan el menos impacto posible sobre la adherencia.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

6.- Dado el carácter multifactorial de la adherencia y el peso que cada una de las variables puede tener de forma individual sobre la misma, ninguno de las ecuaciones de predicción construidas consiguió un valor del coeficiente de determinación (r^2) elevado, siendo la basada en la medida de adherencia según el cuestionario de adherencia SMAQ la que mejores resultados consiguió en este sentido.

XI. ANEXOS

ANEXO I



Hospital Universitario
de Getafe



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. RICARDO SANZ FERNÁNDEZ, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del 27 de marzo de 2014 (A05-14) ha evaluado la documentación presentada para la realización del proyecto titulado: ***"Estudio de variables influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos VIH positivos"***.

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del Estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el Estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el Dr. Pedro Pablo Rodríguez Quesada del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Getafe, como investigador principal.

Lo que firmo en Getafe, a 27 de marzo de 2014.

Fdo: D. Ricardo Sanz Fernández
Presidente del CEIC
Hospital Universitario de Getafe.



Hospital Universitario
de Getafe
Comité Ético de
Investigación Clínica

ANEXO II

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA SMAQ

1.- ¿Se olvida alguna vez de tomar la medicación? SÍ NO

2.- ¿Toma siempre su medicación a la hora indicada? SÍ NO

3.- Alguna vez ¿deja de tomar los fármacos si se siente mal? SÍ NO

4.- ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana? SÍ NO

5.- En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?

Ninguna

1 a 2

3 a 5

6 a 10

Más de 10

6.- En los últimos tres meses, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?

Dos días o menos de dos días

Más de dos días

ANEXO III

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

1. Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa):/...../.....

2. Sexo:

Varón

Mujer

3. Nivel de estudios completados:

Sin estudios

Estudios primarios

Estudios secundarios

Estudios universitarios

4. Nacionalidad:

Español

No español

5. Situación laboral:

Activo: trabajador por cuenta propia/ asalariado

Activo no retribuido: ama de casa

Parado

Pensionista/ incapacidad

Otra:

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

1. Consumo de tabaco:

Sí. N° de cigarros diarios

No

2. Consumo de alcohol:

Sí. N° de veces por semana

No

3. Consumo de drogas parenterales:

Sí

No

4. Coinfecciones (si procede):

Virus de la hepatitis B

Virus de la hepatitis C

5. Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento antirretroviral.....años

REACCIONES ADVERSAS:

1. Según su percepción, ¿en los últimos seis meses, ha tenido algún efecto adverso que piense está relacionado con su tratamiento antirretroviral?

Sí

No

2. En caso afirmativo, ¿qué efecto adverso?

Colesterol alto

Cambios en la figura

Temblores en manos, piernas y pies

Fatiga

Diarrea

Trastornos del estómago o náuseas

Dolor de cabeza

Erupciones

Hipersensibilidad (alergia a algún medicamento)

Trastornos del sueño

Otros

ANEXO V

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE. Servicio de Farmacia.

Estudio de variables influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos VIH positivos

¿En qué consiste este estudio? ¿Cuáles son sus objetivos?

En el servicio de Farmacia de este centro, se está llevando a cabo un estudio sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral, la cual se define como la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo a fin de conseguir unos adecuados resultados clínicos en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, así como los factores que influyen en dicha adherencia. Le invitamos a participar en este estudio.

Para que usted pueda decidir si desea participar o no, se le entrega esta “hoja de información al paciente” rogándole por tanto que proceda a su lectura detenidamente.

El estudio está aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe.

¿Cuáles son sus objetivos?

El objetivo principal del estudio es evaluar la adherencia al tratamiento antirretroviral, así como la influencia que ciertos factores sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos y farmacológicos sobre la misma.

¿Cómo se realizará este estudio?

El estudio se realizará en una única visita en el hospital:

- En primer lugar, su farmacéutico le informará de los objetivos del estudio y si decide participar en el estudio firmará un consentimiento informado

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

- A continuación, rellenará un cuestionario de adherencia o cumplimiento del tratamiento (cuestionario SMAQ), el cual está destinado a evaluar de forma objetiva si está tomando de forma adecuada su tratamiento.
- Después, contestará a una pregunta abierta acerca de cuáles son los factores que Vd. considera que afectan a su adherencia al tratamiento antirretroviral.
- Seguidamente, contestará a un cuestionario dividido en tres partes, cada una de las cuales guarda relación con los siguientes factores: sociodemográficos, epidemiológicos y reacciones adversas al tratamiento.
- Por último, su farmacéutico revisará con usted todos los datos de los cuestionarios que ha rellenado durante la visita.

¿Cuáles son los beneficios esperables y los riesgos potenciales de este estudio?

Su participación en el estudio no tendrá ningún beneficio médico directo y no supone ningún cambio en su vida habitual. Sin embargo, en el futuro, este estudio podrá ser una herramienta para diseñar estrategias de atención farmacéutica para potenciar la adherencia en aquellos pacientes que más lo necesitan.

Este estudio no conlleva riesgos para los participantes porque no se administrará ningún fármaco ni se le realizará ninguna prueba clínica adicional.

Su participación es voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento. Si desea participar en este estudio debe comunicárselo a su farmacéutico.

Si interviene en este estudio debe saber que en cualquier momento puede decidir no seguir participando, comunicándoselo a su farmacéutico sin tener que manifestar razón alguna para ello.

Participar o no en el proyecto NO AFECTARÁ EN ABSOLUTO el trato habitual que reciba por el equipo sanitario.

Revisión de Documentos Originales, Confidencialidad y Protección de Datos de Carácter Personal

Usted comprende y consiente: Al firmar este consentimiento, usted concede permiso a su farmacéutico para que compruebe los datos de historia clínica que estén relacionados con el estudio. Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que su farmacéutico tenga acceso a su historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002.

De acuerdo con la Ley orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos personales que se le requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. Los formularios estarán codificados a fin salvaguardar la confidencialidad de los datos que aportan los pacientes. Su nombre, iniciales, fecha de nacimiento, número de historia clínica o cualquier tipo de información que pueda permitir su identificación no aparecerán en el formulario, ya que previamente se le habrá asignado un código numérico. Solamente su farmacéutico sabrá a qué paciente corresponde cada código.

Los formularios, una vez cumplimentados serán archivados y custodiados por el investigador principal del estudio.

Durante el transcurso del estudio, todos los documentos relacionados con el mismo estarán localizados en un área segura del centro y se guardarán durante 15 años tras la finalización del mismo.

La base de datos del estudio que genere el estudio no contendrá identificación personal alguna del paciente. Así, los pacientes no serán identificables, ya que esta base sólo contendrá información sobre la fecha de nacimiento, pero en ningún caso, las iniciales de los pacientes o cualquier otra información relativa a dichos pacientes.

Puede retirar el consentimiento para procesar y transferir sus datos personales. En este documento se le informa de la posibilidad de ejercer sus derechos de acceso u objeción a sus datos personales y de rectificación o cancelación de los mismos mediante contacto con su farmacéutico. Si retira el consentimiento para procesar sus datos personales y para transferir dicha información, se cancelará el procesamiento y la transferencia de los mismos, excepto de los que ya hayan sido recogidos para el estudio.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

Personal de contacto

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras participe en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento, por favor diríjase a:

Nombre del Farmacéutico del estudio: Pedro Rodríguez Quesada

Dirección: Hospital Universitario de Getafe, Carretera de Toledo Km 12,5.

Teléfono: 91.683.93.60 (extensión 2620)

Se le entregará copia de este documento firmado y fechado.

ANEXO VI

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE O COLABORADOR

Yo _____

DNI/Pasaporte, _____

He leído la hoja informativa que me ha sido entregada.

He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias.

He recibido suficiente información en relación con el estudio.

He hablado con el Dr./Investigador: _____

Entiendo que la participación es voluntaria.

Entiendo que puedo abandonar el estudio:

- Cuando lo desee.
- Sin que tenga que dar explicaciones.
- Sin que ello afecte a MIS cuidados médicos.

También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de los siguientes extremos que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la investigación:

- Estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos.
- Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.
- Estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.

*Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes **VVI** positivos*

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y los acepto expresamente. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para MANIFESTAR MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN “**Estudio de variables influyentes en el tratamiento antirretroviral en pacientes adultos VIH positivos**”, hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

Nombre del paciente o colaborador:

.....

Nombre del Investigador:

.....

Fecha y firma:

Fecha y firma:

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Charpentier C, Nora T, Tenaillon O, Clavel F, Hance AJ. Extensive recombination among human immunodeficiency virus type 1 quasispecies makes an important contribution to viral diversity in individual patients. *J Virol.* marzo de 2006;80(5):2472-82.
2. Gatell J, Clotet B, Podzamczer D, Miró J, Mallolas J. Guía práctica del sida Clínica, diagnóstico y tratamiento. 12.^a ed. Antares; 2013. 709 p.
3. epi_core_dec2014.png (Imagen PNG, 1026 × 718 píxeles) - Escalado (49 %) [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.who.int/hiv/data/epi_core_dec2014.png?ua=1
4. 2014_epi_core.ppt [Internet]. www.who.int. 2014 [citado 24 de noviembre de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.who.int/hiv/data/2014_epi_core.ppt?ua=1#410,3,Diapositiva 3
5. Informe mundial ONUSIDA, Informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2013 [Internet]. 2013. Recuperado a partir de: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_es_1.pdf
6. Dirección General de Salud Pública, calidad e innovación. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL VIH/SIDA EN ESPAÑA. ACTUALIZACIÓN 30 de junio de 2013. 2013.
7. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science.* 24 de mayo de 1996;272(5265):1167-70.
8. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. with Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 15 de abril de 2008;197(8):1133-44.
9. Severe P, Juste MAJ, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med.* 15 de julio de 2010;363(3):257-65.

10. Sterne JAC, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. with When To Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 18 de abril de 2009;373(9672):1352-63.
11. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al., NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 30 de abril de 2009;360(18):1815-26.
12. Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JAC, Sabin C, Bansi L, et al. with HIV-CAUSAL Collaboration. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med*. 19 de abril de 2011;154(8):509-15.
13. Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med*. 26 de septiembre de 2011;171(17):1560-9.
14. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al., HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 11 de agosto de 2011;365(6):493-505.
15. Montaner JS, Lima VD, Barrios R, Yip B, Wood E, Kerr T, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *The Lancet*. 20 de agosto de 2010;376(9740):532-9.
16. Wood E, Kerr T, Marshall BDL, Li K, Zhang R, Hogg RS, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:b1649.
17. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. agosto de 2015;32(7):446.e1-446.e42.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

18. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *The Lancet*. 13 de julio de 2002;360(9327):119-29.
19. Ray M, Logan R, Sterne JAC, Hernández-Díaz S, Robins JM, Sabin C, et al. with HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS Lond Engl*. 2 de enero de 2010;24(1):123-37.
20. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, Mercincavage LM, Schackman BR, Sax PE, et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis*. 1 de julio de 2006;194(1):11-9.
21. Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 17 de julio de 2009;23(11):1397-404.
22. Gonzalo T, García Goñi M, Muñoz-Fernández MA. Socio-economic impact of antiretroviral treatment in HIV patients. An economic review of cost savings after introduction of HAART. *AIDS Rev*. junio de 2009;11(2):79-90.
23. Molina J-M, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al., ECHO study group. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 16 de julio de 2011;378(9787):238-46.
24. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al., THRIVE study group. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 16 de julio de 2011;378(9787):229-37.
25. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials*. junio de 2013;14(3):81-91.

26. Cohen C, Wohl D, Arribas J, Henry K, van Lunzen J, Bloch M. STAR Study: Single-Tablet Regimen Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir DF Maintains Non-Inferiority to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in ART-Naïve Adults Week 96 Results. 14th European AIDS Conference; 2013 oct; Bruselas.
27. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al., 2NN Study team. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*. 17 de abril de 2004;363(9417):1253-63.
28. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al., AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 15 de mayo de 2008;358(20):2095-106.
29. Montaner JSG, Schutz M, Schwartz R, Jayaweera DT, Burnside AF, Walmsley S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. *MedGenMed Medscape Gen Med*. 2006;8(2):36.
30. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez A, Liao Q, et al., Clinically Significant Long-Term Antiretroviral Sequential Sequencing Study (CLASS) Team. Long-term results of initial therapy with abacavir and Lamivudine combined with Efavirenz, Amprenavir/Ritonavir, or Stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de noviembre de 2006;43(3):284-92.
31. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al., STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de mayo de 2013;63(1):77-85.
32. Wohl D, Cohen C, Gallant J, Mills A, Sax P, DeJesús E. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF (STB) has Durable Efficacy and Differentiated Long-Term Safety and Tolerability Versus Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir DF (ATR) at Week 144 in Treatment-Naïve HIV Patients. Program and Abstracts of the 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2013 sep; Denver, Colorado.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VVIH positivos

33. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al., SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 7 de noviembre de 2013;369(19):1807-18.
34. Eron Jr J, Yeni P, Gathe Jr J, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet.* 11 de agosto de 2006;368(9534):476-82.
35. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de abril de 2009;50(4):367-74.
36. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *The Lancet.* 29 de agosto de 2008;372(9639):646-55.
37. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* enero de 2013;14(1):49-59.
38. Feinberg J, Clotet B, Khuong MA, Antinori A, van Lunzen J, Dumitru I. Once-Daily Dolutegravir (DTG) Is Superior to Darunavir/Ritonavir (DRV/r) in Antiretroviral-Naïve Adults: 48 Week Results From FLAMINGO (ING114915). 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC).; 2013 sep; Denver, Colorado.
39. Cahn P, The Garden study group. Dual Therapy with Lopinavir/ritonavir (LPV/r) and Lamivudine (3TC) is non-inferior to standar triple drug therapy in naïve HIV-1 infected subjects: 48-week results of the GARDEL Study. 14th European AIDS Conference; 2013 oct; Bruselas.

40. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. febrero de 2013;29(2):256-65.
41. Young J, Psychogiou M, Meyer L, Ayayi S, Grabar S, Raffi F, et al. with Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. *PLoS Med*. 2012;9(3):e1001194.
42. Eron JJ, Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva J, Ramalho-Madruga JV, Bekker L-G, et al., QDMRK Investigators. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. diciembre de 2011;11(12):907-15.
43. Clumeck N, Molina J, Henry K, Gathe J, Rockstroh J, DeJesús E. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF (STB) has durable efficacy and differentiated safety compared to atazanavir boosted by ritonavir plus emtricitabine/tenofovir DF in treatment-naïve HIV-1 infected patients: week 144 results. 14th European AIDS Conference; 2013 oct; Bruselas.
44. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al., SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2 de marzo de 2013;381(9868):735-43.
45. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RS, et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet*. 31 de mayo de 1975;1(7918):1205-7.
46. Silva GE, Galeano E, Correa JO. Adherencia al tratamiento Implicaciones de la no-adherencia. *Acta Médica Colomb*. diciembre de 2005;30(4):268-73.
47. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe sobre enfermedades crónicas. 2008.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

48. Zambrano R, Duttama JF, Posada JI, Flórez JF. Perception of adherence to treatment among patients with cardiovascular risk factors. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2012;30:163-74.
49. Flórez I. Adherencia al tratamiento en pacientes con riesgo cardiovascular. *Av Enferm*. 2009;27:25-32.
50. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 1 de julio de 2006;333(7557):15.
51. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther*. enero de 2011;33(1):74-109.
52. Tiv M, Viel J-F, Mauny F, Eschwège E, Weill A, Fournier C, et al. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007, a French Population-Based Study. *PloS One*. 2012;7(3):e32412.
53. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 1 de julio de 2006;333(7557):15.
54. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 25 de septiembre de 2006;166(17):1836-41.
55. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. junio de 2005;43(6):521-30.
56. Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care*. diciembre de 2004;27(12):2800-5.
57. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. mayo de 2004;27(5):1218-24.

58. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med.* abril de 2010;25(4):284-90.
59. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 7 de febrero de 2008;358(6):580-91.
60. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 9 de octubre de 2008;359(15):1577-89.
61. Van den Arend IJ, Stolk RP, Krans HM, Grobbee DE, Schrijvers AJ. Management of type 2 diabetes: a challenge for patient and physician. *Patient Educ Couns.* mayo de 2000;40(2):187-94.
62. Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Effects of pharmacological treatments on micro- and macrovascular complications of type 2 diabetes: what is the level of evidence? *Diabetes Metab.* junio de 2014;40(3):169-75.
63. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence [review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2.
64. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. [Internet]. 2012 [citado 25 de noviembre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>
65. Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L, et al., 2012 Standards Revision Task Force. National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care.* enero de 2014;37 Suppl 1:S144-53.
66. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action [Internet]. 2003 [citado 25 de noviembre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
67. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol.* 2013;4:91.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

68. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al., ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* septiembre de 2007;25(9):1751-62.
69. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA.* mayo de 2003;(289):2560-71.
70. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* septiembre de 2012;125(9):882-7.e1.
71. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al., American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 24 de junio de 2008;117(25):e510-26.
72. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart Br Card Soc.* febrero de 2012;98(3):254-61.
73. Trussell J. Understanding contraceptive failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* abril de 2009;23(2):199-209.
74. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* abril de 2013;31(4):766-74.
75. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M with Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 4 de diciembre de 2010;376(9756):1903-9.

76. Scheffers IJM, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJM, Mohaupt MG, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 5 de octubre de 2010;56(15):1254-8.
77. Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease--implications for future research. *JAMA*. 7 de febrero de 2001;285(5):535-9.
78. Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. septiembre de 2001;22(17):1527-60.
79. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 8 de octubre de 2005;366(9493):1267-78.
80. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*. septiembre de 2002;40(9):794-811.
81. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 10 de enero de 2007;297(2):177-86.
82. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. abril de 2008;155(4):772-9.
83. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart Br Card Soc*. septiembre de 2002;88(3):229-33.
84. Pittman DG, Chen W, Bowlin SJ, Foody JM. Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations. *Am J Cardiol*. 1 de junio de 2011;107(11):1662-6.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

85. Mäenpää H, Heinonen OP, Manninen V. Medication compliance and serum lipid changes in the Helsinki Heart Study. *Br J Clin Pharmacol.* octubre de 1991;32(4):409-15.
86. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy.* agosto de 2005;25(8):1035-43.
87. Cheng CWR, Woo K-S, Chan JCN, Tomlinson B, You JHS. Association between adherence to statin therapy and lipid control in Hong Kong Chinese patients at high risk of coronary heart disease. *Br J Clin Pharmacol.* noviembre de 2004;58(5):528-35.
88. Munger MA, Van Tassell BW, LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *MedGenMed Medscape Gen Med.* 2007;9(3):58.
89. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract.* enero de 2008;62(1):76-87.
90. Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther.* abril de 2005;22(2):163-71.
91. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med.* 23 de mayo de 2005;165(10):1147-52.
92. Schultz JS, O'Donnell JC, McDonough KL, Sasane R, Meyer J. Determinants of compliance with statin therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in a managed care population. *Am J Manag Care.* mayo de 2005;11(5):306-12.
93. Brookhart MA, Patrick AR, Schneeweiss S, Avorn J, Dormuth C, Shrank W, et al. Physician follow-up and provider continuity are associated with long-term medication adherence: a study of the dynamics of statin use. *Arch Intern Med.* 23 de abril de 2007;167(8):847-52.

94. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 26 de febrero de 2008;117(8):1028-36.
95. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 25 de septiembre de 2006;166(17):1842-7.
96. Kopjar B, Sales AEB, Piñeros SL, Sun H, Li Y-F, Hedeem AN. Adherence with statin therapy in secondary prevention of coronary heart disease in veterans administration male population. *Am J Cardiol*. 1 de noviembre de 2003;92(9):1106-8.
97. Kiortsis DN, Giral P, Bruckert E, Turpin G. Factors associated with low compliance with lipid-lowering drugs in hyperlipidemic patients. *J Clin Pharm Ther*. diciembre de 2000;25(6):445-51.
98. Gibson TB, Fendrick AM, Gatwood J, Chernew ME. Gaps in treatment, treatment resumption, and cost sharing. *Am J Pharm Benefits*. 2012;4(e159–e165).
99. Chan DC, Shrank WH, Cutler D, Jan S, Fischer MA, Liu J, et al. Patient, physician, and payment predictors of statin adherence. *Med Care*. marzo de 2010;48(3):196-202.
100. Chapman RH, Petrilla AA, Benner JS, Schwartz JS, Tang SSK. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs Aging*. 2008;25(10):885-92.
101. Clatworthy J, Price D, Ryan D, Haughney J, Horne R. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group*. diciembre de 2009;18(4):300-5.
102. Latry P, Pinet M, Labat A, Magand J-P, Peter C, Robinson P, et al. Adherence to anti-inflammatory treatment for asthma in clinical practice in France. *Clin Ther*. 2008;30 Spec No:1058-68.
103. Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ESC, Bousquet J. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. *Respir Med*. marzo de 2012;106(3):338-43.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

104. O'Connor R, Wolf MS, Smith SG, Martynenko M, Vicencio DP, Sano M, et al. Health Literacy, Cognitive Function, Proper Use and Adherence to Inhaled Asthma Controller Medications among Older Adults with Asthma. *Chest*. 2 de octubre de 2014;
105. Bårnes CB, Ulrik CS. Asthma and Adherence to Inhaled Corticosteroids: Current Status and Future Perspectives. *Respir Care*. 12 de agosto de 2014;
106. Bateman ED. Treatment adherence in asthmatic patients: The last frontier? *J Allergy Clin Immunol*. diciembre de 2014;134(6):1269-70.
107. Desai M, Oppenheimer JJ. Medication adherence in the asthmatic child and adolescent. *Curr Allergy Asthma Rep*. diciembre de 2011;11(6):454-64.
108. Drotar D, Bonner MS. Influences on adherence to pediatric asthma treatment: a review of correlates and predictors. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. diciembre de 2009;30(6):574-82.
109. Baiardini I, Braido F, Bonini M, Compalati E, Canonica GW. Why do doctors and patients not follow guidelines? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. junio de 2009;9(3):228-33.
110. Bender BG. Overcoming barriers to nonadherence in asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol*. junio de 2002;109(6 Suppl):S554-9.
111. Braido F, Baiardini I, Sumberesi M, Blasi F, Canonica GW. Obstructive lung diseases and inhaler treatment: results from a national public pragmatic survey. *Respir Res*. 2013;14:94.
112. Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Recomendaciones de la SPNS/SEFH/GESIDA. *Farm Hosp*. diciembre de 2008;32(6):349-57.
113. Gross R, Yip B, Lo Re V, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis*. 15 de octubre de 2006;194(8):1108-14.
114. Barfod TS, Gerstoft J, Rodkjaer L, Pedersen C, Nielsen H, Møller A, et al. Patients' answers to simple questions about treatment satisfaction and adherence and depression are associated with failure of HAART: a cross-sectional survey. *AIDS Patient Care STDs*. mayo de 2005;19(5):317-25.

115. Le Moing V, Chêne G, Carrieri MP, Alioum A, Brun-Vézinet F, Piroth L, et al., Aproco Study Group. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS Lond Engl*. 4 de enero de 2002;16(1):21-9.
116. Remor E. Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+. *Psicothema*. 31 de diciembre de 2002;14(Número 2):262-7.
117. Chesney MA. Factors Affecting Adherence to Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 1 de junio de 2000;30(Supplement 2):S171-6.
118. O'Connor JL, Gardner EM, Mannheimer SB, Lifson AR, Esser S, Telzak EE, et al., INSIGHT SMART Study Group. Factors associated with adherence amongst 5295 people receiving antiretroviral therapy as part of an international trial. *J Infect Dis*. julio de 2013;208(1):40-9.
119. O'Neil CR, Palmer AK, Coulter S, O'Brien N, Shen A, Zhang W, et al. Factors associated with antiretroviral medication adherence among HIV-positive adults accessing highly active antiretroviral therapy (HAART) in British Columbia, Canada. *J Int Assoc Physicians AIDS Care Chic Ill* 2002. abril de 2012;11(2):134-41.
120. Protopopescu C, Raffi F, Roux P, Reynes J, Dellamonica P, Spire B, et al., ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Study Group. Factors associated with non-adherence 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*. septiembre de 2009;64(3):599-606.
121. Langebeek N, Sprenger HG, Gisolf EH, Reiss P, Sprangers M a. G, Legrand J, et al. A simplified combination antiretroviral therapy regimen enhances adherence, treatment satisfaction and quality of life: results of a randomized clinical trial. *HIV Med*. mayo de 2014;15(5):286-90.
122. 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*. 4 de julio de 2000;133(1):21-30.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

123. Martin M, Del Cacho E, Codina C, Tuset M, De Lazzari E, Mallolas J, et al. Relationship between adherence level, type of the antiretroviral regimen, and plasma HIV type 1 RNA viral load: a prospective cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. octubre de 2008;24(10):1263-8.
124. Carrieri MP, Raffi F, Lewden C, Sobel A, Michelet C, Cailleton V, et al., APROCO study group. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antivir Ther*. diciembre de 2003;8(6):585-94.
125. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Long-term outcomes of HIV-infected patients with <95% rates of adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de julio de 2010;51(1):115-7.
126. Nilsson Schönnesson L, Williams ML, Ross MW, Bratt G, Keel B. Factors associated with suboptimal antiretroviral therapy adherence to dose, schedule, and dietary instructions. *AIDS Behav*. marzo de 2007;11(2):175-83.
127. Murphy DA, Marelich WD, Hoffman D, Steers WN. Predictors of antiretroviral adherence. *AIDS Care*. mayo de 2004;16(4):471-84.
128. Reynolds NR, Testa MA, Marc LG, Chesney MA, Neidig JL, Smith SR, et al., Protocol Teams of ACTG 384, ACTG 731 and A5031s. Factors influencing medication adherence beliefs and self-efficacy in persons naive to antiretroviral therapy: a multicenter, cross-sectional study. *AIDS Behav*. junio de 2004;8(2):141-50.
129. Gir E, Vaichulonis CG, de Oliveira MD. [Adhesion to anti-retroviral therapy by individuals with HIV/AIDS seen at an institution in the interior of São Paulo]. *Rev Lat Am Enfermagem*. octubre de 2005;13(5):634-41.
130. Bonolo P de F, César CC, Acúrcio FA, Ceccato M das GB, de Pádua CAM, Alvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS Lond Engl*. octubre de 2005;19 Suppl 4:S5-13.

131. Williams AB, Wang H, Burgess J, Li X, Danvers K. Cultural adaptation of an evidence-based nursing intervention to improve medication adherence among people living with HIV/AIDS (PLWHA) in China. *Int J Nurs Stud.* abril de 2013;50(4):487-94.
132. Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Ávila L, Ayllón R. Adherencia terapéutica: estrategias prácticas de mejora. *Salud Madrid*; 2006.
133. Arrondo Velasco A, Sainz Suberviola ML, Andrés Esteban EM, Iruin Sanz AI, Napal Lecumberri V. [Factors associated with adherence in HIV patients]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp.* febrero de 2009;33(1):4-11.
134. Puigventós F, Riera M, Delibes C, Peñaranda M, de la Fuente L, Boronat A. [Adherence to antiretroviral drug therapy. A systematic review]. *Med Clínica.* 29 de junio de 2002;119(4):130-7.
135. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de febrero de 2002;29 Suppl 1:S2-10.
136. Riera M, La Fuente L de, Castanyer B, Puigventós F, Villalonga C, Ribas MA, et al. [Adherence to antiretroviral therapy measured by pill count and drug serum concentrations. Variables associated with a bad adherence]. *Med Clínica.* 14 de septiembre de 2002;119(8):286-92.
137. Catalozzi M, Futterman DC. HIV in adolescents. *Curr Infect Dis Rep.* 1 de septiembre de 2005;7(5):401-5.
138. Futterman DC. HIV in adolescents and young adults: half of all new infections in the United States. *Top HIV Med Publ Int AIDS Soc USA.* septiembre de 2005;13(3):101-5.
139. Young S, Wheeler AC, McCoy SI, Weiser SD. A Review of the Role of Food Insecurity in Adherence to Care and Treatment Among Adult and Pediatric Populations Living with HIV and AIDS. *AIDS Behav.* 1 de octubre de 2014;18(5):505-15.
140. Ghidai L, Simone MJ, Salow MJ, Zimmerman KM, Paquin AM, Skarf LM, et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs Aging.* octubre de 2013;30(10):809-19.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

141. Murphy DA, Belzer M, Durako SJ, Sarr M, Wilson CM, Muenz LR, Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Longitudinal antiretroviral adherence among adolescents infected with human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* agosto de 2005;159(8):764-70.
142. Murphy DA, Wilson CM, Durako SJ, Muenz LR, Belzer M, Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Antiretroviral medication adherence among the REACH HIV-infected adolescent cohort in the USA. *AIDS Care.* febrero de 2001;13(1):27-40.
143. Flynn PM, Rudy BJ, Douglas SD, Lathey J, Spector SA, Martinez J, et al., Pediatric AIDS Clinical Trial Group 381 Study Team. Virologic and immunologic outcomes after 24 weeks in HIV type 1-infected adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 15 de julio de 2004;190(2):271-9.
144. Pulido F, Arribas JR, Miró JM, Costa MA, González J, Rubio R, et al., EfaVIP Cohort Study Group. Clinical, virologic, and immunologic response to efavirenz- or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de abril de 2004;35(4):343-50.
145. Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S, Lampe F, Phillips AN, Nelson MR, et al. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients: a cohort study. *AIDS Lond Engl.* 4 de enero de 2002;16(1):53-61.
146. Emamzadeh-Fard S, Fard SE, SeyedAlinaghi S, Paydary K. Adherence to anti-retroviral therapy and its determinants in HIV/AIDS patients: a review. *Infect Disord Drug Targets.* octubre de 2012;12(5):346-56.
147. Blashill AJ, Perry N, Safren SA. Mental health: a focus on stress, coping, and mental illness as it relates to treatment retention, adherence, and other health outcomes. *Curr HIV/AIDS Rep.* diciembre de 2011;8(4):215-22.
148. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry.* agosto de 2001;58(8):721-8.

149. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de octubre de 2011;58(2):181-7.
150. Blashill AJ, Bedoya CA, Mayer KH, O'Cleirigh C, Pinkston MM, Remmert JE, et al. Psychosocial Syndemics are Additively Associated with Worse ART Adherence in HIV-Infected Individuals. *AIDS Behav.* 21 de octubre de 2014;
151. Samet JH, Walley AY, Bridden C. Illicit drugs, alcohol, and addiction in human immunodeficiency virus. *Panminerva Med.* junio de 2007;49(2):67-77.
152. Golin CE, Liu H, Hays RD, Miller LG, Beck CK, Ickovics J, et al. A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J Gen Intern Med.* octubre de 2002;17(10):756-65.
153. Metsch LR, Pereyra M, Colfax G, Dawson-Rose C, Cardenas G, McKirnan D, et al. HIV-positive patients' discussion of alcohol use with their HIV primary care providers. *Drug Alcohol Depend.* 1 de mayo de 2008;95(1-2):37-44.
154. Horvath KJ, Carrico AW, Simoni J, Boyer EW, Amico KR, Petroll AE. Engagement in HIV Medical Care and Technology Use among Stimulant-Using and Nonstimulant-Using Men who have Sex with Men. *AIDS Res Treat.* 2013;2013:121352.
155. Jones G, Hawkins K, Mullin R, Nepusz T, Naughton DP, Sheeran P, et al. Understanding how adherence goals promote adherence behaviours: a repeated measure observational study with HIV seropositive patients. *BMC Public Health.* 2012;12:587.
156. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 10 de septiembre de 1999;13(13):1763-9.
157. Bell DJ, Kapitaoy Y, Sikwese R, van Oosterhout JJ, Lalloo DG. Adherence to antiretroviral therapy in patients receiving free treatment from a government hospital in Blantyre, Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de agosto de 2007;45(5):560-3.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

158. Eholié S-P, Tanon A, Polneau S, Ouiminga M, Djadji A, Kangah-Koffi C, et al. Field adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de julio de 2007;45(3):355-8.
159. Horne R, Cooper V, Gellaitry G, Date HL, Fisher M. Patients' perceptions of highly active antiretroviral therapy in relation to treatment uptake and adherence: the utility of the necessity-concerns framework. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de julio de 2007;45(3):334-41.
160. Tugenberg T, Ware NC, Wyatt MA. Paradoxical effects of clinician emphasis on adherence to combination antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *AIDS Patient Care STDs*. abril de 2006;20(4):269-74.
161. Glass TR, De Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, et al. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. marzo de 2006;41(3):385-92.
162. Scanlon ML, Vreeman RC. Current strategies for improving access and adherence to antiretroviral therapies in resource-limited settings. *HIVAIDS Auckl NZ*. 2013;5:1-17.
163. Glass TR, Battegay M, Cavassini M, De Geest S, Furrer H, Vernazza PL, et al., Swiss HIV Cohort Study. Longitudinal analysis of patterns and predictors of changes in self-reported adherence to antiretroviral therapy: Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. junio de 2010;54(2):197-203.
164. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de noviembre de 2007;45(10):1377-85.
165. Ammassari A, Trotta MP, Murri R, Castelli F, Narciso P, Noto P, et al., AdICoNA Study Group. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de diciembre de 2002;31 Suppl 3:S123-7.

166. Parienti J-J, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de febrero de 2009;48(4):484-8.
167. Airoidi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:115-25.
168. Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. 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* 1999. 1 de julio de 2004;36(3):808-16.
169. Morillo Verdugo R, Martín Conde MT, Valverde Merino MP, Illaro Uranga A, Ventura Cerdá JM, Serrano López de las Hazas J, et al. [Development and validation of a prediction model to identify HIV+ patients with drug-related problems. A prediction study]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp.* octubre de 2012;36(5):343-50.
170. Chandwani S, Koenig LJ, Sill AM, Abramowitz S, Conner LC, D'Angelo L. Predictors of antiretroviral medication adherence among a diverse cohort of adolescents with HIV. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* septiembre de 2012;51(3):242-51.
171. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 7 de octubre de 2000;356(9237):1255-9.
172. Pádua CAM de, César CC, Bonolo PF, Acurcio FA, Guimarães MDC. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica Al.* abril de 2006;39(4):495-505.
173. Eluwa GI, Badru T, Agu KA, Akpoigbe KJ, Chabikuli O, Hamelmann C. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ARVs): incidence, type and risk factors in Nigeria. *BMC Clin Pharmacol.* 2012;12:7.
174. Pádua CAM de, César CC, Bonolo PF, Acurcio FA, Guimarães MDC. Self-reported adverse reactions among patients initiating antiretroviral therapy in Brazil. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* febrero de 2007;11(1):20-6.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

175. Mehta U, Durrheim DN, Blockman M, Kredt T, Gounden R, Barnes KI. Adverse drug reactions in adult medical inpatients in a South African hospital serving a community with a high HIV/AIDS prevalence: prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol.* marzo de 2008;65(3):396-406.
176. Pulagam P, Rajesh R, Vidyasagar S, Varma DM. Assessment of hematological adverse drug reactions to antiretroviral therapy in HIV positive patients at Kasturba Hospital Manipal. *BMC Infect Dis.* 4 de mayo de 2012;12(Suppl 1):P55.
177. Nagpal M, Tayal V, Kumar S, Gupta U. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy in AIDS patients at a tertiary care hospital in India: A prospective observational study. *Indian J Med Sci.* junio de 2010;64(6):245-52.
178. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 20 de enero de 2004;170(2):229-38.
179. Grant AD, Mngadi KT, van Halsema CL, Luttig MM, Fielding KL, Churchyard GJ. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. *AIDS Lond Engl.* noviembre de 2010;24 Suppl 5:S29-36.
180. Singh H, Dulhani N, Tiwari P, Singh P, Sinha T. A prospective, observational cohort study to elicit adverse effects of antiretroviral agents in a remote resource-restricted tribal population of Chhattisgarh. *Indian J Pharmacol.* octubre de 2009;41(5):224-6.
181. Carrieri MP, Villes V, Raffi F, Protopopescu C, Preau M, Salmon D, et al., APROCO-COPILOTE ANRS CO-08 Study Group. Self-reported side-effects of anti-retroviral treatment among IDUs: a 7-year longitudinal study (APROCO-COPILOTE COHORT ANRS CO-8). *Int J Drug Policy.* agosto de 2007;18(4):288-95.
182. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care.* 2013;25(4):400-14.
183. Wasti SP, Simkhada P, Randall J, Freeman JV, van Teijlingen E. Factors influencing adherence to antiretroviral treatment in Nepal: a mixed-methods study. *PLoS One.* 2012;7(5):e35547.

184. Molassiotis A, Nahas-Lopez V, Chung WYR, Lam SWC, Li CKP, Lau TFJ. Factors associated with adherence to antiretroviral medication in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS*. mayo de 2002;13(5):301-10.
185. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta MP, Ravasio L, De Longis P, et al., AdICONA Study Group. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de diciembre de 2001;28(5):445-9.
186. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Caruba T, Tauckoor A, Prognon P, Durieux P, et al. Information about medication in HIV-infected patients and its relation to adherence. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13642.
187. Molino C de GRC, Carnevale RC, Rodrigues AT, Visacri MB, Moriel P, Mazzola PG. Impact of pharmacist interventions on drug-related problems and laboratory markers in outpatients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:631-9.
188. Appolloni L, Locchi F, Girometti N, Calza L, Colangeli V, Manfredi R, et al. Integration among hospital pharmacists and infectious diseases physicians in the outpatient management of HIV infection. *Infez Med Riv Period Eziologia Epidemiol Diagn Clin E Ter Delle Patol Infett*. marzo de 2014;22(1):19-25.
189. Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, Macarthur RD, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS Lond Engl*. 2 de enero de 2008;22(1):75-82.
190. Casado JL, Codina C, Fernández J, Galindo MJ, Ibarra O, Llinas M. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. 2008.
191. Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care*. agosto de 1998;36(8):1138-61.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

192. Tuldrà A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayés R, Arnó A, Balagué M, 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* 1999. 1 de noviembre de 2000;25(3):221-8.
193. Knobel H, Carmona A, López JL, Gimeno JL, Saballs P, González A, et al. [Adherence to very active antiretroviral treatment: impact of individualized assessment]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. febrero de 1999;17(2):78-81.
194. Carmona A, Knobel H, Casado JL. Improvement of adherence in severe non-adherent patients after the intervention of a treatment adherence counsellor. XIV International AIDS Conference; 2002; Barcelona.
195. Safren SA, Otto MW, Worth JL, Salomon E, Johnson W, Mayer K, et al. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: life-steps and medication monitoring. *Behav Res Ther*. octubre de 2001;39(10):1151-62.
196. Martín J, Sabugal GM, Rubio R, Sainz-Maza M, Blanco JM, Alonso JL, et al. Outcomes of a health education intervention in a sample of patients infected by HIV, most of them injection drug users: possibilities and limitations. *AIDS Care*. agosto de 2001;13(4):467-73.
197. Spire B, Duran S, Souville M, Leport C, Raffi F, Moatti J-P, APROCO cohort study group. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med* 1982. mayo de 2002;54(10):1481-96.
198. De Bruin M, Hospers HJ, van den Borne HW, Kok G, Prins JM. Theory- and evidence-based intervention to improve adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in the Netherlands: a pilot study. *AIDS Patient Care STDs*. junio de 2005;19(6):384-94.
199. Collier AC, Ribaud H, Mukherjee AL, Feinberg J, Fischl MA, Chesney M, Adult AIDS Clinical Trials Group 746 Substudy Team. A randomized study of serial telephone call support to increase adherence and thereby improve virologic outcome in persons initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 15 de octubre de 2005;192(8):1398-406.

200. Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, Marks G, Crepaz N. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. A meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de diciembre de 2006;43 Suppl 1:S23-35.
201. Mannheimer SB, Morse E, Matts JP, Andrews L, Child C, Schmetter B, et al., Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Sustained benefit from a long-term antiretroviral adherence intervention. Results of a large randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de diciembre de 2006;43 Suppl 1:S41-7.
202. Conway B, Prasad J, Reynolds R, Farley J, Jones M, Jutha S, et al. Directly observed therapy for the management of HIV-infected patients in a methadone program. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de junio de 2004;38 Suppl 5:S402-8.
203. Macalino GE, Mitty JA, Bazerman LB, Singh K, McKenzie M, Flanigan T. Modified directly observed therapy for the treatment of HIV-seropositive substance users: lessons learned from a pilot study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de junio de 2004;38 Suppl 5:S393-7.
204. Mitty JA, Stone VE, Sands M, Macalino G, Flanigan T. Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: a work in progress. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de abril de 2002;34(7):984-90.
205. Altice FL, Maru DS-R, Bruce RD, Springer SA, Friedland GH. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de septiembre de 2007;45(6):770-8.
206. Pulido F, Ribera E, Moreno S, Muñoz A, Podzamczar D, del Pozo MA, et al. Once-daily antiretroviral therapy: Spanish Consensus Statement. *J Antimicrob Chemother.* noviembre de 2005;56(5):808-18.
207. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lozano F, Santos JR, et al., Spanish Group for FDAC Evaluation. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS Lond Engl.* 10 de septiembre de 2011;25(14):1683-90.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

208. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ Open*. 7 de enero de 2013;3(8):e003028.
209. García-Ramos SE, Santolaya Perrín MR, Fernández-Pacheco García-Valdecasas M. [Analysis of adherence and efficiency when replacing an antiretroviral therapy with efavirenz-emtricitabine-tenofovir in a single daily dose]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp*. octubre de 2012;36(5):315-20.
210. Bulgiba A, Mohammed UY, Chik Z, Lee C, Peramalah D. How well does self-reported adherence fare compared to therapeutic drug monitoring in HAART? *Prev Med*. 2013;57 Suppl:S34-6.
211. Escota GV, Patel P, Brooks JT, Bush T, Conley L, Baker J, et al., SUN Study Investigators. Short communication: The Veterans Aging Cohort Study Index is an effective tool to assess baseline frailty status in a contemporary cohort of HIV-infected persons. *AIDS Res Hum Retroviruses*. marzo de 2015;31(3):313-7.
212. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de agosto de 2007;45(5):535-44.
213. Diez M, Diaz A, Garriga C, Pons M, Ten A, Marcos H, et al. A low-cost, sustainable, second generation system for surveillance of people living with HIV in Spain: 10-year trends in behavioural and clinical indicators, 2002 to 2011. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014;19(20).
214. Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/sida. Resultados 2014. Análisis de la evolución 2000-2014. Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología-Plan Nacional sobre el Sida. Madrid; 2015.

215. Ventura Cerdá JM, Casado Gómez MA, Escobar Rodríguez I, Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L, Morales González JM, et al., estudio ARPAS (II). [Preferences, satisfaction and compliance with antiretroviral treatment: ARPAS study (II)]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp.* diciembre de 2007;31(6):340-52.
216. O'Neil CR, Palmer AK, Coulter S, O'Brien N, Shen A, Zhang W, et al. Factors associated with antiretroviral medication adherence among HIV-positive adults accessing highly active antiretroviral therapy (HAART) in British Columbia, Canada. *J Int Assoc Physicians AIDS Care Chic Ill* 2002. abril de 2012;11(2):134-41.
217. Tesoriero J, French T, Weiss L, Waters M, Finkelstein R, Agins B. Stability of adherence to highly active antiretroviral therapy over time among clients enrolled in the treatment adherence demonstration project. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de agosto de 2003;33(4):484-93.
218. Ventura Cerdá JM, Martín Conde MT, Morillo Verdugo R, Tébenes Cortés M, Casado Gómez MA. [Adherence, satisfaction and health-related quality of life in HIV-infected patients with antiretroviral therapy in Spain. The ARPAS study]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp.* agosto de 2014;38(4):291-9.
219. Panel de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Grupo de Estudio del Sida (GESIDA). [Improving adhesion to antiretroviral treatment]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp.* diciembre de 2008;32(6):349-57.
220. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. [Review of the test used for measuring therapeutic compliance in clinical practice]. *Atencion Primaria Soc Esp Med Fam Comunitaria.* agosto de 2008;40(8):413-8.
221. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al., GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS Lond Engl.* 8 de marzo de 2002;16(4):605-13.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

222. Tsega B, Srikanth BA, Shewamene Z. Determinants of non-adherence to antiretroviral therapy in adult hospitalized patients, Northwest Ethiopia. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:373-80.
223. Dworkin MS, Douglas GW, Rani GS, Chakraborty A. Adherence to highly active antiretroviral therapy in Hyderabad, India: barriers, facilitators and identification of target groups. *Int J STD AIDS*. 22 de marzo de 2015;
224. Silva JAG, Dourado I, Brito AM de, Silva CAL da. Factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy in adults with AIDS in the first six months of treatment in Salvador, Bahia State, Brazil. *Cad Saude Publica*. junio de 2015;31(6):1188-98.
225. Waite KR, Paasche-Orlow M, Rintamaki LS, Davis TC, Wolf MS. Literacy, social stigma, and HIV medication adherence. *J Gen Intern Med*. septiembre de 2008;23(9):1367-72.
226. Morojele NK, Kekwaletswe CT, Nkosi S. Associations between alcohol use, other psychosocial factors, structural factors and antiretroviral therapy (ART) adherence among South African ART recipients. *AIDS Behav*. marzo de 2014;18(3):519-24.
227. Daud MY, Qazi RA, Bashir N. Anti-retroviral drugs compliance in intravenous and non intravenous drug abusers. *J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC*. diciembre de 2014;26(4):437-40.
228. Kader R, Govender R, Seedat S, Koch JR, Parry C. Understanding the Impact of Hazardous and Harmful Use of Alcohol and/or Other Drugs on ARV Adherence and Disease Progression. *PloS One*. 2015;10(5):e0125088.

229. Grint D, Peters L, Rockstroh JK, de Wit S, Mitsura VM, Knysz B, et al., EuroSIDA in EuroCoord. Increased incidence of antiretroviral drug discontinuation among patients with viremic hepatitis C virus coinfection and high hyaluronic acid, a marker of liver fibrosis. *AIDS Lond Engl*. 20 de febrero de 2014;28(4):577-87.
230. Pizzirusso M, Lin J, Head C, Marcus SM, Ahmed S, Bräu N, et al. Impact of hepatitis C treatment initiation on adherence to concomitant medications. *J Assoc Nurses AIDS Care JANAC*. febrero de 2014;25(1):23-31.
231. Calvo-Cidoncha E, González-Bueno J, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Influence of treatment complexity on adherence and incidence of blips in HIV/HCV coinfecting patients. *J Manag Care Spec Pharm*. febrero de 2015;21(2):153-7.
232. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al., IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 6 de agosto de 2009;361(6):580-93.
233. Thomas DL. Advances in the treatment of hepatitis C virus infection. *Top Antivir Med*. mayo de 2012;20(1):5-10.
234. Montes Alvarez MJ. Parámetros predictivos de complicaciones macroangiopáticas en la diabetes mellitus tipo 2 que precisa insulino-terapia [tesis]. Cádiz (Spain): Universidad de Cádiz; 2005. 180 p.
235. Wilson IB, Bangsberg DR, Shen J, Simoni JM, Reynolds NR, Goggin K, et al., Multisite Adherence Collaboration on HIV 14 Investigators. Heterogeneity among studies in rates of decline of antiretroviral therapy adherence over time: results from the multisite adherence collaboration on HIV 14 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de diciembre de 2013;64(5):448-54.
236. Byakika-Tusiime J, Crane J, Oyugi JH, Ragland K, Kawuma A, Musoke P, et al. Longitudinal antiretroviral adherence in HIV+ Ugandan parents and their children initiating HAART in the MTCT-Plus family treatment model: role of depression in declining adherence over time. *AIDS Behav*. junio de 2009;13 Suppl 1:82-91.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos

237. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de abril de 2009;50(5):529-36.
238. Lima V, Fernandes K, Rachlis B, Druyts E, Montaner J, Hogg R. Migration adversely affects antiretroviral adherence in a population-based cohort of HIV/AIDS patients. *Soc Sci Med* 1982. marzo de 2009;68(6):1044-9.
239. Maqutu D, Zewotir T, North D, Naidoo K, Grobler A. Determinants of optimal adherence over time to antiretroviral therapy amongst HIV positive adults in South Africa: a longitudinal study. *AIDS Behav.* octubre de 2011;15(7):1465-74.
240. 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 Lond Engl.* 15 de mayo de 2010;24(8):1153-62.
241. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de octubre de 2006;43(7):939-41.
242. Quintana Basterra A et al. Association of effectiveness and adherence of antiretroviral treatment. 12th European AIDS Conference, Cologne, abstract PE10.1/6, 2009.
243. Tate JP, Justice AC, Hughes MD, Bonnet F, Reiss P, Mocroft A, et al. An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 20 de febrero de 2013;27(4):563-72.
244. Justice AC, Modur SP, Tate JP, Althoff KN, Jacobson LP, Gebo KA, et al., NA-ACCORD and VACS Project Teams. Predictive accuracy of the Veterans Aging Cohort Study index for mortality with HIV infection: a North American cross cohort analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de febrero de 2013;62(2):149-63.
245. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 16 de mayo de 2006;113(19):2335-62.

246. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 11 de julio de 2001;286(2):180-7.
247. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, Widera EW, Smith AK. Prognostic indices for older adults: a systematic review. *JAMA*. 11 de enero de 2012;307(2):182-92.
248. Tate J, Justice A, VACS Project Team. Change in a prognostic index for survival in HIV infection after one year on cART by level of adherence. 48th Annu Meet Infect Dis Soc Am. octubre de 2010;22-4.
249. Glass TR, De Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, et al. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. marzo de 2006;41(3):385-92.
250. Carrieri MP, Leport C, Protopopescu C, Cassuto J-P, Bouvet E, Peyramond D, et al. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: a 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de abril de 2006;41(4):477-85.
251. O'Connor JL, Gardner EM, Mannheimer SB, Lifson AR, Esser S, Telzak EE, et al., INSIGHT SMART Study Group. Factors associated with adherence amongst 5295 people receiving antiretroviral therapy as part of an international trial. *J Infect Dis*. julio de 2013;208(1):40-9.
252. Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIVAIDS Auckl NZ*. 2015;7:95-104.
253. Morrow T. Improved adherence expected with new HIV combo treatment. *Manag Care Langhorne Pa*. noviembre de 2012;21(11):53-4.
254. Nachega JB, Hsu AJ, Uthman OA, Spinewine A, Pham PA. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS Lond Engl*. 31 de julio de 2012;26 Suppl 1:S39-53.

Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VVIH positivos

255. Nachega JB, Parienti J-J, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mayo de 2014;58(9):1297-307.
256. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Fanti I, Colafigli M, Tamburrini E, et al. Relationship between self-reported adherence, antiretroviral drug concentration measurement and self-reported symptoms in patients treated for HIV-1 infection. *Infect Dis Lond Engl.* 2 de septiembre de 2015;1-8.
257. Fagbami O, Oluwasanjo A, Fitzpatrick C, Fairchild R, Shin A, Donato A. Factors Supporting and Inhibiting Adherence to HIV Medication Regimen in Women: A Qualitative Analysis of Patient Interviews. *Open AIDS J.* 2015;9:45-50.
258. Tabatabai J, Namakhoma I, Tweya H, Phiri S, Schnitzler P, Neuhann F. Understanding reasons for treatment interruption amongst patients on antiretroviral therapy--a qualitative study at the Lighthouse Clinic, Lilongwe, Malawi. *Glob Health Action.* 2014;7:24795.
259. Holtzman CW, Shea JA, Glanz K, Jacobs LM, Gross R, Hines J, et al. Mapping patient-identified barriers and facilitators to retention in HIV care and antiretroviral therapy adherence to Andersen's Behavioral Model. *AIDS Care.* 2015;27(7):817-28.
260. Garcia de la Hera M, Davo MC, Ballester-Añón R, Vioque J. The opinions of injecting drug user (IDUs) HIV patients and health professionals on access to antiretroviral treatment and health services in Valencia, Spain. *Eval Health Prof.* septiembre de 2011;34(3):349-61.
261. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm.* agosto de 2014;20(8):844-50.