

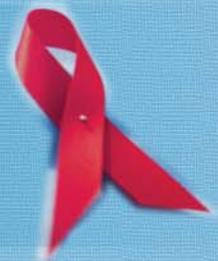


Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**



***REGLAMENTACION TECNICA PARA  
MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO  
ANTIRRETROVIRAL EN VENEZUELA***





Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**



***REGLAMENTACION TECNICA PARA  
MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO  
ANTIRRETROVIRAL EN VENEZUELA***



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**



***REGLAMENTACION TECNICA PARA MEJORAR LA  
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO  
ANTIRRETROVIRAL EN VENEZUELA***

---



**PROGRAMA NACIONAL DE SIDA/ITS**  
**Caracas, Septiembre 2008**

## **COMITE TECNICO REVISOR**

---

### **AUTORES:**

**Dra. Marbelys Hernández P.**

Médico Internista Infectólogo, Jefe Componente Atención del Programa Nacional SIDA/ITS, Ministerio Poder Popular para la Salud. Venezuela.

**Dra. Deisy Matos.**

Coordinadora Jefe del Programa Nacional SIDA/ITS, Ministerio Poder Popular para la Salud, Venezuela.

**Capítulo de Adherencia Embarazadas: Dra. Ana Carvajal,** Infectólogo Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas, Caracas.

**Capítulo de Adherencia en niños y adolescentes: Dra. María Graciela López,** Pediatra Infectólogo, Hospital J. M. de los Rios, Caracas.

### **VALIDACION INTERNACIONAL:**

**Dra. Bertha Gómez.**

Asesora Subregional en VIH/SIDA/ITS, Países Andinos, OPS/OMS

### **Agradecimientos:**

*El Programa Nacional de SIDA/ITS agradece las opiniones emitidas por vía Internet a: Dra. Norka Balliachi, Dra. Zenaida Castillo y Dra. Regina López.*

**Caracas, Septiembre 2008.**

## **ÍNDICE**

---

- I. INTRODUCCIÓN
- II. OBJETIVOS
- III. DEFINICIÓN DE ADHERENCIA
- IV. IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA
  - 1. Breve reseña de estudios latinoamericanos.
  - 2. Cifras de adherencia - nivel de adherencia necesario para prevenir la aparición de resistencia.
  - 3. ¿Por qué es difícil lograr 100% adherencia?.
- V. FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA ADHERENCIA
  - 1. Relacionados con el paciente.
  - 2. Relacionados con la enfermedad.
  - 3. Relacionados con el tratamiento antirretroviral (TARV).
  - 4. Relacionados con el médico y el sistema de salud.
- VI. SEGUIMIENTO Y MEDICIÓN DE LA ADHERENCIA
  - 1. Métodos directos:
    - Concentraciones plasmáticas.
    - Evolución clínica.
  - 2. Métodos indirectos
    - Evaluación por el médico.
    - Control electrónico.
    - Recuento de medicamentos.
    - Registros de farmacias sobre dispensación de los ARVs.
    - Cuestionarios e interpretación
    - Cuestionario de SMAQ.
    - Escala de Morinsky.
    - Cuestionario simplificado de adherencia.
- VII. ESTRATEGIAS PARA INCREMENTAR LA ADHERENCIA AL TARV
  - 1. Estrategias de apoyo y ayuda.
  - 2. Prescripción de TARV.
  - 3. Seguimiento del TARV: papel del médico, farmacéutico, enfermera, psicólogo.
  - 4. Estrategias de intervención.
  - 5. Estrategias en el tratamiento.
- VIII. ADHERENCIA EMBARAZADAS.
- IX. ADHERENCIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.
- X. RECOMENDACIONES.
- XI. CONCLUSIONES.
- XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

## **I. INTRODUCCIÓN**

---

El presente documento reseña la labor de revisión realizada por el Programa Nacional de SIDA/ITS (PNSIDA/ITS) y algunas de sus recomendaciones, con miras a mejorar la adherencia al TARV en Venezuela. Su principal objetivo es ofrecer un apoyo a los médicos especialistas tratantes de pacientes con VIH/SIDA, para su control clínico y terapéutico, sirviendo de base para establecer una guía más sencilla para uso y cumplimiento por parte del paciente. Los cambios frecuentes en el TARV son motivo de preocupación para el Programa Nacional de SIDA/ITS, pues cada día aumenta el número de pacientes que ameritan esquemas de TARV de rescate, constituyéndose en un grupo de pacientes que habiendo recibido múltiples TARV, desarrollan multirresistencia, y desencadenan una situación en la cual las opciones terapéuticas son limitadas o no existen.

Es igualmente preocupante que muchos pacientes con VIH/SIDA presentan fallas virológicas y/o clínicas, a pesar de que el 40% de los resultados de sus pruebas de resistencia demuestran sensibilidad a los antirretrovirales (ARVs). Esto es indicativo de incumplimiento del TARV y, por consiguiente, plantea problemas de adherencia. Por otra parte, en el curso del 2006-2007, se ha hecho evidente que cerca del 15% de las indicaciones para el TARV de inicio presentan errores médicos.

Esto conlleva evidentemente a la posibilidad de falla terapéutica en los pacientes, además de incrementar en forma constante el gasto presupuestario para la adquisición de ARVs ya que cada año es mayor el número de pacientes que cumplen un TARV de 3ª, 4ª ó 5ª línea. Sin embargo, no se puede garantizar el éxito terapéutico si los pacientes no cumplen adecuadamente el TARV y/o si los médicos no formulan indicaciones para tratamiento libres de error.

Las recomendaciones que aquí se formulan con relación a determinadas intervenciones terapéuticas emanan de una amplia revisión y análisis de la información procedente de diversos tipos de estudios tales como los de cohortes, casos y controles, así como de guías y recomendaciones publicadas. Dependiendo de cuál sea la procedencia de los datos, se han establecido tres niveles de recomendación: Nivel A: estudios aleatorizados y controlados, Nivel B: estudios de cohortes o de casos y controles y, Nivel C: estudios descriptivos u opinión de expertos.

Desde el inicio de la epidemia en el año 1982 hasta el 2006 se han registrado 61.426 casos de SIDA. Según los registros del Ministerio del Poder Popular para la Salud, el rango de edad dentro del cual se presenta la enfermedad con mayor frecuencia es de 25 a 45 años, observándose una tendencia al ascenso sostenido entre los grupos más jóvenes de la población (15 - 25 años).

Para el 14/03/2008, existían 23.252 pacientes registrados en la base de datos del PNSIDA/ITS recibiendo TARV ( 3.107 pacientes controlados en hospitales adscritos al Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) y 20.145 pacientes controlados en hospitales adscritos al Ministerio del Poder Popular para la Salud

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

(MPPS) y Sanidad Militar. Cabe destacar, sin embargo, que durante el 2006 y 2007, 20 a 30% de las solicitudes de TARV fueron para cambiar a un 2°, 3° o 4° esquema ARV.

No existen estudios nacionales sobre adherencia al TARV. No obstante, al seleccionar al azar a un grupo de 1.045 pacientes cuyas fichas de solicitud de TARV fueron recibidas en el PNSIDA/ITS en el 2007, pudo evidenciarse que las causas de cambio del TARV (formuladas por el médico tratante) fueron:

1. Intolerancia a la medicación - 300 pacientes (28,71%),
2. Sospecha de resistencia (Falla clínica, virológica o inmunológica) - 534 pacientes (51,10 %),

En 211 pacientes (20,19%), no se registró ni se justificó el cambio. Más aún, en ningún paciente se señaló como causa de cambio de TARV la no adherencia a la terapia. En consecuencia, no queda claro si es el paciente quien no revela la información, si por el contrario es el médico quien no investiga sobre adherencia, o, si el médico interroga al paciente, no lo registra en la ficha de solicitud de TARV. El resultado conlleva a la dificultad para obtener datos referentes al perfil del paciente afectado por el VIH en el país y su adherencia al TARV y ello se torna aún más complejo cuando el médico tratante no registra todos los datos solicitados en la ficha. En este caso en particular, de un total de 1.045 pacientes, solo en el 80% de los casos se especificó la causa o razón del cambio del TARV.

## **II. OBJETIVOS**

---

### ***Objetivo General***

- Establecer una reglamentación técnica nacional para fortalecer las acciones que busquen mejorar la adherencia al TARV de los pacientes con VIH/SIDA en el país.

### ***Objetivos específicos***

- Establecer una definición de adherencia a los ARVs recomendada por el Programa Nacional de SIDA/ITS del MPPS, a ser adoptada por los especialistas en el tema de VIH en el país;
- Reseñar la importancia de la adherencia en el éxito del TARV y los factores que influyen sobre esta;
- Describir las principales estrategias de seguimiento y medición de la adherencia al TARV;
- Recomendar estrategias y acciones a ser instauradas por los servicios, consultas y equipos de trabajadores de salud involucrados en la atención integral del paciente con VIH/SIDA y mediante el fortalecimiento de las actividades de los trabajadores de la salud y de la sociedad civil con el fin de mejorar la adherencia al TARV.

## **III. DEFINICIÓN DE ADHERENCIA**

---

**¿Qué es adherencia?** La adherencia se refiere al cumplimiento del tratamiento o régimen terapéutico indicado. Implica la buena disposición del paciente para iniciar el tratamiento y su capacidad para tomar los medicamentos conforme a las

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

indicaciones médicas. Los pacientes deben ser “socios activos” de los médicos en su propia atención, donde la comunicación es un requisito esencial para la buena práctica clínica.

Según la Décimo Sexta Conferencia Anual sobre VIH el 2007 (16th Annual HIV Conference 2007), la adherencia se define como el “cumplimiento responsable y metódico de las indicaciones que el médico brinda al paciente para su tratamiento, tales como las indicaciones de cómo tomar los medicamentos, cuándo y como hacer controles, etc”.<sup>1</sup> Sin embargo, no existe realmente una definición universalmente aceptada pues resulta difícil aceptar la visión de vida, de enfermedad y de tratamiento que tienen otros. La tolerancia y la aceptación debe ser el fundamento de la interacción de todo médico con sus pacientes.

No obstante, existe una nueva concepción de la adherencia, según la cual el médico sugiere desde lo técnico y el paciente opina y decide cuál de las opciones que se le ofrecen se adecua mejor a su forma de ser, a su trabajo y a su estilo de vida. Esta nueva visión exige al médico abandonar la omnipotencia y al paciente expresar sus deseos, sus miedos y sus conflictos, para juntos poder obtener los mejores resultados.

Es así como GESIDA/SEFH/SPNS de España proponen la siguiente definición: **“adherencia es la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del TARV que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral”<sup>2</sup>.**

Por lo tanto, la adherencia incorrecta no es solamente el porcentaje de dosis de medicación no tomadas. La adherencia a corto y a largo plazo es el resultado de un proceso complejo que se desarrolla a través de diferentes etapas: la aceptación del diagnóstico, la percepción de la necesidad de cumplir con el tratamiento de la forma correcta, la motivación para hacerlo, la disposición y capacitación para desarrollar las habilidades necesarias, la capacidad de superar las barreras o dificultades que se presenten, y el mantenimiento de los logros alcanzados con el paso del tiempo.

### **IV. IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA**

---

La adherencia a los ARVs tiene implicaciones a cuatro niveles:

- Nivel Individual, porque la disminución de una adecuada adherencia limita marcadamente los beneficios terapéuticos y favorece la aparición de resistencias en cada caso tratado;
- Nivel de la comunidad, ya que los virus resistentes pueden transmitirse por todas las vías de contagio de la infección,
- Nivel de servicios de salud ya que la pérdida de adherencia conlleva la necesidad de tratamientos más complejos y por lo tanto equipos de atención mucho más especializados, así como el riesgo aumentado de falla de TARV con incremento de morbilidad y mortalidad así como la demanda de servicios,

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

- Finalmente, a Nivel económico, pues el empleo inadecuado de estos medicamentos conlleva a un gasto claramente ineficiente.

En Venezuela en particular, cada año se incrementa el presupuesto destinado a la adquisición de los ARVs y para el año 2007 éste superó los 100 Mil Millones de Bolívares. Venezuela es uno de los pocos países en el mundo que garantiza atención universal a los pacientes con VIH/SIDA y suministra medicamentos ARVs, medicamentos para infecciones oportunistas, suplementos nutricionales y fórmulas lácteas para los niños hijos de madres con VIH/SIDA.

### **1. *Latinoamérica***

En años recientes la región latinoamericana ha logrado avances importantes en el control de la pandemia del VIH/SIDA. Para el 2006, de las 490 mil personas necesitadas de tratamiento antirretroviral, lo están recibiendo más de 350 mil<sup>3</sup>, lo que significa una cobertura de 72 por ciento. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), América del Sur es una de las regiones del mundo donde están más extendidos los tratamientos antirretrovirales y el costo lo están cubriendo principalmente los gobiernos de la región. Sin embargo, a la luz de los elevados precios de los medicamentos, se ha puesto en duda la sustentabilidad de este modelo a largo plazo.

### **2. *Cifras de Adherencia***

Por otra parte, dada la ausencia de un estándar aceptado de manera universal, no es fácil estimar la adherencia. Resulta difícil establecer cuál es el grado de cumplimiento necesario para considerar a un paciente adherente y es sabido que en la literatura médica suele calificarse como «adherentes» a pacientes que sólo lo son parcialmente, ya sea porque omiten parte de las dosis, porque no se ajustan a las condiciones de la prescripción (relación con ayunos o ingesta de alimentos, intervalos entre dosis, etc.) o por otras circunstancias. Así, se estima que realizan correcta y adecuadamente el tratamiento indicado sólo el 50% de los pacientes que presentan una enfermedad crónica.<sup>4,5</sup> No obstante, de forma habitual se considera cumplidor al paciente que cumple correctamente con un mínimo del 80% de las pautas y dosis prescritas, porcentaje que puede ser suficiente, desde el punto de vista de la eficacia terapéutica. Sin embargo, Patterson et al, observaron que, en la infección por el VIH, existía una clara correlación entre el grado de cumplimiento terapéutico y la aparición de fracaso virológico. Aunque no se sabe con certeza cuál es el grado de cumplimiento mínimo para que el tratamiento antirretroviral (TARV) resulte eficaz, parece necesitarse un cumplimiento igual o superior al 95% para obtener una tasa de fracaso virológico de aproximadamente el 20% de los casos.<sup>5</sup> Otros consideran 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%)<sup>6</sup>.

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

Con respecto al abandono del TARV, las causas suelen ser variadas y lo sitúan entre un 20 hasta un 60%,<sup>7-11;12-14</sup> hecho de extraordinaria gravedad ya que el uso de terapias subóptimas y el incumplimiento de la terapia son las principales causas de aparición de virus mutantes resistentes y, por ende, del fracaso terapéutico.

En un estudio realizado en Chile en 84 pacientes,<sup>15</sup> el 81% de aquellos con una adherencia mayor de 95% alcanzaron supresión viral completa a 3 meses, comparado con sólo un 64% entre los que tuvieron una adherencia de 90 a 95%, y apenas 6% entre aquellos cuya adherencia fue menor de 70%. Esta asociación fue altamente significativa desde el punto de vista estadístico ( $p < 0.0001$ ).

Por otra parte, en la mayoría de los estudios realizados en España se establece el grado de cumplimiento entre el 50-80%<sup>11,16-19</sup>; estos trabajos suelen caracterizarse por presentar un corto periodo de seguimiento y se estima que la adherencia disminuye progresivamente con el tiempo. Este señalamiento parece confirmarse a partir de los datos aportados por estudios de amplias cohortes, como la serie GEEMA y la serie APROCO, con seguimientos de 12 meses y 3 años, que obtienen tasas de cumplimiento del 29%<sup>20</sup> y 26%<sup>21</sup>, respectivamente.

Estudios como el ICONA22, en el cual se evaluaron 862 pacientes, durante 45 semanas de seguimiento, evidenciaron que en 61 pacientes (20%) la no adherencia fue la causa del cambio de TARV. Otros estudios como PASPORT, describen el impacto en la adherencia del régimen seleccionado.<sup>23</sup>

No se encontraron publicaciones que abordaran de una manera sistemática la tolerancia y los efectos adversos de corto y largo plazo de las distintas formas de TARV. Las diferencias en las formas de medir y reportar estos efectos en los estudios individuales hace difícil llegar a conclusiones sólidas por el momento.

### *¿Porque es difícil lograr 100% de adherencia?*

Es difícil porque en muchos casos, los regímenes terapéuticos pueden ser complicados, implicando la toma de múltiples tabletas al día, en otros con requerimientos de ayuno, o de tomarse con las comidas, o antes o después de otros medicamentos. Esto puede evidentemente ser difícil para algunos pacientes sobre todo los más enfermos o los que tienen coinfecciones o infecciones oportunistas, que además deben recibir tratamientos para estas y muchas veces pueden experimentar efectos adversos causados por los medicamentos. Existiendo otros factores que influyen sobre el incumplimiento del tratamiento o la **no adherencia** que pueden ir desde los ya mencionados efectos secundarios indeseables y muy molestos, hasta la falta de conciencia respecto a la necesidad e importancia del tratamiento, pasando por factores socio-económicos o personales como el estar ocupado al momento de la dosis, estar de viaje, o estar deprimido o enfermo, o sencillamente no recordar que debía cumplir la dosis.

Por ello es fundamental informar claramente al paciente que la falta de adherencia es una de las causas primordiales que obligan a cambiar el TARV, pudiendo desencadenar en falla terapéutica.

## **V. FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA ADHERENCIA**

---

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que estudian las variables que permiten predecir la adherencia. Sin embargo, existen muchas limitaciones que hacen difícil generalizar los resultados de los diferentes estudios: el método utilizado para medir la adherencia, los factores evaluados, la población estudiada y el diseño del estudio.

En la mayoría de los estudios, los factores estudiados pueden clasificarse en cuatro grandes grupos:

- Factores relacionados al paciente.
- Factores relacionados con la enfermedad.
- Factores relacionados con el medicamento o esquema de ARVs.
- Factores relativos a la relación médico-paciente o al sistema de salud que provee los servicios.

### **1. Factores relacionados con el Paciente**

Los datos sobre la influencia que ejercen algunos factores relacionados con el individuo en el cumplimiento terapéutico son contradictorios, posiblemente porque los estudios realizados se han llevado a cabo con poblaciones y metodologías diferentes. Las variables como la edad, el sexo, la raza o el nivel educativo parecieran incidir con poca trascendencia en la adherencia, de acuerdo con la evidencia de la mayoría de los trabajos publicados.<sup>7,9,11,24-26</sup>

Otro aspecto a considerar son los factores de carácter psicológico o trastornos mentales (la ansiedad, la depresión y el estrés). Se ha llegado a afirmar que el binomio alteración mental y pobre percepción del beneficio potencial del TARV es el principal responsable de la baja adherencia en un buen número de pacientes.<sup>11</sup>

También se ha señalado la adicción activa a sustancias ilícitas y/o al alcohol,<sup>11,27-35</sup> como factor de riesgo relacionado con la no adherencia. En tal sentido, estudios realizados en toxicómanos infectados por el VIH han mostrado que las estrategias basadas en resolver las necesidades adictivas del paciente, además de las medidas de apoyo social, pueden producir óptimos resultados en la adherencia al TARV por parte de estos pacientes.<sup>36,37</sup> Por último, las actitudes y creencias de los pacientes respecto a la medicación, el tener conocimiento de la enfermedad y el equipo asistencial son factores indiscutibles a la hora de aceptar el TARV y realizarlo de forma correcta.<sup>38-39,29,40-42,10.</sup>

La capacidad del paciente para entender la relación entre adherencia y desarrollo de resistencia al medicamento también ha mostrado predecir una mejor

adherencia; de ahí la importancia de optimizar la comunicación con el paciente y lograr que entienda que la no adherencia o una adherencia incorrecta conlleva a resistencia viral y al fracaso terapéutico<sup>35</sup>. El tener un domicilio fijo y soporte social también se han vinculado, con una mejor adherencia<sup>11</sup>. Es de destacar también la importancia que probablemente ejerce en la adherencia la influencia de la familia, la pareja o los amigos<sup>43-45</sup>

## *2. Factores relacionados con la Infección VIH/SIDA*

La infección por el VIH puede cursar de forma asintomática o sintomática y la aceptación y adherencia al tratamiento pueden ser diferentes en cada una de estas etapas. Sin embargo, pocos estudios en pacientes VIH positivos han tenido en cuenta estos factores. Los estudios que evalúan la relación entre el estadio CDC de la enfermedad y la adherencia han obtenido resultados contradictorios y en la mayoría no se ha encontrado asociación<sup>27,28,30,39,46</sup>. No obstante, según los datos obtenidos por Gao y col<sup>47</sup>, los pacientes en estadio B o C presentan una mejor adherencia que los pacientes en estadio A. Pareciera entonces que los pacientes asocian la no adherencia con un mayor riesgo de complicaciones y al encontrarse en una clasificación B o C, tratan de evitar o limitar la incidencia de Infecciones oportunistas (IO) o complicaciones.

## *3. Factores relacionados con el esquema de ARVs o TARV*

En numerosos estudios se ha demostrado que mientras más complejo el TARV, la adherencia disminuye<sup>5,11,27,48-50</sup>. La interferencia con los hábitos, bien en el horario de trabajo o en sus actividades habituales diarias, lleva a algunos de estos pacientes a dejar de tomar el medicamento o a hacerlo en horarios incorrectos<sup>45</sup>. Otro factor que aumenta la complejidad del tratamiento son los requerimientos dietéticos en caso de ameritarlos.<sup>51</sup>

La aparición de efectos adversos<sup>25,27,29,-31,46,48,49,52,53</sup> constituye un factor estrechamente vinculado con la adherencia. Hay pacientes que abandonan el TARV para evitar la sintomatología que les produce las reacciones adversas, independientemente de cuál sea su relevancia clínica. En el APROCO 27 los pacientes que refirieron un mayor número de síntomas durante los primeros meses de tratamiento con inhibidores de la proteasa presentaron posteriormente una peor adherencia. Por su parte en el PASPORT (2004) el 11,34 % de los pacientes presentaron efectos secundarios que dificultaron o impidieron la adherencia al TARV, mientras que el estudio ICONA no hace referencia a los efectos adversos como causa de falla terapéutica.

Las alteraciones morfológicas pueden tener importantes repercusiones psicológicas que hagan disminuir la calidad de vida del paciente y la adherencia al TARV. Varios estudios han establecido una relación estadísticamente significativa entre la percepción del paciente de los síntomas de lipodistrofia y el fracaso en conseguir la adherencia<sup>48,54</sup>. Con el agravante de que una mejor adherencia al TARV se asocia con un mayor riesgo de lipodistrofia.

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

El tratamiento de la infección por el VIH es complejo, incluye habitualmente numerosos ARVs, algunos de mal sabor y gran tamaño, con interacciones alimentarias y medicamentosas. Por otra parte, es por tiempo indefinido. Esto hace aún más difícil que el paciente perciba la necesidad de cumplir la indicación médica y se comprometa a tener una adecuada adherencia. Tampoco favorece la adherencia la sustitución periódica de combinaciones de ARVs a fin de impedir el deterioro inmunitario y virológico secundarios al fracaso terapéutico<sup>55,56</sup>, resultando estos cambios poco estimulantes para el paciente cumplidor. El TARV es, en definitiva, una terapia compleja, que altera frecuentemente los hábitos de paciente y, por tanto, de difícil cumplimiento, independientemente de las connotaciones sociológicas del enfermo<sup>56,57</sup>

### *4. Factores relacionados con el médico y el sistema de salud*

La relación que se establece entre el equipo asistencial y el paciente es de suma importancia<sup>47</sup>. Cada día es mayor el número de estudios que demuestran que la confianza, la continuidad, la accesibilidad, la tolerancia y la confidencialidad son factores que los pacientes valoran en su relación con el médico tratante. Probablemente los factores más importantes son el suministro de una información detallada y realista y la toma de decisiones conjuntas en un marco de confianza y respeto mutuo<sup>18, 43</sup>. Además, durante los últimos años se ha demostrado que la experiencia del médico en VIH/SIDA y en la administración del TARV, así como el tipo de establecimiento sanitario, influyen en la percepción del paciente. Estos dos factores garantizan la administración de las combinaciones adecuadas de medicamentos y esquemas idóneos de TARV, mostrando siempre el mayor respeto por el paciente y buscando una mejor adherencia.

También pueden influir en la adherencia otros factores relacionados con el sistema sanitario como la accesibilidad al centro de salud y al sitio de dispensación y/o distribución del TARV en cada estado, así como la disponibilidad de transporte y horarios convenientes en las farmacias<sup>59</sup>.

Al instaurar el TARV, la adherencia es un compromiso adquirido tanto por parte de médico como del paciente. La consulta clínica el paciente VIH positivo debe ser cordial, accesible, generadora de confianza, comprensiva con las connotaciones sociales del paciente, sean las que fueren y, sobre todo, sin presiones de tiempo para tener oportunidad de informar cabalmente, conocer, entender y decidir.

## **VI. SEGUIMIENTO Y MEDICIÓN DE LA ADHERENCIA.**

---

Una realidad de la cual hay que estar conscientes es que el cumplimiento del TARV en la infección por el VIH está condicionado por la interacción de múltiples factores, algunos ajenos a las posibilidades médicas, haciéndose necesaria la intervención coordinada de un equipo de profesionales para obtener resultados satisfactorios. Es fundamental que este equipo conozca las vivencias del enfermo

respecto a la infección por VIH, evalúe su estado psicopatológico y conozca también sus características sociológicas y emocionales, sus expectativas y modo de vida, de forma que pueda identificar las motivaciones que estimulen al paciente a cumplir con el TARV. También es importante la vinculación de su red de apoyo social (familiares o amigos en que el paciente confíe).

El método ideal para medir la adherencia deberá ser altamente sensible y específico, permitir una medición cuantitativa y continua, fiable, reproducible, aplicable en diferentes situaciones, además de ser rápido y económico<sup>60</sup>.

**Los métodos para la valoración de la adherencia pueden clasificarse en directos e indirectos:**

### **6.1 Métodos directos**

#### **Concentraciones plasmáticas de los ARVs**

Es considerado el método más objetivo, sin embargo presenta limitaciones. Si bien se han observado niveles inferiores de los ARVs en los pacientes no adherentes y una buena correlación entre las concentraciones y los cuestionarios<sup>36,37</sup>, también se han registrado niveles plasmáticos que se consideran adecuados en un porcentaje importante de pacientes con baja adherencia autorreferida<sup>46,61</sup>.

Igualmente, es importante reconocer que existen múltiples variables intra e interindividuales que condicionan la farmacocinética de los ARVs, de manera que establecer un umbral estándar para clasificar a los pacientes como adherentes o no adherentes es cuestionable. Sería necesario hacer varias determinaciones en cada paciente, al igual que estudios farmacocinéticos poblacionales y tener un conocimiento preciso de aquellos factores que afectan el perfil farmacocinético de cada ARV, o al menos, de sus grupos farmacológicos.<sup>62</sup>

Por último, cabe destacar que este método de medir las concentraciones plasmáticas del fármaco requiere de técnicas analíticas costosas y complejas, por lo que no es aplicable de rutina en la mayoría de nuestros hospitales.

#### **Evolución clínica**

La evolución clínica y el resultado virológico e inmunológico no deberían considerarse métodos de estimación de la adherencia, sino más bien la consecuencia de ésta.

En general los métodos directos ofrecen baja especificidad y, por lo tanto, no deben utilizarse individualmente (nivel B). Su uso debe limitarse entonces al ámbito de la investigación. Siempre que se estudie la adherencia debe analizarse la evolución clínica, recordando que ésta debe considerarse una consecuencia de la primera. (nivel C)

## **6.2 Métodos Indirectos**

### **Evaluación por el Médico**

Es muy frecuente la valoración de la adherencia de forma directa y subjetiva por parte del médico o del equipo de salud. Sin embargo, las diferentes experiencias publicadas han demostrado que los médicos tratantes sobreestiman notablemente la adherencia de los pacientes cuando ésta se compara con otros métodos de evaluación<sup>63-65</sup>.

El principal problema de esta sobreestimación es que no se identifican muchos de los pacientes no adherentes, perdiéndose así la oportunidad de intervenir sobre su conducta y adoptando actitudes terapéuticas con un elevado grado de empirismo.

### **Sistemas de control electrónico**

Los sistemas de control electrónico de apertura de los envases (tipo MEMS - Medication Event Management Systems- o EDEM) son dispositivos colocados a manera de tapa del envase del medicamento, la cual contiene un microprocesador que registra la hora y día en que se abrió el envase. Esos datos se procesan posteriormente y hasta el momento son el método más objetivo y confiable, demostrando una alta correlación con la efectividad del tratamiento<sup>11,66</sup>. Por esta razón, los sistemas de control electrónico se han utilizado como referencia en algunas publicaciones para establecer la validez de otros métodos<sup>17,67-69</sup>.

Sin embargo, se ha cuestionado la utilidad de los MEMS, no solamente por su costo elevado, sino porque estos dispositivos sólo son aplicables a determinados envases de ARVs, requieren la buena disposición del paciente, pueden ser manipulados y, en un sentido estricto, la apertura del envase no implica necesariamente la toma del medicamento o puede que la toma no sea registrada por el dispositivo<sup>70</sup>. Además, el hecho de que el paciente acepte el dispositivo y la presencia continua de un sistema de registro es en cierta forma una intrusión en la vida del paciente y debe considerarse como un posible sesgo a la hora de valorar la adherencia.

De manera que los sistemas de control electrónico quedan restringidos al ámbito de la investigación clínica. Se deben emplear para la valoración de intervenciones con el objeto de mejorar la adherencia y para validar otros métodos comparativamente. (nivel A).

### **Recuento de medicamentos**

Este método indirecto consiste en calcular la adherencia según la fórmula siguiente:

$$\% \text{ adherencia} = \frac{\text{-----}}{\text{n}^\circ \text{ unidades prescritas.}} \times 100$$

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

Es poco costoso, permite una medida cuantitativa, es objetivo y relativamente poco sofisticado. No obstante, tiene limitaciones que dificultan su aplicación de rutina <sup>71</sup>. El hecho de que el paciente tenga que devolver el medicamento no consumido le resulta molesto e incómodo, además su uso rutinario exige disponibilidad de tiempo y personal, por lo que su implantación debería ir precedida de un estudio de factibilidad (Nivel C).

Otra desventaja es que la facilidad para manipular la medición, especialmente cuando se le solicita al paciente su colaboración reintegrando el medicamento sobrante y los recuentos realizados por sorpresa no son bien recibidos por el paciente. En general es un método aceptable, pero debe ser utilizado en combinación con otros (Nivel B).

### ***Registros de farmacias sobre dispensación de los ARVs***

Es un método indirecto que parte del supuesto de que un paciente no puede tomar el medicamento que no le ha sido dispensado y que toma adecuadamente el que se le dispensa. Se ha observado una buena correlación con los resultados virológicos <sup>72,73</sup> y presenta una especificidad y sensibilidad aceptables <sup>74,75</sup>. Sus principales limitaciones son: el que se dispense el ARV no necesariamente implica que se cumpla el TARV y, por otra parte, que la movilidad de los pacientes y la posibilidad de que compartan medicamentos con sus amigos o allegados pudieran introducir sesgos en la valoración.

Sin embargo, es un método relativamente objetivo, pues se dispone de los registros de pacientes que retiran mensualmente su TARV, independientemente de que se aborden estudios de adherencia. Además, disponer de estos datos facilita el conocimiento de ARVs dispensados, del % de pacientes que acuden a las farmacias mensualmente y que están activos en su control y consulta, así como el % de pacientes inactivos.

### ***Autoevaluación mediante Cuestionarios.***

De acuerdo con este enfoque de seguimiento y medición se le administra al paciente un cuestionario que deberá responder y, en función de sus respuestas, se valora el nivel de adherencia. Es un sistema que requiere pocos recursos, asequible y adaptable a las características de cada centro asistencial. Las principales limitaciones se derivan justamente de la aparente sencillez del método. La subjetividad es inherente a los propios cuestionarios y, aún cuando se ha demostrado una correlación entre la adherencia autorreferida y la efectividad del TARV <sup>17,76,77</sup> también es evidente su relativa baja sensibilidad, muy variable según los estudios, al compararlo con métodos más objetivos <sup>68,79</sup> con una especificidad aceptable.

Por otro lado, existen literalmente tantos cuestionarios como estudios de investigación publicados, pero muchos no han sido validados; esto, combinado con la notable heterogeneidad, implica que debemos ser extremadamente

## Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela

prudentes a la hora de comparar resultados entre estudios de diferentes poblaciones y con diferentes métodos<sup>80</sup>.

**Los cuestionarios validados y más conocidos son:**

### Cuestionario SMAQ

El cuestionario SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire) consta de seis preguntas y ha sido validado en España, presentando un 72% de sensibilidad y 91% de especificidad.

Este cuestionario clasifica como no adherente a aquel paciente que conteste sí a alguna de las preguntas cualitativas, "más de dos dosis olvidadas en la última semana" o "más de dos días sin medicación en los últimos tres meses". Esta herramienta ha demostrado una significativa asociación entre los resultados virológicos y los del cuestionario SMAQ.

### Cuestionario Adherencia SMAQ

- |    |   |    |    |
|----|---|----|----|
| 1. | ¿Alguna vez olvida tomar la medicación?   | Sí | No |
| 2. | ¿Toma siempre los fármacos 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 tomo alguna dosis?<br>A:Ninguna B: 1 – 2 C: 3 – 5 D: 6 – 10 E: Más de 10 |    |    |
| 6. | Desde la última visita, ¿Cuántos días completos no tomo la medicación?<br>Días: ____                            |    |    |

NOTA:

1. Se considera no adherente: 1: Sí; 2: No; 3: Sí; 4: Sí; 5: C, D o E. 6: más de 2 días. El cuestionario es dicotómico; cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera no adherente.
2. La pregunta cinco se puede usar como semi-cuantitativa  
A: 95-100% adhesión B: 85-94% C: 65- 84% D: 30-64% E:<30%

De acuerdo con los resultados de estudios prospectivos y observacionales sobre adherencia realizados en España, este cuestionario de tan sólo seis preguntas podría bastar para identificar los problemas de adherencia de pacientes VIH+ en TARV.

### Escala o Test de Morisky-Green.

Este es otro de los cuestionarios estructurados y validados, muy simple, pero sin duda ayudará a determinar el nivel de adherencia del paciente, a fin de canalizar la orientación e identificar la necesidad de intervenir. Este establece:

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

- Olvida alguna vez tomar los medicamentos? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_
- Toma los medicamentos a las horas que le han indicado? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_
- Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_
- Si alguna vez la medicación le sienta mal, ¿deja de tomarla? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Un paciente se considera adherente cuando responde: no (1), si (2), No (3) y No (4).

### ***Cuestionario Simplificado de Adherencia***

Otro de los cuestionarios validados y sencillos de utilizar es el Simplificado de Adherencia, en el cual se pregunta si olvidó tomar pastillas ayer, antes de ayer o en los 5 días anteriores; también se pregunta si olvidó alguna dosis de todos los medicamentos, si las tomó a destiempo o si las tomó sin considerar los requerimientos de ayuno o de comida. Si responde que no, se considera adherente el paciente.

### ***Combinación de métodos***

En líneas generales, los cuestionarios, el recuento de los ARVs y los registros de dispensación de farmacia sobreestiman la adherencia 78,81. Probablemente los sistemas tipo MEMS la subestiman <sup>81</sup>.

Si bien se ha avanzado de forma notable en la caracterización de la especificidad y sensibilidad de los distintos métodos, en su validación y en el análisis de sus limitaciones y relaciones entre sí, sigue siendo válida la recomendación de combinar varios de dichos métodos para obtener información de la situación real con la mayor exactitud posible <sup>43</sup>.

De manera que se puede recomendar: Considerar en la práctica, la asociación de un cuestionario validado con el registro de dispensación, obtenidos con una frecuencia trimestral (nivel C). En un contexto de estudio clínico puede además incluirse el sistema MEMS, determinación de niveles plasmáticos de fármacos o cuenta de medicamentos (Nivel C).

## **VII.- ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.**

---

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

- Estrategias de apoyo y ayuda
- Estrategias en la indicación del TARV  
Estrategias de seguimiento del TARV
- Estrategias de intervención
  - Grupos
  - Atención Individual
  - Charlas
  - Acciones de la Sociedad Civil (ONGs)
- Estrategias para el tratamiento

### **7.1. 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 de salud debe adaptarse a su realidad asistencial, según el número de pacientes que atiende, recursos de personal y servicios de apoyo.

La capacidad para trabajar en equipo en la atención integral al paciente infectado por el VIH, es fundamental para que la estrategia de apoyo sea exitosa; este equipo multidisciplinario deberá estar integrado por médicos, farmacéuticos, personal de enfermería y psicólogos y psiquiatras en los centros en donde ello sea posible.

### **7.2. Estrategias para la indicación del TARV**

Una vez se tome la decisión de iniciar el TARV, la prescripción pasa por tres fases diferenciadas: informativa, consenso y compromiso y finalmente mantenimiento y soporte. Las características de las mismas se resumen en la Tabla 1. Para ampliar las consideraciones con respecto al TARV, se recomienda revisar la Pauta Nacional de ARV, 3era edición, 2008-2009.

**Tabla Número 1**

**RECOMENDACIONES PARA LA INDICACIÓN DEL TARV**

<b>FASE</b>	<b>OBJETIVOS</b>
<b>Informativa</b>	<p>Identificar posibles factores de riesgo del paciente con respecto a la adherencia</p> <p>Preferiblemente conocer la situación socio-laboral, familia y psicológica y patologías concomitantes</p> <p>Explicar los objetivos, esquemas de dosificación, potenciales efectos adversos del TARV</p> <p>Ofrecer las posibles alternativas de TARV</p> <p>Resaltar la importancia de la adherencia para la eficacia del TARV</p>
<b>Consenso y compromiso</b>	<p>Adaptar el tratamiento a la vida cotidiana del paciente.</p> <p>Discutir y explicar la indicación (nombre de medicamentos, dosis, interacciones y requerimientos especiales, si los amerita)</p> <p>Idealmente posponer el inicio del TARV hasta conseguir el consenso y el compromiso del paciente</p> <p>Tratar las condiciones concomitantes (depresión, ansiedad, alcoholismo, drogodependencia)</p> <p>Solicitar el compromiso del paciente en la adherencia al TARV.</p>
<b>Mantenimiento y soporte</b>	<p>Evaluar la adherencia al TARV</p> <p>Conocer los problemas presentados por el paciente en relación al TARV y ofrecerle soluciones</p> <p>Atención accesible del médico tratante, servicio o consulta o de centros de apoyo o PNSIDA/ITS</p>

**7.3. Estrategias de seguimiento del TARV**

**A. PAPEL DEL MÉDICO**

El cumplimiento del TARV en personas con VIH puede presentar inconvenientes a consecuencia del tiempo prolongado de uso, a la combinación de varios medicamentos, la presencia de efectos adversos, la necesidad de hacer varias tomas por día.

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

De manera que antes de iniciar el tratamiento, el médico debe tener en cuenta 2 puntos fundamentales:

1. **El inicio del TARV no constituye una emergencia.**
2. **El primer tratamiento es la mejor oportunidad para conseguir el control óptimo de la multiplicación viral.**

El inicio rápido de TARV debe considerarse en: profilaxis post exposición (accidente laboral), en accidentes no laborales (sobre todo abuso sexual agudo) y en mujeres embarazadas, sobre todo en las que se hace el diagnóstico de infección por VIH durante las últimas semanas de gestación o en el trabajo de parto. No es aconsejable iniciar TARV durante una hospitalización ya que en estas circunstancias el motivo de las mismas suele ser con frecuencia la aparición de infecciones oportunistas que deben ser tratadas en primer lugar. En cualquier caso, si se decide iniciar el TARV en un paciente hospitalizado, éste debe explicársele claramente en términos sencillos, con el fin de garantizar el compromiso del paciente de cumplir con el TARV. La excepción son enfermedades que no tengan tratamiento específico, o que su mejoría dependa del TARV (ejm, Demencia por VIH, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.)

Sin embargo, en el caso de pacientes VIH positivos que hubiesen iniciado previamente el TARV, deberán continuar el tratamiento durante la hospitalización, si su condición clínica lo permite. El médico desempeña un papel fundamental para la adherencia del paciente VIH-positivo por lo que debe establecerse una relación de cooperación y responsabilidad conjunta. Debe estar dispuesto a escuchar y disponer del tiempo para responder a las dudas que el paciente tenga sobre su TARV.

Desde el punto de vista de niveles de Atención se pueden realizar algunas tareas. Para ampliar las consideraciones de los niveles de atención y correlación con atención integral de los pacientes con VIH/SIDA y dispensación del TARV, se recomienda revisar la Reglamentación técnica de la Atención Integral de los pacientes con VIH/SIDA en Venezuela, PNSIDA/ITS-MPPS, nov 2007.

### **B. PAPEL DEL FARMACÉUTICO**

Tras la indicación del TARV y a través de la dispensación de este, el Servicio de Farmacia puede establecer un vínculo proactivo con los pacientes y desarrollar todas las actividades englobadas dentro del concepto de Atención Farmacéutica, y hacer un seguimiento farmacoterapéutico. De esta manera, el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente en términos de sus medicamentos, mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación, de forma continuada, sistemática y documentada, en colaboración con el propio paciente y con su médico tratante y Coordinador regional o jefe de la consulta o servicio de Infectología. En la Tabla número 2 se resumen los objetivos del proceso de Atención Farmacéutica.

**Tabla Número 2**

**PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA**

<b>FASE</b>	<b>OBJETIVOS</b>
<b>Presentación</b>	Indicar el procedimiento que deberá seguir el paciente para posteriores dispensaciones.
<b>Prospección</b>	<p>Conocer el nivel de conocimientos del paciente sobre su enfermedad, indicación y motivo del tratamiento; conocimiento del esquema terapéutico. Mantener contacto con el médico tratante ante cualquier eventualidad relacionada con el paciente (no acuda a retiro de ARVs, refiera efectos adversos, medicamentos que interactuen, etc)</p> <p>Conocer el estilo de vida del paciente, horarios y actividades cotidianas e informarse sobre otros medicamentos que el paciente pueda estar tomando y detectar posibles interacciones. Ante cualquier eventualidad debe informar al médico tratante de inmediato.</p> <p>Evaluar la adherencia mediante los registros de dispensación de ARVs e informar sobre estos resultados al coordinador regional y/o jefe servicio/consulta VIH/SIDA del país.</p>
<b>Información y educación</b>	<p>Debe conocer los medicamentos ARVs, dosis, frecuencia y consideraciones sobre la administración, condiciones especiales de conservación, precauciones y efectos adversos y responder adecuadamente a cualquier pregunta o duda que el paciente formule.</p> <p>Resaltar la importancia de la adherencia al TARV y aprovechar su contacto con el paciente para aspectos educativos sobre los medicamentos y la adherencia.</p>
<b>Dispensación y cita para la próxima visita</b>	<p>Dispensación.</p> <p>Determinar la fecha de la próxima dispensación. Proporcionar un nombre y un número de teléfono para cualquier consulta o duda que pueda presentarse al paciente una vez fuera del hospital.</p>

*Para ampliar las consideraciones de la dispensación de ARVs, se recomienda revisar la Reglamentación técnica de las Farmacias de ARVs y su dispensación en Venezuela, PNSIDA/IITS-MPPS, nov 2007.*

**Debe realizarse el registro de la dispensación del TARV por el Servicio de Farmacia facilitando así la posterior utilización de los datos, permitiendo elaborar informes indirectos de adherencia (a través del análisis de medicamentos dispensados). Como ya se ha dicho, la valoración rutinaria de la adherencia durante el TARV es**

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

clave para la toma de decisiones; por ello, estos informes deben ofrecérselo al médico como una herramienta diagnóstica.

### **C. PAPEL DEL PROFESIONAL DE ENFERMERIA**

El profesional de enfermería debe centrar su participación en el apoyo al paciente. Su participación debe dirigirse a informar, concentrándose en las dudas surgidas en la consulta médica y utilizando la consejería (Reglamentación técnica en Consejería en VIH/SIDA Venezuela, Componente Prevención, PNSIDA/ITS-MPPS, en revisión, ) como herramienta de trabajo, pudiendo así detectar precozmente al paciente posiblemente no adherente, planificando con el médico tratante las estrategias de intervención.

Además debe explorar cuál es nivel de conocimiento que tiene el paciente sobre su enfermedad, así como el grado de confianza que tiene el paciente para iniciar el TARV. Con esta información formulará un plan de cuidados de enfermería, priorizando actividades, y comunicará al médico tratante cualquier problema potencial de índole personal o social que identifique en el paciente.

Conjuntamente con el médico debe comprobar que el paciente ha entendido las explicaciones e intentar resolver las posibles dudas.

### **D. PAPEL DEL PSICÓLOGO Y/O PSIQUIATRA**

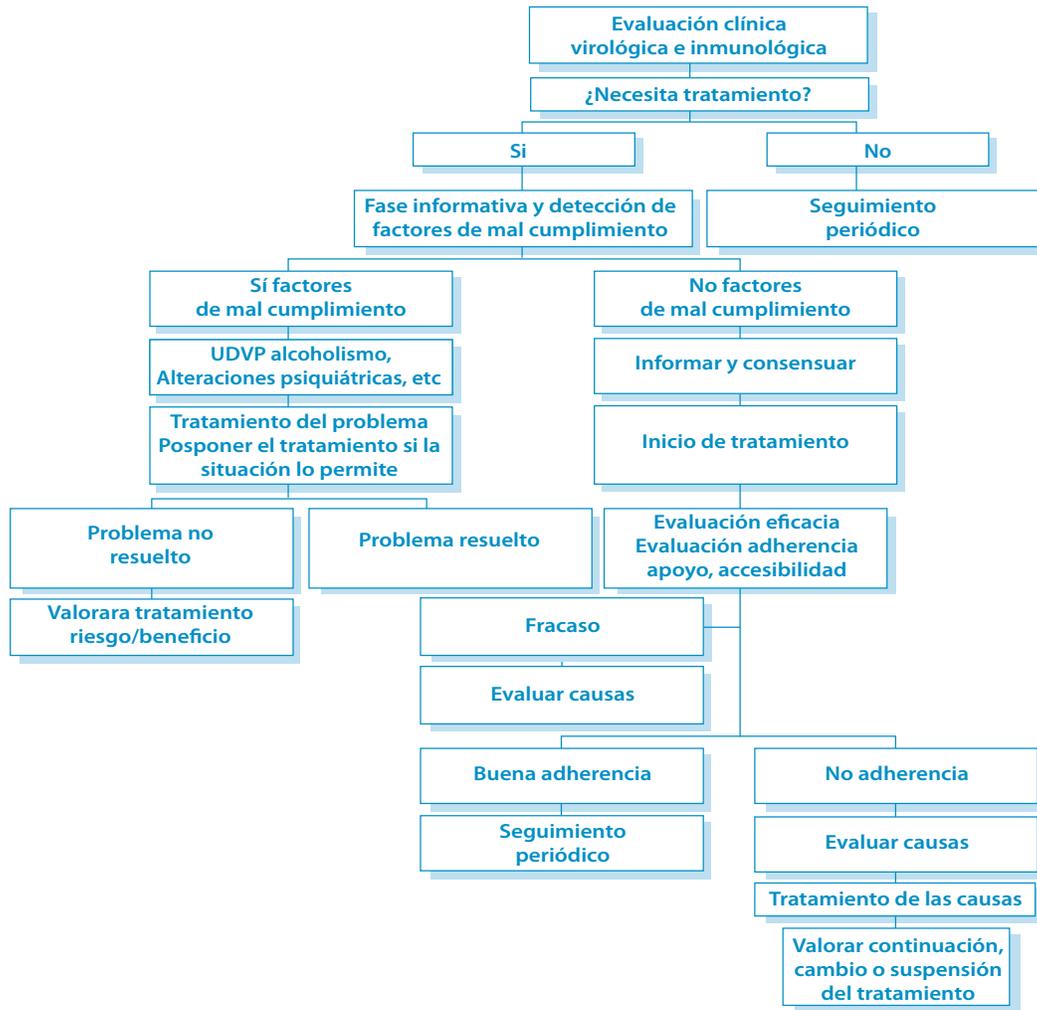
Es muy frecuente que la no adherencia sea atribuible a problemas emocionales, directa o indirectamente relacionados con la enfermedad misma. Siendo esta una patología que puede cursar asintomática durante largos períodos, algunas personas infectadas por el VIH no perciben cabalmente las implicaciones de su condición y ello pudiera dar lugar a un cuidado insuficiente o inadecuado de su salud.

El psicólogo puede ayudar al paciente a que tome conciencia de la enfermedad y así se ajuste a ésta y asegure la debida adherencia al TARV. Puede intervenir también cuando se presente ansiedad y/o depresión, comunes no sólo en el paciente recién diagnosticado, sino también en aquellos que llevan largo tiempo en TARV y que pueden presentar cansancio y abatimiento. Finalmente, cabe destacar que la intervención psicológica resulta de gran utilidad en el manejo y adaptación a efectos adversos asociados al uso de los ARVs que pudieran afectar negativamente la calidad de vida del paciente, pudiendo convertirse en obstáculo para la adherencia al tratamiento.

La intervención del psiquiatra será indispensable cuando se diagnostique una patología psiquiátrica asociada o no a la enfermedad. El entorno familiar y social es también de suma importancia dentro de la problemática del VIH. Una contribución positiva del entorno potenciará la adherencia. En cuanto sea posible, las personas importantes para el paciente, desde el punto de vista emocional, deberán hacerse partícipes en el proceso de la enfermedad.

## Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela

La Figura 1 presenta un algoritmo de acción para el inicio y mantenimiento del TARV.



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

### 7.4. Estrategias de intervención

No hay un método de intervención que sea superior a otro para mejorar la adherencia del paciente al TARV. Se ha demostrado que las intervenciones que combinan los componentes cognitivos, conductuales y afectivos son más eficaces

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

que aquellas que se centran en uno sólo de estos aspectos <sup>82</sup>. En la Tabla 3 se resumen las causas potenciales de la mala adherencia y las 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 <sup>9,36,83-87</sup>.

Las estrategias de intervención deben ser individualizadas, basadas en estrategias psicoeducativas y de asesoramiento personal, considerando los medicamentos ARVs disponibles en el país y que sean adquiridos por el MPPS, y estén contemplados en la pauta nacional de TARV, con el fin de que sean más eficaces para incrementar la adherencia al tratamiento y mejorar la respuesta del mismo (nivel A).

### **7.5. Estrategias respecto al Tratamiento**

Los avances logrados recientemente en cuanto al TARV permiten la administración de tratamientos más sencillos, de alta potencia, y que favorecen notablemente su adherencia. Estos avances son fundamentalmente la co-formulación de varios principios activos en una sola forma de dosificación, la disponibilidad de ARVs que pueden administrarse una vez al día y, por consiguiente, la posibilidad de combinaciones en una dosis única diaria (QD). Sin embargo, muchas de estas nuevas formulaciones no están disponibles en el país pues hasta el momento ningún laboratorio los comercializa.

Por otra parte, la simplificación del TARV representa también una estrategia válida para mejorar la adherencia y por ende la eficacia del tratamiento. (Revisar documento consenso de la Pauta Nacional de TARV, 3era edición, 2008-2009).

**Tabla Número 3**

**CAUSAS DE INCUMPLIMIENTO Y POSIBLES ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN**

Causas potenciales de incumplimiento		Posibles intervenciones
Factores sociales, económicos, educativos.	Falta de apoyo social y/o familiar. Escasos recursos. Bajo nivel educativo	Falta de apoyo social y/o familiar. Escasos recursos. Bajo nivel educativo
Factores del equipo asistencial (médicos tratantes especialistas en VIH)	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 multidisciplinario. Recursos materiales y humanos suficientes y coordinados. Formación sólida en terapia antirretroviral y en atención al paciente.  Plantear terapia directamente observada en caso de ser necesario, por ejm. en Prisiones.
Factores relacionados con el tratamiento	Efectos adversos, tamaño de las unidades, número de dosis diarias. Intrusividad en la vida del paciente. Falta de adaptación a las necesidades y actividades diarias del paciente.	Simplificar el régimen terapéutico. Individualizar tratamiento. Comorbilidad, preferencias, interacciones. Ayudar a desarrollar mecanismos de reacción (p.e. anticipación y manejo de efectos adversos).
Factores relacionados con el paciente	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/o abuso de drogas ilícitas.	Analizar relación médico-paciente y mejorarla. Negociar y discutir el TARV. 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 médico-paciente. Información referente a la enfermedad y el TARV, 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.

## **VIII. ADHERENCIA AL TARV EN LAS EMBARAZADAS**

Pocos estudios de adherencia al TARV se han realizado en mujeres infectadas con VIH. Un estudio prospectivo, realizado por Andrea A. Howard y col, mostró que en ellas, la adherencia es un proceso dinámico, que varía significativamente con el tiempo, encontrándose que la falla virológica ocurrió en el 17% de las mujeres con adherencia mayor de 88%; en contraste con 71% de falla virológica en las mujeres que tenían una adherencia menor de 12%.

Entre los factores que predicen baja adherencia a los antirretrovirales (ARV) en mujeres se encuentran:

- Uso activo de drogas ilícitas.
- Uso de alcohol.
- Dosis más frecuente de ARVs.
- Duración más corta de uso de ARVs
- Edad más joven.
- Depresión.
- Contaje inicial de linfocitos T CD4 más bajos.
- Enfermedad en algunos de sus familiares cercanos como esposo o hijos que obliga al cuidado de ellos olvidando su propio cuidado.

En general las tasas de adherencia al TARV en mujeres embarazadas VIH positivas son mayores a las que se observan en mujeres VIH positivas no embarazadas, probablemente relacionado el deseo de tener un niño sano. Estudios realizados por Carmen Zorrilla y col en Puerto Rico, han mostrado tasas de adherencia tan altas como 91%. Vaz MJ y col en Brasil, encontraron mejores tasas de adherencia en embarazadas, en ese estudio las tasas de adherencia de esquemas que contenían IP no fueron significativamente diferentes de los esquemas basados en No Nucleósidos.

Otros estudios han mostrado que la adherencia a los ARVs en embarazadas es menor en minorías étnicas, en presencia de enfermedad crónica como el asma y tratamiento con metadona durante el embarazo; reportando además que la adherencia es mayor en las mujeres embarazadas que vienen cumpliendo TARV previo al embarazo.

Como en todo paciente con VIH, en las embarazadas la supresión de la carga viral (CV) del VIH es uno de los objetivos del TARV. La CV elevada es uno de los factores maternos asociados a la transmisión vertical. Entre los factores relacionados con una supresión subóptima de CV (definida como una carga viral mayor de 1000 copias por mm<sup>3</sup>) en la culminación del embarazo, se encuentran: no adherencia al TARV y CV basal por encima de 10.000 copias<sup>88</sup>.

Los efectos adversos asociados a los ARVs también se relacionan a la pobre adherencia ARV durante el embarazo, de allí la importancia que la embarazada acuda prontamente a la consulta e informe al médico sobre estos efectos secundarios. Otros obstáculos potenciales a la adherencia a los ARVs en las

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

embarazadas incluyen: temor de que los ARVs puedan dañar al feto y esquemas de dosis ARVs complicados.

La adherencia al TARV puede disminuir en el post parto, debido a: Los cuidados que la madre dispensa al niño, descuidando en algunas ocasiones su salud materna y la depresión post parto que presentan algunas mujeres.

### **8.1. Recomendaciones para mejorar la adherencia ARV en las embarazadas VIH positivas:**

- Explicar detenidamente los efectos adversos asociados a las drogas ARVs y la necesidad de acudir prontamente a la consulta si estos interfieren con la toma de los medicamentos.
- Explicar los riesgos y beneficios asociados a las drogas ARVs.
- Identificar y tratar precozmente los síntomas asociados a depresión.
- Identificar conductas asociadas con baja adherencia como uso de drogas ilícitas y uso de alcohol y brindar tratamiento apropiado.
- Control y seguimiento regular por la consulta externa.
- Brindar apoyo psicológico y familiar.
- Consejería de la madre en el post parto.
- Utilizar otras estrategias recomendadas para mejorar la adherencia a los ARVs<sup>89,90</sup>.

## **IX. ADHERENCIA AL TARV EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

La adherencia al TARV en niños y adolescentes, frecuentemente ocasiona problemas, resultando un gran desafío tanto para ellos como para sus padres, sobre todo si son niños o niñas pequeños. En diversos estudios se reporta una adherencia en menos del 50 % de los pacientes pediátricos. En muchos de los casos, los niños no entienden porque deben tomar el TARV, ni porque deben tolerar los efectos adversos de estos. Sus padres generalmente son VIH positivos y quizás puedan también tener dificultades para el cumplimiento de los ARVs. Por su parte los adolescentes, disfrutan del deseo del riesgo o tienen presión social al consumo de alcohol o drogas lo cual dificulta la adherencia a los ARVs.

Para la indicación del TARV en niños y adolescentes hay que considerar gran variedad de factores, entre ellos se encuentran: limitaciones en el número de medicamentos y de presentaciones pediátricas disponibles, el mal sabor de las presentaciones existentes, la evaluación y entrenamiento previo del cuidador encargado de la administración del tratamiento en niños, el ajuste periódico de la dosis de los medicamentos por peso, superficie corporal o Tanner según sea el caso, ajuste de horarios de cuidador y paciente para la administración de medicamentos, entre otros factores; por lo que el médico tratante debe hacer una historia clínica contemplando datos que le permitan indicar el tratamiento que

facilite el apego y en cada evaluación reforzar y corregir aspectos fundamentales para la buena adherencia.

## **9.2.- Estrategias para Mejorar la Adherencia a los Medicamentos Antirretrovirales en Niños y Adolescentes**

### **9.2.1.- Estrategias Iniciales:**

- En el niño pequeño, debe favorecerse la adherencia del cuidador y/o padres, como estrategia más importante.
- En los adolescentes se debe establecer una relación de confianza y obtener aceptación y acuerdo explícito de la necesidad de tratamiento y buena adherencia además de:
- Identificar y tratar la depresión, la baja autoestima, el uso de drogas o alteraciones mentales del niño u adolescente y cuidador que puedan disminuir la adherencia.
- Identificar a familiares, amigos u otras personas que puedan ayudar con el soporte de la adherencia.
- Educar previamente al paciente, según la edad, y al cuidador acerca del papel de la adherencia en el resultado del tratamiento. (Realizar citas previas antes del inicio del tratamiento, para educar en relación a la adherencia).
- Especificar el objetivo de la adherencia: Tomar al menos el 95% de dosis prescritas.
- Educar al paciente y a la familia acerca de la relación entre la adherencia parcial y la resistencia viral.
- Educar al paciente y a la familia en relación a aspectos básicos de resistencia antirretroviral. Ejemplo: Explicar que mientras una falla en la adherencia puede ser temporal, el efecto sobre la escogencia de tratamiento puede ser permanente.
- Desarrollar un plan de tratamiento que sea entendido por el paciente y el cuidador.
- Establecer facilidades para tomar la medicación a través de sesiones prácticas .
- Considerar un breve periodo de hospitalización para iniciar el tratamiento, para la educación del paciente, y vigilar la tolerancia al tratamiento (solo en circunstancia especiales).

### **9.2.2. Estrategias para la Escogencia de la Medicación:**

- Indique el régimen más sencillo posible, con el menor número de dosis y de tabletas.
- Indique el esquema con requerimientos de dosis que mejor se adapte a las rutinas diarias y semanales del paciente y el cuidador, según los ARVs disponibles en el país.
- Escoja los medicamentos con el mejor sabor posible ó según las características farmacocinéticas de los medicamentos, indique su combinación con jugos o alimentos de agradable sabor para el paciente (Ejemplo: leche condensada, compotas etc).
- Prefiera medicamentos ARVs con menos efectos secundarios y oriente al

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

paciente y al cuidador, anticipadamente en relación a los mismos.

- Simplifique los requerimientos de alimentación para la administración de los medicamentos.
- Prescriba los antirretrovirales cuidadosamente, evitando interacciones medicamentosas.

### **9.2.3. Estrategias para el Seguimiento:**

- Monitoree la adherencia en cada cita y entre citas a través de llamadas telefónicas o cartas, según sea posible.
- Brinde soporte continuo, entendiendo la dificultad de cumplimiento permanente del 95% de las dosis indicadas.
- Utilice diferentes recursos para la educación del paciente, dibujos, fotos, calcomanías.
- Utilice pastillero, recordatorios, alarmas ( Ej: teléfono celular).
- Ofrezca la participación de enfermeras, trabajador social u otros trabajadores de la salud para reforzar adherencia a través de llamadas telefónicas o citas.
- Facilite el acceso a grupos de soporte.
- Considere la realización de gastrostomía en circunstancias especiales.
- Considerar un breve periodo de hospitalización (solo en circunstancias especiales) en pacientes con aparente falla virológica, a fin de monitorizar y reforzar adherencia.
- Considerar terapia de observación directa en casa, o en el hospital<sup>91</sup>.

## **X. RECOMENDACIONES**

---

A continuación se presenta un decálogo básico que se considera necesario recomendar a fin de mejorar el cumplimiento o adherencia al TARV:

1. El primer contacto médico-paciente debe realizarse en un entorno agradable que promueva la confianza. La primera consulta debe ser extensa, prolongada y debe aprovecharse tanto para dar información, como para conocer mejor y tratar de entender al paciente; en caso de ser necesario, se decidirá el TARV más conveniente.
2. Sólo en muy pocos casos el tratamiento de la infección por el VIH debe ser inmediato. Lo ideal es preparar al paciente y, luego de haberlo informado detalladamente, permitirle reflexionar sobre una terapia compleja, efectiva, pero que precisa de un elevado cumplimiento de su parte. El clínico debe evaluar individualmente en cada caso la capacidad de adherencia al TARV y decidir el momento adecuado para iniciar la terapia y hacer su seguimiento.
3. Los factores que se asocian a una mala adherencia deben ser atendidos por el médico especialista tratante, cuando corresponda, o ser tratados por profesionales especializados: trabajadores sociales, psicólogos, psiquiatras, expertos en drogodependencias, etc.
4. Es conveniente establecer alianzas que permitan garantizar o mejorar el cumplimiento del TARV.
5. Siempre que sea posible, deberá adaptarse el régimen terapéutico a la rutina y al estilo de vida del paciente, consensuándose con éste tras discutir las ventajas e inconvenientes.

## Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela

6. La asistencia debe ser próxima y, sobre todo, accesible, facilitando la resolución inmediata de cualquier situación clínica relacionada al TARV. No se recomiendan los cambios de médico tratante ni de centro asistencial, sin previo consentimiento del paciente; ello podría alterar la confianza establecida entre médico y paciente.
7. Es conveniente que se realice un control trimestral del suministro y dispensación de los ARVs y reportarlo al Coordinador regional y/o jefe servicio y/o consulta VIH/SIDA con copia al PNSIDA/ITS, por las razones ya descritas anteriormente.
8. Puede entregarse material gráfico que recuerde la importancia del correcto cumplimiento (Ej., 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 el interrogatorio, correlación del potencial cumplimiento con evolución clínica, inmunológica y virológica, etc. Además, se puede ayudar a incentivar al paciente y mejorar la eficacia del TARV mediante cuestionarios validados administrados una vez al año, o cuando se considere necesario.
10. Es imprescindible, que todo el personal de salud que participa en la atención integral del paciente afectado por el VIH/SIDA conozca y entienda que la Adherencia o el cumplimiento del TARV es fundamental e importante.

## XI. CONCLUSIONES

1. **La adherencia al TARV desempeña un papel fundamental en la decisión de iniciar tratamiento y es determinante para la duración de la respuesta virológica**, habiéndose demostrado que la falta de cumplimiento es la principal causa de fracaso terapéutico. La falta de adherencia se correlaciona positivamente con el aumento en el número de hospitalizaciones, la evolución a SIDA y la mortalidad del paciente con infección por VIH, siendo además por su elevado costo, una causa de ineficiencia de los recursos públicos.
2. Se ha demostrado que los factores más relevantes en cuando a la mala adherencia son la complejidad del tratamiento, los efectos secundarios, los problemas psicológicos, la adicción activa a drogas y/o alcohol, la falta de soporte social y familiar, las actitudes y creencias del paciente con respecto a la infección por el VIH y al TARV.
3. Se deben utilizar varios métodos combinados para estimar la adherencia. Dentro del contexto de seguimiento rutinario, se utilizarán métodos viables, adaptados a las realidades del hospital y lo más universalmente aplicables. **Un mínimo aceptable podría ser la combinación de un cuestionario validado con el registro de dispensación de los ARVs por el Servicio de Farmacia.**
4. El inicio o cambio del TARV debe ser realizado por médicos especialistas con experiencia y conocimiento en el manejo de pacientes con infección por VIH, con firma avalada y autorizada por el PNSIDA/ITS del MPPS. Debe procurarse la máxima disponibilidad posible del equipo asistencial (médicos, personal de

## *Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

farmacia, enfermería) para resolver las dudas y problemas que el paciente presente a lo largo del TARV.

5. **En los pacientes en los que no se alcancen niveles de adherencia** o cumplimiento considerados adecuados, se deben intentar estrategias de intervención de forma multidisciplinaria, basadas en aspectos psicoeducativos y de asesoramiento personal, con capacidad para adaptar el esquema del TARV a los hábitos de vida del paciente y proporcionando estrategias para la resolución de problemas. Cuando se detecten problemas psicológicos o trastornos psiquiátricos, las intervenciones no deberán ser tan sólo educacionales sino dirigidas también a mejorar el estado emocional del paciente y deberán ser responsabilidad de profesionales de la salud mental (psicólogos y psiquiatras).

## **XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Wanda Acosta, Centro de Salud de Migrantes – Región Oeste Mayagüez, Puerto Rico. Miembro de la Facultad Florida / Caribbean AETC. 16th Annual HIV Conference of the Florida/Caribbean AIDS Education and Training Center. Marzo 30-31, 2007.
2. Recomendaciones GESIDA/SEP/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. Dr. D. Ismael Escobar Rodríguez, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS), Toward Universal Access by 2010: Cómo está trabajando la OMS con los países para lograr extender la prevención, tratamiento, cuidado y apoyo de VIH (2006).
4. Stephenson BJ, Rowe BH, Haynes RB, Macharia WM, Leon G. In this patient taking the treatment as prescribed? JAMA 1993; 269: 2779-81.
5. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000; 133: 21-30.
6. 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).
7. 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.

*Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al  
tratamiento antirretroviral en Venezuela*

8. 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.
9. Knobel H, Carmona A, López JL, Giméno JL, Saballs P, González A et al. Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad: impacto de una intervención de asesoramiento individualizado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:78-81.
10. Mostashari F, Riley E, Selwin PA, Altice FL. Acceptance and adherence with antiretroviral therapy among HIVinfected women in a correctional facility. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:341-8.
11. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1763-9.
12. 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).
13. 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).
14. 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.
15. Dr. Miguel Araujo, MINISTERIO DE SALUD, Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud- Departamento de Calidad en la Red División de Inversiones y Desarrollo de la Red Asistencial.
16. Escobar I, Campo M, Martín J, Fernández-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37:775-781.
17. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, Kindelan JM, Carmona A, Juega J, Ocampo A. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16(4):605-13.
18. López-Suárez A, Fernández-Gutiérrez del A, Pérez- Guzmán E, Girón JA. Adherence to the antiretroviral treatment in asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 685-6.

*Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al  
tratamiento antirretroviral en Venezuela*

19. Rodríguez-Rosado R, Jiménez-Nacher I, Soriano V, Antón P, González-Lahoz J. Virological failure and adherent to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 1112-3.
20. Knobel H, Carmona A, López JL, Gimeno JL, Saballs P, González A, et al. Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad: impacto de una intervención de asesoramiento individualizado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 78-81.
21. Marco A, Gallego C, Lonca M, Pérez-Amigó P, Monfort A, Gramunt J, et al. Estudio multicéntrico penitenciario sobre adherencia a corto plazo de una pauta antirretroviral con Nelfinavir y/o Saquinavir. *Rev Esp Sanid Penit* 2002; 4: 4-9.
22. D'Arminio Monforte A, et al. *AIDS*. 2000;14:499-507.
23. Stone VE, et al. *JAIDS*. 2004;36:808-816.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Duran S, Spire B, Raffi F, et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001;2:38-45.
28. Wilson TE, Barron Y, Cohen M, et al. Adherence to antiretroviral therapy and its association with sexual behavior in a national sample of women with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;34:529-534.
29. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, et al. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:386-395.
30. Catz SL, Kelly JA, Bogart LM, et al. Patterns, correlates, and barriers to medication adherence among persons prescribed new treatments for HIV disease. *Health Psychol* 2000;19:124-133.

*Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al  
tratamiento antirretroviral en Venezuela*

31. Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, et al. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. *AIDS* 2000;14:151–155.
32. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, et al. The value of patient reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999;13:1099–107.
33. Aloisi MS, Arici C, Balzano R et al. Behavioral correlates of adherence to antirretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:S145-S148.
34. Bouhnik AD, Chesney M, Carrieri P et al. Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:S149-S153.
35. Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón MR et al. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:491-497.
36. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M et al. Prospective randomised two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:221-8.
37. Nieuwkerk P, Burge D, Hugen P. Patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-infection in a nation wide cohort study in the Netherlands. Durban, XIII International AIDS Conference, 2000.
38. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P et al. Self-reported symptoms and medications side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:445-449.
39. Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee SA, et al. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:82–92.
40. Metha S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997;11:1665-1670.
41. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG Adherence Instrument. *AIDS Care* 2000;12:255–66.
42. Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, et al. Adherence to antiretroviral and *Pneumocystis* prophylaxis in HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998;18:117–125.

*Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al  
tratamiento antirretroviral en Venezuela*

43. Codina C, Knobel H, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp* 1999;23(4):215-229.
44. Freeman RC, Rodríguez GM, French JF. Compliance with AZT treatment regimen of HIV seropositive injection drug users: a neglected issue. *AIDS Edu Prev* 1996;8:58-71.
45. Grimes RM, Lal L, Lewis ST. Frequency and medical history items, drug interactions, and lifestyle characteristics that may interfere with antiretroviral medications. *HIV Clin Trials* 2002;3:161-167.
46. Murri R, Ammassari A, Gallicano K, et al. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:123-128.
47. Gao X, Nau DP, Rosenbluth SA, et al. The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *AIDS Care* 2000;12:387-398.
48. Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract* 1990;40:114-116.
49. Trotta MP, Ammassari A, Melzi S, Zaccarelli M, Ladisa N, Sighinolfi L et al. Treatment-related factors and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:S128-S131.
50. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, et al. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the HER study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:124-131.
51. Nieuwkerk PT, Sprangers MAG, Burger DM, et al. Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med* 2001;161:1962-1968.
52. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:47-58.
53. Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG, Hogg RS. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:211-217.
54. Duran S, Savès M, Spire B et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2441-2444.

*Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al  
tratamiento antirretroviral en Venezuela*

55. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Khan JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* 1997; 277:145-53.
56. McDonald CK, Kuritzkes DR. Human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Arch Intern Med* 1997;157:951 -9.
57. 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.
58. Altice FL, Friedland GH. The era of adherence to HIV therapy. *Ann Intern Med* 1998;129:503-5.
59. Ickovics JR, Meade CS. Adherence to antiretroviral therapy among patients with HIV: a critical link between behavioural and biomedical sciences. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:S98-S102.
60. Knobel H. Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antirretroviral en la actualidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(10):481-3.
61. Duran S, Solas C, Spire B, Carrieri MP, Fuzibet JG, Costagliola D et al. "Do HIV-infected injecting drugs users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy?". A comparison between patient's self-reports and serum protease inhibitors concentrations in the nFrech Manif 2000 cohort study. *AIDS* 2001;15:1075-7.
62. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Décosterd LA, Fellay J, Telenti A, Biollaz J, Buclin T. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:20-30.
63. Murri R, Antinori A, Ammassari A, et al. AdCoNA Study Group. Physician Estimates of cAdherence and the Patient-Physician Relationship as a Setting to Improve cAdherence to Antiretroviral Therapy. *JAIDS*.2002.31:S158-S162.
64. Bangsberg DR, Hecht FM, Clague H, Charlebois ED, Ciccarone D, Chesney M, Moss A. Provider Assessment of eAdherence to HIV Antiretroviral therapy. *J Acquir Def Syndr* 2001;26(5):435-442.
65. Miller LG, Liu H, Hays RD, Golin CE, Beck CK, Asch SM, Ma Y, Kaplan AH, Wenger NS. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *J Gen Intern Med* 2002;17(1):1-11.
66. Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, Vlahov D, Rich JD, Schuman P, Stone VE, Smith DK, Schoenbaum EE (HER Study Group). A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS* 2002;16(16):2175-82.

*Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al  
tratamiento antirretroviral en Venezuela*

67. Mathews WC, Mar-Tang M, Ballard C, Colwell B, Abulhosn K, Noonan C, Barber RE, Wall TL. Prevalence, predictors, and outcomes of early adherence after starting or changing antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2002;16(4):157-72.
68. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, Buono D, Eckholdt H, Howard AA, Schoenbaum EE. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 15;33(8):1417-23.
69. Hugen PW, Langebeek N, Burger DM, Zomer B, Van Leusen R, Schuurman R, Koopmans PP, Hekster YA. Assessment of Adherence to HIV Protease Inhibitors: Comparison and Combination of Various Methods, Including MEMS (Electronic Monitoring), Patient and Nurse Report, and Therapeutic Drug Monitoring. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(3):324-34.
70. Wendel CS, Mohler MJ, Kroesen K, Ampel NM, Gifford AL, Coons SJ. Barriers to use of electronic adherence monitoring in an HIV clinic. *Ann Pharmacother* 2001;35(9):1010-5.
71. García B. Medición de la adherencia al tratamiento antirretroviral. En: Codina C, Delgado O. *Jornadas de adherencia de los pacientes con VIH al tratamiento antirretroviral*. Ed. SEFH-GlaxoSmithKline (2001).
72. Hogs RS, Heath K, Bansberg D, Yip B, Press N, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS* 2002;16:1051-8.
73. Pérez-Simón MR, Cuevas MJ, Ortega L, Carro JA, Mostaza JL, Martín V. Valoración de la adherencia al tratamiento antirretroviral: papel de la determinación de la concentración plasmática de los fármacos no análogos de nucleósidos. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(18):701-3.
74. Antón R, Borrás J, González M, Martínez M, et al. Adhesión al tratamiento antirretrovírico en pacientes VIH positivos. *Farm Hosp* 2000; 24(6):377-382.
75. Sing N, Berman SM, Swindells S, Justis JC, Mohr JA, Squier C et al. Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;29:824-30.
76. Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M, Buisson M, Chavanet P, Portier H. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. *Clin Infect Dis* 2001;33(3):386-92.

*Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en Venezuela*

77. Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2002;15;185 Suppl 2:S143-51.
78. Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM et al. comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:484-90.
79. Martín J, Escobar I, Rubio R, Sabugal G, Cascón J, Pulido F. Study of validity of a questionnaire to assess the adherence to therapy in patients infected by HIV. *HIV Clinical Trials* 2001;2(1):31-37.
80. Gao X, Nau D. Congruence of three self-report measures of medications adherence among HIV patients. *Ann Pharmacother* 2000; 34:1117-22.
81. Puigventos F, Riera M, Delibes C, Peñaranda M, De la Fuente L, Boronat A. Estudios de adherencia a los fármacos antirretrovirales. Una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2002;119(4):130-137.
82. Roter D, Hall J, Merisca M, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance. A meta-analysis. *Med Care* 1998;36:1138-61.
83. Codina C, Tuset M, Delgado O, García B et al. (Grupo VIH-SEFH). Evaluation of a pharmaceutical care program to improve the adherence to antiretroviral therapy. Barcelona, 2002. XIV International AIDS Conference (Abstract MoPeB3291).
84. Carmona A, Knobel H, Casado JL, et al. Improvement of adherence in severe non-adherent patients after the intervention of a treatment adherence counsellor. Barcelona, 2002. XIV International AIDS Conference (Abstract ThPeF8200).
85. Safren SA, Otto MW, Worth JL, Salomon E, Johnson W, Mayer K. Two strategies to increase adherence to HIV medication: life-steps and medication monitoring. *Behav Res Ther* 2001;39(10):1151-62.
86. Martín J, Sabugal GM, Rubio R, Sainz-Maza M, Blanco JM, Alonso JL. Outcomes of a health education intervention in a sample of patients infected by HIV, most of them injection drug users: possibilities and limitations. *AIDS Care* 2001;Aug;13(4):467-73.
87. Spire B, Duran S, Sounville M, Lepout C, Raffi F, Moatti JP. Adherence to HAART in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med* 2002;54(10):1481-96.

*Reglamentación técnica para mejorar la adherencia al  
tratamiento antirretroviral en Venezuela*

88. Andrea A. Howard, Julia H. Arnsten, Yungtai Lo, David Vlahova,b, Josiah D. Richc, Paula Schumand, Valerie E. Stonee, Dawn K. Smithf and Ellie E. Schoenbaum for the HER Study Group. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS* 2002, 16:2175–2182.
89. Zorrilla C D , L E Santiago , D Knubson , K Liberatore , G Estronza , O Colón , M Acevedo Greater adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) between pregnant versus non-pregnant women living with HIV. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2003 Dec ; 49 (8):1187-92.
90. Vaz MJ, Senise JF, AMED A, Barros S, Castelo A. Adherence with Antiretroviral Therapy During Pregnancy. *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Sep 14-17; 43: abstract no. H-859. UNIFESP, Sao Paulo, Brazil.
91. Guidelines For the Use of Agents in Pediatric HIV Infection, 2008.