

La adhesión al tratamiento antirretroviral; una perspectiva global del problema y posibles soluciones

Andrés Marco,
Hernando Knobel¹,
Ana Guelar¹

Programa VIH/SIDA.
Centro Penitenciario
de Hombres
de Barcelona.
Servicio de Medicina
Interna del Hospital
Nuestra Señora del
Mar de Barcelona¹.

Actualmente, el incumplimiento de los tratamientos en la infección por el VIH es uno de los principales focos de atención y debate en los foros científicos. La baja adherencia a las indicaciones médicas, ha sido, no obstante, una preocupación histórica que ha generado numerosas actuaciones sociosanitarias, algunas con participación policial y/o judicial y extraordinariamente punitivas¹⁻³. Muchas de estas actuaciones se han aplicado preventiva o terapéuticamente en casos de tuberculosis (TBC) –la enfermedad que presumiblemente las ha generado en mayor número- desde finales del siglo XIX hasta el momento actual^{2,3,4-6}. Sin embargo, y desde un punto de vista más farmacológico, la preocupación médica por el incumplimiento de las prescripciones terapéuticas se inicia con la era de los antibióticos, con la observación de que habitualmente el paciente no realizaba el tratamiento indicado de forma completa^{1,7-9}. El término *compliance* y *noncompliance* (cumplimiento y no cumplimiento) fue popularizado en la década de los setenta por los estudios de Sackett, Haynes y otros autores^{10,11}, aunque años más tarde sería puesto en controversia al entenderse que eran preferibles los términos *adherent* y *nonadherent* (adherente y no adherente) en cuanto enfatizaban la colaboración, el compromiso y la participación activa del paciente^{1,12}. En España, sin embargo, “cumplimiento” y “adherencia” suelen utilizarse indistintamente, sin que el uso de uno u otro implique, «a priori» y obligatoriamente, actividad o pasividad por parte del enfermo.

La adherencia al tratamiento

En estudios publicados sobre adherencia al tratamiento en el asma, la hipertensión, la diabetes, las dislipemias, la TBC o la infección por el VIH, el cumplimiento del tratamiento varía entre el 10 y el 90%¹³⁻

²⁴, estimándose que existe una adherencia media del 50% en procesos asintomáticos, crónicos o prolongados en el tiempo²⁵⁻³³. La gran variabilidad observada en el cumplimiento en estos estudios se debe, presumiblemente, a la diferente metodología empleada para llevarlos a cabo, que afecta no sólo a la patología en tratamiento, sino también al ámbito de actuación -ambulatorio, hospitalario u otros-, el tipo de reclutamiento de la muestra -desde aleatoria hasta enormemente hiperseleccionada para la realización de ensayos clínicos-, las condiciones o características del colectivo tratado -desde UDVPs a presos o poblaciones normativas-, el tipo de intervención -exclusivamente prescriptiva, dirigida, incentivada, etc.-, el tiempo de seguimiento, e, incluso, la cuantificación de la adherencia. Es por tanto complicado, cuando no imposible, realizar comparaciones de cumplimiento con otros procesos, e incluso extrapolar a otros pacientes con similar tratamiento, los resultados obtenidos en gran parte de los trabajos publicados.

Se piensa, por otra parte, que el grado de cumplimiento de las indicaciones terapéuticas es habitualmente supraestimado por los médicos prescriptores³³, que perciben las dificultades que ocasiona el tratamiento de forma muy diferente a como las percibe el enfermo³⁴. La dificultad del clínico para prever el grado de adherencia estriba, en gran medida, en que hay algunas características, fácilmente reconocibles, de enfermos incumplidores; pero no hay, sin embargo, factores predictores de buen cumplimiento que garanticen la adherencia a la terapia. Sociológicamente, y a partir sobre todo de estudios realizados con la adherencia al tratamiento de la TBC³⁵, se describen como potencialmente incumplidores colectivos como los alcohólicos, los indigentes, los presos, los pacientes con desestructuración familiar o social, los UDVP, los inmigrantes ilegales, los prostituidos, los enfermos mentales y aquellos en que ya existen antecedentes de abandonos previos de la terapia. Se ha sugerido,

Correspondencia:
Dr. Andrés Marco
Programa VIH/SIDA
Centro Penitenciario
de Hombres
Entenza 155.
Barcelona 08019.
e-mail:
23074amm@comb.es

en todo caso, que cualquier valoración de la adherencia al tratamiento debería realizarse de forma individualizada^{32,33,36}.

La adherencia en el tratamiento de la infección por el VIH

La estimación de la adherencia no es sencilla, ya que no hay un patrón estándar aceptado de manera universal. Resulta difícil establecer cuál es el grado de cumplimiento necesario para considerar a un paciente adherente y, por ello, se ha afirmado que no es infrecuente que en la literatura médica se califique de «adherentes» a pacientes que sólo lo son parcialmente¹, ya sea porque omiten parte de las dosis, porque nos se ajustan a las condiciones de la prescripción (relación con ayunos o ingestas, intervalos entre dosis, etc.) o por otras circunstancias. No obstante, de forma habitual se considera cumplidor al paciente que efectúa correctamente un mínimo del 80% de las pautas y dosis prescritas, porcentaje que puede ser suficiente, desde el punto de vista de la eficacia terapéutica, en gran número de procesos, pero que probablemente está alejado del umbral necesario, especialmente cuando la combinación farmacológica incluye inhibidores de la proteasa, en la infección por el VIH. Debe recordarse, a este respecto, que precisamente los incorrectos tratamientos y la adherencia errática ha sido la principal responsable de la aparición de cepas transmisibles farmacológicamente multiresistentes de *M.tuberculosis*. Una situación similar, en cuanto a transmisión colectiva de mutantes resistentes al VIH, es una temida posibilidad²⁹. Por ello, y fundamentado en estudios que han correlacionado cumplimiento con respuesta virológica^{30,31}, se entiende más prudente establecer el punto de corte de cumplimiento del tratamiento en la infección por el VIH en el 90%, clasificando al paciente como cumplidor cuando supera este porcentaje (>90%) y sólo como cumplidor parcial cuando está por debajo de este umbral (<90%)³².

En el caso de la infección por el VIH, se suele situar el abandono en torno al 20-60%^{20-24,37-39}, hecho de extraordinaria gravedad ya que el uso de terapias subóptimas y el incumplimiento de la terapia son las principales causas responsables de crear condiciones de presión selectiva que incrementan las posibilidades de aparición de mutantes resistentes³² y, subsiguientemente, fracaso terapéutico.

Factores asociados a la adherencia al tratamiento antirretroviral

La adherencia al TARV se ha relacionado con factores asociados al paciente, al tratamiento y a la enfermedad, así como con la organización y características del equipo de salud (tabla 1).

Factores relacionados con el tipo de paciente

Hay datos contradictorios sobre la influencia que ejercen algunos factores relacionados con el individuo en el cumplimiento terapéutico, posiblemente porque los estudios realizados se han llevado a cabo con poblaciones y metodología muy dispar. No obstante, variables como la edad, el sexo, la raza o el nivel educativo parecen incidir con escasa trascendencia en la adherencia, dada la coincidencia -aunque no unanimidad- existente en gran número de los trabajos publicados^{20,22,24,41-43}.

Los trastornos mentales (depresión, ansiedad u otros), sin embargo, son un factor observado frecuentemente en incumplidores^{20,24,33,42,43,45}, habiéndose sugerido, incluso, que el binomio alteración mental y pobre percepción del beneficio potencial del TARV es el principal responsable de la baja adherencia de buen número de pacientes²⁴. Por ello, pudiera ser razonable, y así ha sido recomendado por algunos autores^{32,33}, que en el equipo que atiende a este tipo de enfermos estuvieran integrados, dada la alta prevalencia de trastornos psicopatológicos, profesionales especializados en salud mental.

Se cita con frecuencia también la asociación de abuso de alcohol e incumplimiento del tratamiento^{12,32,41}. Hay, en cambio, más dudas en cuanto a la influencia del consumo de otras drogas, aunque hay trabajos que confirman esta asociación^{24,41,43}. Puede ser oportuno recordar que experiencias históricas realizadas en otras patologías prevalentes en UDVPs, como la TBC, han mostrado repetidamente que los consumidores de opiáceos difícilmente responden a las indicaciones terapéuticas si previa o complementariamente no se resuelven, cuando menos, sus necesidades adictivas. Estudios realizados en toxicómanos infectados por el VIH han mostrado, a este respecto, que estrategias diseñadas con estas premisas, y con medidas de apoyo social, pueden producir óptimos resultados en el cumplimiento terapéutico^{46,47}.

Es de destacar también la importancia que probablemente ejerce en la adherencia la influencia de la familia, la pareja o los amigos^{1,33,38}; considerándose muy conveniente que el plan de tratamiento comprenda -si es posible-, compromisos o «alianzas» con estos grupos, ya que existen mayores posibilidades de cumplimiento del TARV¹.

Factores asociados al tratamiento

El tratamiento de la infección por el VIH es complejo y favorecedor «per se» de mal cumplimiento. Incluye habitualmente numerosos fármacos -algunos de mal sabor, amplio tamaño que dificulta la deglución o complicada relación con ayuno o ingestas- y ocasiona con frecuencia efectos adversos. Es opinión unánime, de hecho, que la «simplificación» de la actual terapia, en número de fármacos y dosis, mejoraría la adherencia⁴⁸. El tratamiento debe prescribirse, además, por tiempo indefinido aún en casos asintomáticos y por ello, a menudo, el paciente no percibe la necesidad de la prescripción. No es tampoco favorecedor del cumplimiento la sustitución periódica de combinaciones farmacológicas, necesaria para impedir el deterioro inmunitario y virológico secundario al fracaso terapéutico^{49,50}, pero que resulta poco estimulante para el paciente cumplidor.

Otro aspecto considerado básico, en cuanto a la relevancia del cumplimiento terapéutico, es el grado en que la prescripción modifica o altera el estilo de vida del paciente, dificultando sus rutinas o actividades cotidianas. Es lo que se denomina *intrusividad*, entendiéndose que a mayor *intrusividad*, mayor probabilidad de incumplimiento de la terapia^{33,50}.

El TARV es, en definitiva, una terapia compleja, habitualmente desagradable, que altera frecuentemente los hábitos de paciente y, por tanto, de difícil cumplimiento independientemente de las connotaciones sociológicas del enfermo.

Factores asociados a la enfermedad

El curso clínico de la infección por el VIH ha variado extraordinariamente en los últimos años, siendo actualmente una enfermedad crónica, poco o nada sintomática durante grandes periodos de tiempo, aspectos ambos que suelen asociarse a la pobre adherencia terapéutica. Es, además, un proceso con graves repercusiones sociales, ligado asiduamente a la drogodependencia, la

sexualidad y la muerte. No sorprende, por tanto, que algunos pacientes entiendan necesario proteger su intimidad, ocultando el diagnóstico y cualquier circunstancia que pueda desvelar su carácter de infectado. De hecho, en encuestas realizadas a personas en tratamiento se ha observado que el 15% de los tratados refieren haber abandonado alguna vez la terapia para evitar que quienes les rodeaban en sus actividades diarias pudieran adivinar su condición de afectados⁵².

La influencia de la evolución de la infección en el grado de cumplimiento del tratamiento es, por otra parte, controvertido. Así, mientras hay es-

A) Variables relacionadas con el paciente*

- Rechazo del diagnóstico
- Ausencia de percepción de beneficio potencial de la terapia
- Inexistencia de apoyo de la pareja, la familia o los amigos.
- Alteración o trastorno mental
- Consumo de alcohol o drogas

B) Variables asociadas al tratamiento

- Existencia de muchos fármacos, muchas dosis, difícil ingestión, mal sabor o efectos adversos
- Insuficiente comprensión del tratamiento
- Insuficiente entendimiento de la relación riesgo/beneficio
- Interacciones con metadona u otros medicamentos
- Frecuentes cambios de combinaciones terapéuticas
- *Intrusividad* (alteración de las rutinas y estilo de vida del paciente)

C) Variables asociadas a la enfermedad

- Aversión a la enfermedad:
 - Temor a la identificación
 - Temor a la estigmatización y a la marginación social
- Concomitancia con otras enfermedades

D) Variables asociadas al equipo de salud

- Organización asistencial que impide la comunicación y la confianza
- Mala respuesta a las "necesidades" del paciente

(*): No hay unanimidad sobre la influencia de variables como la edad, el sexo, la raza o el nivel educativo en el cumplimiento del TARV.

Tabla 1.
Principales variables asociadas a una pobre adherencia

tudios que estiman que existe una mejor adherencia en estadios avanzados de la infección⁴⁴, otros afirman que hay un peor cumplimiento cuando existe severa inmunosupresión y diagnóstico de SIDA⁵³. Se piensa que el conocimiento del mal pronóstico de la infección en ausencia de terapia es, sin embargo, un factor que puede mejorar la adherencia⁴⁰.

Factores asociados al equipo de salud

La falta de adherencia terapéutica repercute claramente en la evolución de la infección por el VIH, pero también –aunque de modo diferente– repercute negativamente en los profesionales sanitarios y en el Sistema de Salud. El fracaso terapéutico, el frecuente incumplimiento de las prescripciones, el contacto con el sufrimiento y la muerte, y el habitual trato clínico con grupos de pacientes poco colaboradores puede conducir a la frustración, el desaliento e incluso a la tendencia –inconsciente– de culpabilizar de los malos resultados terapéuticos a la persona infectada^{54,55}. Las consecuencias económicas del pobre cumplimiento para el Sistema de Salud son, además, extraordinariamente importantes^{32,55}. Por ello, la mejora del cumplimiento del TARV debe involucrar a todos los afectados: pacientes, profesionales y administración sanitaria.

Se ha definido la adherencia como un compromiso adquirido por parte de médico y el enfermo con la instauración del tratamiento, después de haber comentado las ventajas e inconvenientes de éste⁵⁶. Por ello, pueden dificultar el cumplimiento algunos tipos de organizaciones asistenciales, poco favorecedoras de una adecuada relación médico-paciente. La consulta clínica con los infectados por el VIH debe ser cordial, accesible, generadora de confianza, comprensiva con las connotaciones sociales del paciente –sean las que fueren– y, sobre todo, extensa; es decir, prolongada el tiempo que se precise para informar, conocer, entender y decidir. La intervención debe ser multidisciplinar, incluyendo la participación de médicos, farmacéuticos, enfermeros, profesionales de la salud mental y trabajadores sociales^{32,36} y apoyarse, si es posible, en la colaboración de la pareja, la familia o los amigos. También puede utilizarse el soporte de organizaciones no gubernamentales, programas domiciliarios, comunidades terapéuticas, instituciones penitenciarias o programas de mantenimiento con agonistas opiáceos. Sólo la coordinación de esfuerzos y una cooperación

organizada de diversos profesionales puede atender el conjunto de factores asociados a la adherencia y diseñar un correcto plan terapéutico que supere la mera prescripción farmacológica.

Adherencia y tratamiento con metadona

En nuestro país la infección por el VIH afecta en gran medida a UDVPs. Muchos de ellos continúan el consumo de heroína o mantienen tratamiento con metadona, el fármaco más comúnmente utilizado en terapias con agonistas opiáceos. Los programas de mantenimiento con metadona (PMM) han mostrado una gran capacidad de retención de pacientes, superior a la observada en otro tipo de programas asistenciales para drogodependientes. Esta retención facilita el contacto con los UDVPs, algunos habitualmente alejados de otros dispositivos sociosanitarios, y permite su inclusión en programas de salud, atención médica y educación sanitaria. Por ello, se ha sugerido que los PMM pueden ser un adecuado instrumento para garantizar el cumplimiento del TARV⁴⁷, como lo han sido en otras enfermedades infecciosas altamente prevalentes en este colectivo^{18,19}. La utilización de estos programas como estrategia de control del cumplimiento terapéutico es probablemente útil, pero puede resultar, sin embargo, contraproducente si la combinación de metadona y fármacos antirretrovirales no es bien tolerada, ya que puede afectar negativamente al cumplimiento del tratamiento.

La principal fuente de interacciones entre metadona y antirretrovirales es el metabolismo hepático, tanto a nivel oxidativo en el citocromo P450 como a nivel glucurononconjugativo. Además, la metadona también puede afectar a la motilidad gastrointestinal, alterando la absorción de alguno de estos fármacos y potenciar incluso el efecto de algunos otros sobre el sistema nervioso central. La investigación sobre las interacciones de metadona con el TARV no ha aportado todavía datos definitivos sobre la combinación con algunos de estos fármacos, y resulta aún escasa sobre otros, por lo que nos movemos todavía sobre hipótesis que deben ser confirmadas con estudios rigurosos. Los inhibidores de la proteasa son inhibidores del citocromo P450, que es la vía del metabolismo de la metadona; sin embargo en la práctica clínica se ha observado que puede ser necesario aumentar la dosis de

metadona para mantener los mismos efectos. Los peores resultados, en cuanto a reducción de la metadonemia, se producen, no obstante, con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, especialmente con nevirapina y probablemente también con efavirenz, mientras que no parecen existir consecuencias destacables cuando se asocia con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos. Resulta indispensable, por consiguiente, que el clínico contemple estas posibles interacciones y procure, en su caso, resolverlas de forma inmediata -aumentando las dosificaciones y/o acortando el intervalo entre tomas del opiáceo-, ya que pueden generar alteraciones, como el síndrome de abstinencia^{57,58}, que motiven el abandono del TARV por parte del paciente drogodependiente.

Evaluación de la adherencia

Los métodos a utilizar en la evaluación del cumplimiento del TARV son muy diversos y presentan ventajas e inconvenientes (tabla 2). Se recomienda la utilización conjunta de varios de estos métodos con objeto de obtener un indicador completo, equilibrado y de menor sesgo⁵⁹. Es conveniente que la valoración de la adherencia incluya referencias sobre el número de unidades farmacológicas prescritas y autoadministradas -en fármacos, dosis e intervalos entre dosis- el tiempo de potencial cumplimiento y, finalmente, su correlación con un método clínico, virológico y/o analítico de medición como, por ejemplo, la determinación de la viremia detectable.

El único método objetivo de evaluación es, probablemente, el tratamiento directamente observado. También puede ser útil la monitorización del fármaco en sangre, aunque tiene el inconveniente de ofrecer sólo información puntual de cumplimiento, ya que su eficacia está condicionada por el factor tiempo, además de ser un método de alto coste económico. Pueden utilizarse también como instrumento de control de la adherencia algunas alteraciones de laboratorio secundarias a la utilización de un fármaco, como ocurre, por ejemplo, con el incremento del volumen corpuscular medio asociado al tratamiento con zidovudina.

Los métodos de evaluación a utilizar deben ser, no obstante y como se ha citado anteriormente,

variados y complementarios. Algunos son sencillos de aplicar, fácilmente adaptables a la consulta ordinaria y pueden aportar información valiosa. La asistencia continuada a las citas programadas, la información descrita por el paciente -generalmente muy útil, aunque en ocasiones, también engañosa- el recuento de la medicación dispensada y la correlación con la evolución clínica, virológica e inmunológica son métodos que permiten, a menudo y con certeza, orientar el grado de cumplimiento.

Intervenciones para mejorar el cumplimiento del TARV

El cumplimiento del tratamiento en la infección por el VIH está condicionado por la interacción de múltiples factores^{21,33,51,60}, algunos ajenos a las capacidades y posibilidades facultativas, precisando la intervención coordinada de un equipo de profesionales para obtener resultados satisfactorios. Es fundamental que este equipo conozca las vivencias del enfermo respecto a su enfermedad, evalúe su estado psicopatológico y conozca también sus connotaciones sociológicas, expectativas y modo de vida, de forma que pueda extraer las motivaciones que estimulen al paciente en el cumplimiento del tratamiento. No debe olvidarse, además, que la prescripción modificará, en mayor o menor grado,

A) Métodos Indirectos

- Información referida por el paciente al equipo sanitario
 - Entrevista
 - Cuestionario estructurado
- Asistencia a las citas y controles programados
- Recuento de la medicación
- Autoregistro de tomas
- Eficacia terapéutica: correlación con la evolución clínica, inmunológica y virológica.
- Sistemas electrónicos de monitorización (MEMS: *Medication Event Management Systems*).

B) Métodos Directos

- Monitorización del fármaco en sangre.
- Tratamiento directamente observado realizado por profesionales entrenados

Tabla 2.
Métodos directos e indirectos de evaluación de la adherencia

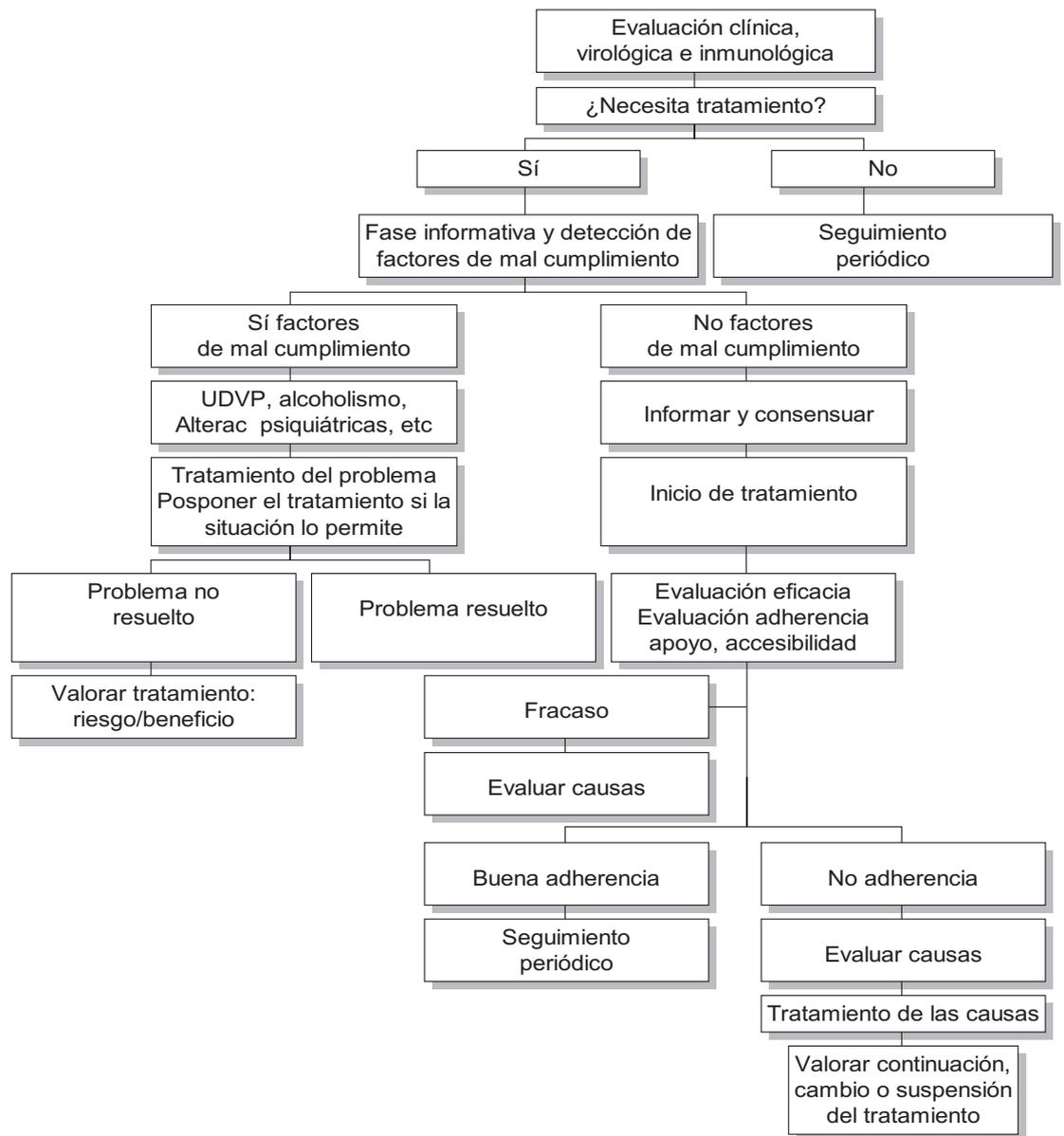


Figura 1. Algoritmo de actuación en el inicio y mantenimiento del tratamiento antirretroviral* (*): Tomada de Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. [Http://www.msc.es/sida/asistencia/adherencia_indice.htm](http://www.msc.es/sida/asistencia/adherencia_indice.htm). Abril, 1999

el estilo de vida. Es conveniente, por consiguiente, que estas modificaciones se seleccionen conjuntamente por profesional y paciente y se procure, en la medida de lo posible, adaptar la terapia al estilo de vida, de modo que sea una más de las actividades cotidianas³⁶.

El tratamiento directamente observado (TDO), utilizado y recomendado en el tratamiento de la TBC, podría ser de utilidad aplicado al VIH. En un estudio reciente se comparó la efectividad del TARV en pacientes en

prisión que realizaron TDO frente a pacientes con autoadministración del tratamiento; al año, el 85 % de los primeros tenían viremias indetectables frente al 50 % de los segundos⁶¹. No obstante, el TDO lleva aparejado el concepto de "obligatoriedad", generalmente porque la conducta del enfermo ocasiona un problema social de salud pública. Por esta causa, puede no parecer el instrumento adecuado en un proceso -la infección por el VIH- que no pone en peligro la salud de terceros, excepto en caso de ignorancia o

intencionalidad manifiesta del enfermo. Su aplicación, por tanto, quizás deba limitarse a aquellos sujetos con deterioro de las facultades mentales y/o físicas que les dificultan o imposibilitan la toma ordenada de la medicación. Sin embargo, el tratamiento supervisado asociado a los PMM, conviene no descartarlo prematuramente ya que convendría investigarlo de manera rigurosa en cuanto a indicaciones, efectividad a largo plazo, recursos necesarios y otras consideraciones éticas y personales.

A continuación se menciona un decálogo básico que se considera necesario para mejorar el cumplimiento:

1. El primer contacto médico-paciente debe realizarse en un entorno agradable que facilite la confianza. La primera consulta debe ser extensa, prolongada el tiempo que se precise para informar, conocer, entender y decidir.
2. Sólo en muy pocos casos el tratamiento de la infección por el VIH debe ser inmediato. Es preferible preparar al paciente, permitirle, tras ser detalladamente informado, reflexionar sobre una terapia compleja, efectiva, pero que precisa de un elevado cumplimiento. El clínico debe evaluar individualmente en cada caso la capacidad de adhesión a la terapia³², decidir el momento adecuado de la prescripción y realizar el seguimiento (fig. 1).
3. Los factores que se asocian a una mala adherencia deben ser atendidos por el clínico, cuando corresponda, o ser tratados por profesionales especializados: trabajadores sociales, profesionales en salud mental, expertos en drogodependencias, etc.
4. Es conveniente establecer "alianzas", que permitan garantizar o mejorar el cumplimiento. Para ello, es muy útil, cuando sea posible, el apoyo de la pareja, la familia o los amigos. También puede utilizarse la colaboración de organizaciones no gubernamentales, programas domiciliarios, seguimientos telefónicos, programas asistenciales de drogodependientes, etc.
5. El régimen terapéutico debe adaptarse cuanto se pueda a las rutinas y estilo de vida del enfermo, consensuándose con el paciente tras debatir ventajas e inconvenientes.
6. La asistencia debe ser próxima y, sobre todo, accesible, facilitando la resolución inmediata de incidencias relacionadas con el tratamiento. No son recomendables los cambios de profesionales que pueden alterar la confianza establecida entre médico y paciente.
7. Es conveniente que el suministro de medicación se realice progresivamente. Inicialmente, en cortos periodos de tiempo -aprovechables para estimular la adherencia y resolver dudas sobre fármacos y tratamiento- y, posteriormente, y según grado de cumplimiento, en intervalos mas alejados de tiempo.
8. Puede ayudar a alcanzar el objetivo la entrega de material gráfico que recuerda la importancia del correcto cumplimiento, la utilización de autoregistros de las tomas de medicación, el seguimiento telefónico una vez iniciada la terapia, el uso de envases o "pastilleros" o la utilización de recordatorios o "alarmas".
9. Las visitas de control y seguimiento permiten evaluar el grado de adherencia utilizando métodos sencillos y complementarios: asistencia a visitas, información mediante entrevista, recuento de medicación, correlación del potencial cumplimiento con evolución clínica, inmunológica y virológica, etc. Además, pueden ayudar a "incentivar" al paciente con la eficacia de la terapia, utilizando el descenso de la carga viral VIH plasmática y el incremento de los linfocitos CD4.
10. Es imprescindible, finalmente, que los profesionales que habitualmente mantienen mayor contacto con los pacientes (básicamente, profesionales de enfermería) estén sensibilizados con la importancia de la adherencia al TARV, ya que disponen de las mayores posibilidades de intervención.

Referencias

1. Lerner BH, Gulick RM, Neveloff Dubler N. Rethinking Nonadherence: Historical Perspectives on Triple-Drug Therapy for HIV Disease. *Ann Intern Med* 1998;129: 573-8.
2. Foster JP. Detention institutes for ignorant and vicious consumptives. *Transaction of the National Association for the Study and Prevention of Tuberculosis* 1905;1:333-8.
3. Lerner BH. Temporarily detained: tuberculous alcoholics in Seattle, 1949 through 1960. *Am J Public Health* 1996;86:257-65.
4. Teller ME. The Tuberculosis Movement: A Public Health Campaign in the Progressive Era. New York: Greenwood Pr; 1988:93-4.
5. Slutkin G. Management of tuberculosis in urban homeless indigents. *Public Health Rep* 1986;101: 481-5.
6. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993;328:521-6.

7. Mohler DN, Wallin DJ, Dreyfus EG. Studies in the home treatment of streptococcal disease. I. Failure of patients to take penicillin by mouth as prescribed. *N Engl J Med* 1955;252:1116-8.
8. Bergman AB, Werner RJ. Failure of children to receive penicillin by mouth. *N Engl J Med* 1963;268:1334-8.
9. Davis MS, Eichhorn RL. Compliance with medical regimens: a panel study. *J Health Hum Behav* 1963;54:240-9.
10. Sackett DL, Haynes RB, eds. *Compliance with Therapeutic Regimens*. Baltimore, MD: Johns Hopkins Univ Pr, 1976.
11. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. *Compliance in Health Care*. Baltimore, MD: Johns Hopkins Univ Pr, 1979.
12. Dobkin JF. You say "Adherence", I say "Compliance". *Infect Med* 1998;15:11-65.
13. Schmalting KB, Afari N, Blume AW. Predictors of treatment adherence among asthma patients in the emergency department. *J Asthma* 1998;35:631-6.
14. Shaw E, Anderson JG, Maloney M, Jay SJ, Fagan D. Factors associated with noncompliance of patients taking antihypertensive medications. *Hosp Pharm* 1995;30:201-7.
15. Garay-Sevilla ME, Malacara HJM, González-Parada F, Jordan-Ginés L. The belief in conventional medicine and adherence to treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications* 1998;12:239-45.
16. Wirebaugh SR, Whitney EJ. Long term compliance with lipid-lowering therapy. *Pharm Ther* 1993;18:559-71.
17. Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK, Hollenberg NK, Testa MA, Saperia GM et al. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs. Do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med* 1995;332:1125-31.
18. Pablos-Mendez A, Knirsch CA, Barr RG, Lerner BH, Frieden TR. Non-adherence in tuberculosis treatment: predictors and consequences in New York City. *Am J Med* 1997;102:164-70.
19. Marco A, Caylà JA, Serra M, Pedro R, Sanrama C, Guerrero R et al. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy program for prisoners before and after release. *Eur Resp J* 1998;12:967-71.
20. Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH, Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care* 1996;8:261-9.
21. Knobel H, Serrano C, Pavesi M, Marrugat J, Montaner JSG. The impact of patient acceptance and adherence on survival in antiretroviral therapy. *AIDS Cyber J* 1998;1:238-54.
22. Knobel H, Carmona A, López JL, Giméno JL, Saballs P, González A et al. Adherencia al tratamiento antiretroviral de gran actividad: impacto de una intervención de asesoramiento individualizado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:78-81.
23. Mostashari F, Riley E, Selwin PA, Altice FL. Acceptance and adherence with antiretroviral therapy among HIV-infected women in a correctional facility. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:341-8.
24. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1763-9.
25. Stephenson BJ, Rowe BH, Haynes RB, Macharia WM, Leon G. Is this patient taking the treatment as prescribed? *JAMA* 1993;269:2779-81.
26. Wright EC. Non compliance. Or how many aunts has Matilda? *Lancet* 1993;342:909-13.
27. Eraker SA, Kirscht JP, Becker MH. Understanding and improving compliance. *Ann Intern Med* 1984;100:258-68.
28. Marco A, Saíz de la Hoya P. ¿Qué es la adherencia? Justificación del Manual. En: *Manual de Formación. Adherencia al Tratamiento con Fármacos Antiretrovirales dentro y fuera de Prisión*. Doyma (eds). Madrid: 1999.
29. Altice FL, Friedland GH. The Era of Adherence to HIV Therapy. *Ann Intern Med* 1998;129:503-05.
30. Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C et al. How much adherence is enough?. A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEMS Caps (abstract). Chicago, 6 th. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 1999.
31. Urquhart J, Blaschke TF. Patient compliance with anti-HIV treatments. *Practical issues in HIV and AIDS Patient management* 1997;7:1-8.
32. Knobel H, Codina C, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enf Infecc y Microbiol Clin* (en prensa).
33. Knobel H, Guelar A. Estrategias para el cumplimiento terapéutico en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *JANO* 1999;57:683-5.
34. Wall TL, Sorensen JL, Batki SL, Delucchi KL, London JA, Chesney MA. Adherence to zidovudine among HIV-infected methadone patients: a pilot study of supervised therapy and dispensing compared to usual care. *Drug Alcohol Depend* 1995;37:261-9.
35. Unidad de Investigación de la Tuberculosis de Barcelona, Grupo TIR de la SEPAR y GESIDA. Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1999;113:710-15.

36. Saíz de la Hoya P, Marco A. Variables que afectan a la adherencia en población general y en el colectivo penitenciario. En: *Manual de Formación. Adherencia al Tratamiento con Fármacos Antirretrovirales dentro y fuera de Prisión*. Doyma (eds). Madrid: 1999.
37. Hecht FM, Colfax G, Swanson M, Chesney MA. Adherence and Effectiveness of Protease Inhibitors in Clinical Practice. 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, 1998 (Resumen 151).
38. Tebas, P, Royal M, Fichtenbaum C, Blutman J, Arens M, Horgan M *et al.* Relationship between adherence to HAART and disease state. 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Chicago, 1998 (Resumen 149).
39. Knobel H, Serrano C, Hernández P, Pavesi M, Díez A. Aceptación, cumplimiento y tolerancia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Med Int* (Madrid) 1997;14:445-9.
40. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997; 11:1665-1670.
41. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN *et al.* The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS* 1999;13:1099-107.
42. Holzemer WL, Corless IB, Nokes KM, Turner JG, Brown MA, Powell-Cope GM *et al.* Predictors of self-reported adherence in persons living with HIV. *Aids Patient Care STDS* 1999;13:185-97.
43. Carrieri MP, Moatti JP, Vlahov D, Obadia Y, Reynaud-Maurupt C, Chesney M. Access to antiretroviral treatment among French HIV infected injection drug users: the influence of continued drug use. MANIF 2000 Study Group. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:4-8.
44. Bond W, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm* 1991;9:1978-88.
45. Besch L. Compliance in Clinical Trial. *AIDS* 1995;9:1-10.
46. Freeman RC, Rodriguez GM, French JF. Compliance with AZT treatment regimen of HIV-seropositive injection drug users: a neglected issue. *AIDS Educ Prev* 1996;8:58-71.
47. Sorensen JL, Mascovich A, Wall TL, DePhilippis D, Batki SL, Chesney M. Medication adherence strategies for drug abusers with HIV/AIDS. *AIDS Care* 1998;10:297-312.
48. Reijers MH, Weberling GJ, Jurrians S, Wit PW, Weigel HM, Ten Kate RW *et al.* Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals. Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet* 1988;352:185-90.
49. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Khan JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* 1997; 277:145-53.
50. McDonald CK, Kuritzkes DR. Human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Arch Intern Med* 1997;157:951-9.
51. Tuldrá A, Ferrer MJ, Rodríguez C. Adherence To Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART): Elements For Intervention And Research. <http://www.prous.comtmsida/CyberAIDS>, 1998.
52. Anónimo. Resultados Preliminares del Programa PACTA (Programa de Apoyo al Cumplimiento Terapéutico Antirretroviral). Madrid: Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief y Laboratorios DuPont Pharma, 1999.
53. D'Arminio Monforte A, Testa L, Adorni F, Chiesa E, Bini T, Moscatelli GC *et al.* Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experience patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS* 1998;12:1631-37.
54. Ortega E. Adherencia al tratamiento antirretroviral. En: *Avances en el manejo del paciente infectado por el VIH*. MSD eds. Madrid: 1999.
55. Romero M, García Mota D. Intervenciones para mejorar la adherencia al TARV. En: *Manual de Formación. Adherencia al tratamiento con antirretrovirales dentro y fuera de prisión*. Doyma (eds). Madrid: 1999.
56. Gordillo MV. Adherencia y tratamiento antirretroviral. En: *Manual del SIDA*. Soriano V, González Lahoz (eds). Madrid: IDEPSA, 1999.
57. Geletko SM, Erickson AD. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 93-4.
58. Altice FL, Friedland GH, Cooney EL. Nevirapina induced opiate withdrawal among injection drug users with infection receiving methadone. *AIDS* 1999; 13: 957-62.
59. García-Mota D, Romero M. Evaluación de la adherencia. En: *Manual de Formación. Adherencia al tratamiento con antirretrovirales dentro y fuera de prisión*. Doyma (eds). Madrid: 1999.
60. Friedland CH. Adherence, compliance and HAART. *AIDS Clinical Care* 1997; 9: 51-54.
61. Fischl M, Rodriguez A, Scerpella E, Monroig R, Thompson L, Rehtine D. Impact of directly observed therapy on outcomes in HIV clinical trials. San Francisco (California): Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2, 2000 (Abstract 71).