

# Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral

Carlos Codina<sup>a</sup>, Mireia Martínez<sup>a</sup>, Montserrat Tuset<sup>a</sup>, Elena del Cacho<sup>a</sup>, María Teresa Martín<sup>a</sup>, José M. Miró<sup>b</sup>, Josep Mallolas<sup>b</sup>, Elisa De Lazzari<sup>c</sup>, Felipe García<sup>b</sup>, Esteban Martínez<sup>b</sup>, José M. Gatell<sup>b</sup> y Josep Ribas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia. <sup>b</sup>Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología. <sup>c</sup>Unidad de Epidemiología y Bioestadística. Hospital Clínic. Instituto de Investigación Biomédica Agustí Pi Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

**INTRODUCCIÓN.** El cálculo de la adherencia al tratamiento antirretroviral constituye un dato de gran utilidad en el seguimiento de los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se han propuesto varios métodos para calcular la adherencia, pero cada uno de ellos presenta ciertas dificultades de aplicación.

**PACIENTES Y MÉTODOS.** Se han evaluado, de forma prospectiva, tres métodos para el cálculo de la adherencia: el recuento de la medicación sobrante (RMS), la entrevista estructurada (EN) y el registro de dispensación de medicación desde el servicio de farmacia (DM). Se ha considerado el RMS como método patrón y se ha evaluado la sensibilidad y la especificidad de los otros dos métodos con respecto a éste. **RESULTADOS.** Los tres métodos se han podido aplicar a 69 casos. De éstos, el porcentaje de pacientes que ha tomado el 95% o más de las dosis prescritas ha sido del 72,5% (RMS), el 85,5% (EN) y el 81,2% (DM). Si se considera el RMS como el método patrón, la concordancia con DM ha sido del 75,1% y con EN del 73,2%. La sensibilidad de DM y EN ha sido del 52,6 y 42,1%, respectivamente. Los pacientes con una adherencia  $\geq 90\%$  (RMS) presentaron una probabilidad de alcanzar una buena respuesta virológica 1,29 veces mayor (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,04-1,62;  $p = 0,0138$ ).

**CONCLUSIÓN.** Aunque la concordancia entre los métodos es aceptable, DM y EN sobrestiman la adherencia respecto a RMS. Debido a que no se dispone de un método ideal para medir la adherencia es importante combinar varios métodos para realizar una medición lo más aproximada posible a los datos reales.

**Palabras clave:** Adherencia. Tratamiento antirretroviral. Infección por VIH.

Comparison of three methods to calculate adherence in patients receiving antiretroviral treatment

**INTRODUCTION.** Knowledge of the patient's adherence to antiretroviral treatment is extremely useful for monitoring HIV infection. Several methods have been proposed to calculate adherence, but they all have certain problems at application. The aim of this study was to compare three of the available methods for assessing medication adherence in order to determine their accuracy for this purpose.

**PATIENTS AND METHODS.** Three methods for evaluating medication adherence were prospectively studied: 1. Remaining pill count (RPC), 2. Structured interview (SI), and 3. Pharmacy registry of drug refills (DR). The RPC was considered the gold standard and sensitivity and specificity of the other methods was calculated according to the RPC. The study included 100 consecutive patients and had a follow-up of one year.

**RESULTS.** We were able to assess all three methods in 69 cases. The percentages of patients taking 95% or more of the prescribed dose according to the three methods were 72.5% (RPC), 85.5% (SI) and 81.2% (DR). Taking the RPC as gold standard, there was 75.1% concordance with the DR and 75.1% with the SI method. The sensitivities of the DM and SI were 52.6% and 42.1%, respectively. After one year of follow-up, patients with  $> 90\%$  adherence (RPC) had a 1.29-times higher probability of achieving good virological response (CI 95% 1.04-1.62,  $p = 0.0138$ ).

**CONCLUSION.** Although concordance among the methods was acceptable, the SI and DR overestimated adherence as compared to the RPC. Since there is currently no ideal method for determining treatment adherence, it is important to combine several methods to minimize errors and provide results that are as close to the true situation as possible.

**Key words:** Adherence. Antiretroviral therapy. HIV infection.

Correspondencia: Dr. C. Codina.  
Servicio de Farmacia. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: ccodina@clinic.ub.es

## Introducción

La adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) constituye uno de los factores clave en el seguimiento de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ya que, en muchas ocasiones, puede determinar el éxito o el fracaso de la terapia<sup>1,2</sup>. La aparición, a mediados de los 90, de nuevos grupos de fármacos antirretrovirales y la instauración de nuevas estrategias en el tratamiento permitieron mejorar el pronóstico, la evolución y la calidad de vida de los pacientes con infección por el VIH<sup>3</sup>. No obstante, tal y como refieren Paterson et al<sup>4</sup>, para que el tratamiento llegue a inhibir la replicación viral es necesario conseguir tasas de adherencia muy elevadas, lo que determina un alto nivel de exigencia en la toma correcta de los medicamentos. Si en anteriores estudios<sup>5</sup> se consideraba cumplidor a un paciente cuando tomaba el 80% de las dosis, ahora, a raíz del mencionado estudio, se considera cumplidor al que toma como mínimo más del 90-95% de las dosis.

Además de la importancia que tiene este factor para evitar el fracaso terapéutico y, al igual que sucede en otros grupos de fármacos antiinfecciosos, no debe olvidarse que existe el riesgo de aparición de cepas resistentes<sup>6,7</sup>.

Indudablemente, esta situación obliga a implantar programas de apoyo dirigidos a mejorar la adherencia de los pacientes al TARV<sup>8,9</sup>.

Para determinar la adherencia, existen varios métodos que pueden clasificarse en 2 grupos: los denominados directos y los indirectos<sup>10,11</sup>. Los directos están representados casi exclusivamente por la determinación directa del fármaco en plasma. No obstante, la gran variabilidad interindividual existente dificulta la interpretación de los resultados, que ha de ser realizada por expertos en la materia y hace que constituya un método poco práctico para poderlo aplicar de forma sistemática en la atención diaria de los pacientes<sup>12</sup>. Entre los métodos denominados indirectos figuran: recuento de la medicación sobrante, entrevista personalizada, control de las dispensaciones, autocuestionarios, frascos con tapa electrónica y evolución de la carga viral. Como sucede en el caso de los métodos directos, ninguno de ellos tiene una fiabilidad del 100% y, en todos ellos, se corre el riesgo de obtener falsos positivos.

Mediante este estudio se pretenden comparar tres métodos diferentes para medir la adherencia y analizar la asociación entre cada uno de ellos y la evolución clínica, utilizando la carga viral (CV) como criterio de respuesta.

## Pacientes, material y métodos

El estudio se llevó a cabo entre la Unidad de Farmacia Ambulatoria y el Hospital de Día del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona. La recogida de datos se inició a principios de 1998 y se incluyeron de forma consecutiva 100 pacientes que habían sido visitados en el hospital de día del servicio de enfermedades infecciosas. El período de seguimiento fue de 1 año. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes mayores de 18 años, que entendieran catalán o castellano, con cierta autonomía en sus cuidados, que no estuvieran incluidos en ningún ensayo clínico y que recibieran TARV (ya fueran *naive* o pretratados).

La adherencia al TARV se evaluó en la unidad de farmacia ambulatoria, a través de tres métodos: entrevista estructurada (EN), registro de dispensación de medicamentos (DM) y recuento de medicación sobrante (RMS). Los pacientes fueron atendidos

trimestralmente, haciendo coincidir la visita a farmacia con la visita médica. Por lo tanto, durante el período de estudio, cada paciente fue visitado por el médico y atendido en el servicio de farmacia aproximadamente cuatro veces.

Se habilitó una zona específica en el servicio de farmacia para atender de manera individual al paciente en el momento de la dispensación y se aplicó un programa de atención farmacéutica dirigido a informar al paciente acerca de la medicación. Durante la entrevista, y como elemento de apoyo, el farmacéutico entregó una hoja informativa a cada uno de los pacientes donde aparecía el plan farmacoterapéutico individualizado que debía seguir. En la misma hoja se incluía información gráfica del fármaco, dosis y frecuencia de las tomas, así como una breve explicación de sus características y de la forma más correcta de tomarlo. Además de proporcionar información, el farmacéutico intentaba averiguar los problemas que pudieran condicionar una mala adherencia al tratamiento para ayudar al paciente a buscar la mejor vía de resolverlos.

### VARIABLES ANALIZADAS

En cada visita se registraron datos demográficos (edad, sexo, grupo de riesgo y nivel de estudios), datos referentes a la situación y evolución clínica (carga viral plasmática, linfocitos CD4, estadio de la enfermedad y muerte) y datos referentes al TARV (dosis, frecuencia, fechas de dispensación y devolución, número de unidades dispensadas y retornadas, si recibían tratamiento por primera vez o eran pretratados y el nombre del farmacéutico responsable).

Se consideró fallo virológico el presentar una carga viral superior a 200 copias/ml durante dos visitas consecutivas (en los pacientes *naive* después de haber alcanzado carga viral indetectable).

### Cálculo de la adherencia

En cada visita se calculó la adherencia al tratamiento a través de los tres métodos que a continuación se describen:

1. *RMS*. En cada una de las visitas se solicitó al paciente que devolviera al servicio de farmacia la medicación sobrante desde la última dispensación. Se calculó la adherencia a través de la siguiente fórmula:  $[\text{medicación dispensada} - \text{medicación devuelta}] / [(\text{fecha de devolución} - \text{fecha de entrega}) \times \text{número comprimidos día}] \times 100$ .

2. *EN*. Para este método se utilizó un cuestionario mixto en el que se combinaron preguntas del test de Morisky<sup>13</sup> con preguntas relacionadas con el seguimiento durante el último mes. En función del número de días que el paciente había abandonado el tratamiento durante el último mes se cuantificó la adherencia de manera categórica en 95, 75, 50, 25 y 0%<sup>14</sup> (tabla 1).

3. *DM*. Conociendo la pauta de cada fármaco, se calculó la adherencia en función de la medicación que el paciente había retirado del servicio de farmacia.

Para el RMS y el DM, la adherencia se calculó para cada uno de los fármacos dispensados, y en cada visita se calculó el promedio de todos ellos.

El porcentaje global de adherencia para cada uno de los métodos se calculó realizando la media del porcentaje de adherencia para cada una de las visitas.

### Registro de los datos

Los datos requeridos en cada visita fueron registrados en un cuaderno diseñado para este fin. Posteriormente se introdujeron de manera periódica en una base de datos en formato Microsoft Access® versión 2.0.

### Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se tabuló la proporción de pacientes en cada categoría o los valores medios, dependiendo si la variable era cualitativa o cuantitativa, respectivamente.

Los métodos de cálculo de adherencia se compararon, de dos en dos, mediante el coeficiente de Lin<sup>15</sup>:

$$\rho = \frac{2 \sigma_{12}}{\sigma_1^2 \sigma_2^2 + (\mu_1 + \mu_2)^2}$$

TABLA 1. Cuestionario de la entrevista al paciente sobre datos de cumplimiento

1. Algunos pacientes tienen problemas de tolerancia al tomar alguno de estos medicamentos. ¿Ha tenido usted algún problema?	
Sí	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
En caso que el paciente conteste "sí", continuar.	
2. ¿Relaciona la molestia con un solo fármaco?	
Sí	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
¿Qué medicamento le produce molestias? Nombre _____	
¿Qué tipo de molestias? _____	
3. Cuando nota la molestia, ¿deja de tomar alguna dosis o varios días el tratamiento?	
Sí	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>
4. Intente cuantificar el número total de días que el paciente abandona del tratamiento en el último mes.	
1-2 días	<input type="checkbox"/> Equivalente a: 95% adherencia
1 semana	<input type="checkbox"/> Equivalente a: 75% adherencia
2 semanas	<input type="checkbox"/> Equivalente a: 50% adherencia
3 semanas	<input type="checkbox"/> Equivalente a: 25% adherencia
4 semanas	<input type="checkbox"/> Equivalente a: 0% adherencia

Siendo  $Y_1$  y  $Y_2$  las variables continuas para las que se quiere calcular la concordancia,  $\mu_1$  y  $\mu_2$  las medias de las variables,  $\sigma_1^2$  y  $\sigma_2^2$  las variancias y  $\sigma_{12}^2$  la covariancia. El valor 1 indica perfecta concordancia, -1 perfecta discordancia, y cero, que los dos métodos se relacionan casualmente.

Además, para un análisis más exhaustivo se han presentado los límites de concordancia de Bland y Altman<sup>16</sup>. El coeficiente de Lin indica la precisión y desviación desde la perfecta concordancia y los límites informan sobre el rango en el que los dos métodos son concordantes.

También se evaluaron la sensibilidad y especificidad de la EN y el RMS, considerando el método patrón categorizado según el porcentaje de adherencia ( $\geq 90$  o  $\geq 95\%$ ) y estimando la curva ROC, mediante un modelo de regresión logística (variable resultado: categorización de RM). Eligiendo como punto de corte en los métodos de medida de adherencia el 95%, se calculó el número de pacientes falsos positivos/negativos y verdaderos positivos/negativos para establecer la sensibilidad y especificidad.

La relación entre adherencia y respuesta virológica se realizó utilizando el test de la  $\chi^2$  de Pearson. Para cada uno de los métodos de valoración de la adherencia, los pacientes se clasificaron en cumplidores/no cumplidores, tomando como punto de corte 90 y 95%, y se calculó el riesgo relativo de presentar una buena respuesta virológica.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete STATA 7.0 (StataCorp., 1999, Stata Statistical Software: Release 7.0. College Station, TX: Stata Corporation).

## Resultados

### Datos demográficos

Se incluyeron en el estudio 100 pacientes, de los cuales se excluyeron cuatro por cambio de centro. De los 96 restantes, 89 recibieron tratamiento farmacológico durante todo el período que duró el estudio y 7 pacientes abandonaron el tratamiento.

De los 96 pacientes incluidos 62 fueron hombres y 34 mujeres, con una media de edad de 38 (desviación estándar [DE]: 8; límites, 25-61) y 34 años (DE, 9; límites,

TABLA 2. Características demográficas y clínicas de la población estudiada

Variable	Número
<i>Sexo</i>	
Hombres	62
Mujeres	34
<i>Edad</i>	
Media $\pm$ DE	36,46 $\pm$ 8,43
Rango	22-69
<i>Grupo de riesgo</i>	
Adictos a drogas vía parenteral	32 (33,3%)
Homosexuales	29 (30,2%)
Heterosexuales	27 (28,1%)
Otros	8 (8,3%)
<i>Nivel de estudios</i>	
Ninguno	1
Primarios	31
Medios	38
Superiores	16
NA	10
<i>Estadio al iniciar</i>	
A1	3
A2	24
A3	26
B2	3
B3	5
C2	12
C3	23
<i>Estadio al finalizar</i>	
A1	2
A2	22
A3	22
B2	4
B3	7
C2	9
C3	25
<i>Naive</i>	
Sí	24
No	72
<i>CV inicio estudio*</i>	
> 200	64
< 200	31
<i>CV finalizar el estudio</i>	
> 200	40
< 200	49
<i>Cambios de tratamiento</i>	
0	55
1	24
2	8
3	9

\*En un caso no se disponía de valor previo de carga viral (CV). DE: desviación estándar; NA: no aplicable.

22-69), respectivamente. Con respecto a los factores de riesgo relacionados con la infección: 33,3% habían sido adictos a drogas por vía parenteral, 30,2% eran homosexuales, 28,1% eran heterosexuales y en el resto se desconocía el motivo. El resto de las características demográficas de la muestra estudiada se detalla en la tabla 2. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 89 pacientes que tomaron la medicación y los siete que abandonaron el tratamiento.

## Tratamiento antirretroviral

Respecto al TARV, 24 pacientes eran *naive* y 72 pacientes ya estaban en tratamiento antes de iniciar el estudio. De los 89 pacientes que tomaron la medicación durante todo el período de estudio, 50 continuaron con el mismo tratamiento, 22 cambiaron una vez, ocho cambiaron dos veces y nueve cambiaron tres veces. La combinación de fármacos prescrita con mayor frecuencia fue la de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos más un inhibidor de la proteasa (2 ITIAN + 1 IP).

## Situación clínica

Al iniciar el estudio 31 pacientes (32,3%) estaban en los estadios A1/A2/B1/B2, y 65 (67,7%) en los estadios A3/B3/C (SIDA). Al finalizar el estudio 5 pacientes habían progresado a categoría de SIDA, y el resto permanecieron estables.

## Carga viral

De los 96 pacientes, 31 iniciaron el estudio con carga viral indetectable (< 200 copias/ml). Al finalizar el estudio la CV fue indetectable en 49 pacientes. De los 24 pacientes *naive*, cinco abandonaron el tratamiento y 11 alcanzaron CV indetectable.

## Cálculo de la adherencia

1. *RMS* ( $n = 69$ ). De los 89 pacientes en tratamiento, sólo se pudo calcular la adherencia a través de este método en los 69 que devolvieron la medicación sobrante. De ellos, 58 (84,1%) tuvieron una adherencia global superior o igual al 90% y 50 (72,5%) superior o igual al 95%.

2. *DM* ( $n = 89$ ). De los 89 pacientes que pudieron ser evaluados mediante este método 75 (84,3%) tuvieron una adherencia global superior o igual al 90% y 68 (76,4%) superior o igual al 95%.

3. *EN* ( $n = 84$ ). De los 84 pacientes que pudieron ser entrevistados, 69 (82,1%) tuvieron una adherencia global superior o igual al 90% y 64 (76,2%) superior o igual al 95%.

## Análisis estadístico

1. *Comparación entre métodos* ( $n = 69$ ). Sólo se ha podido realizar en los 69 pacientes que devolvieron la medicación. El porcentaje de pacientes que tomaron el 90% o más de las dosis fue de: 84,1% (58/69) (RMS); 91,3% (63/69) (DM) y 88,4% (61/69) (EN). El porcentaje de pacientes que tomaron

el 95% o más de las dosis fue de: 72,5% (50/69) (RMS); 85,5% (59/69) (DM) y 81,2% (56/69) (EN) (fig. 1).

La concordancia entre RMS y DM fue del 75,1% ( $p < 0,001$ ) y entre RMS y EN fue del 73,2% ( $p < 0,001$ ), ambos resultados fueron estadísticamente significativos a un nivel superior al 99%. La concordancia entre DM y EN fue del 63,8% ( $p < 0,001$ ). En todas las comparaciones la concordancia fue mayor a medida que aumentó la adherencia.

Las figuras 2 y 3 muestran la diferencia de los valores de dos métodos contra la media y los límites de concordancia de Bland y Altman.

2. *Sensibilidad y especificidad para un índice de validez del RMS igual al 95% y tomando como punto de corte en los otros métodos de valoración de adherencia el 95%*.

*Sensibilidad*: la probabilidad de que cada caso de incumplimiento sea identificado por el método DM es del 52,6% y para el método EN es del 42,1%.

*Especificidad*: la probabilidad de que cada caso de cumplimiento sea identificado por el método DM es del 100% y para el método EN es del 90%.

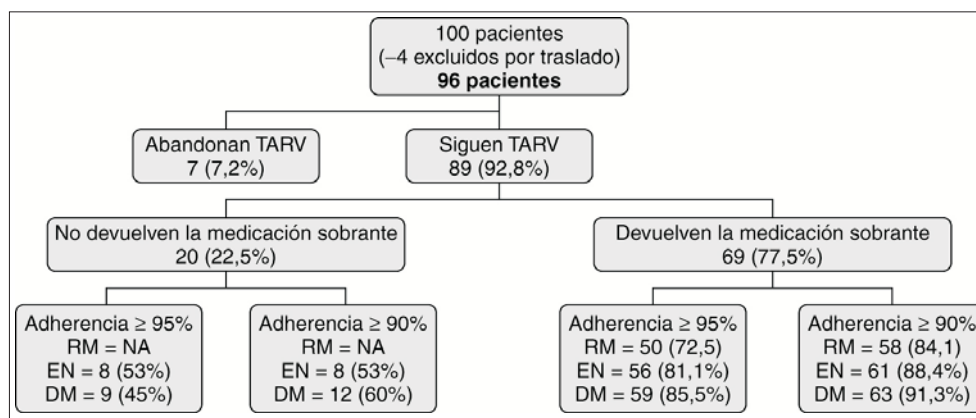
3. *Relación entre CV y método de cálculo de adherencia* (tablas 3 y 4).

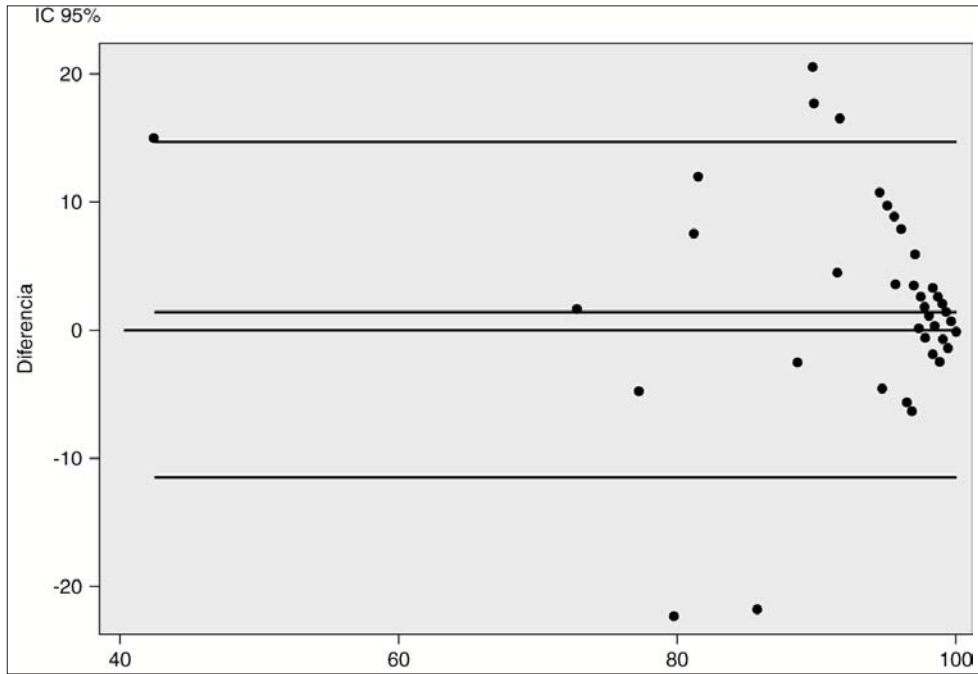
– *Recuento medicación / CV*. Los pacientes con adherencia global superior o igual al 90% presentaron una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento que los pacientes con adherencia inferior al 90%, siendo el riesgo relativo de 1,29 (IC 95% = 1,04-1,62). Los pacientes con adherencia global superior o igual al 95%, también presentaron una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento que los pacientes con adherencia inferior al 95%, no obstante, los resultados no fueron estadísticamente significativos.

– *Entrevista / CV*. Los pacientes con adherencia global superior o igual al 90% presentaron una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento que los pacientes con adherencia inferior al 90%, siendo el riesgo relativo de 1,24 (IC 95% = 1,01-1,52). Los pacientes con adherencia global superior o igual al 95%, también presentaron una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento que los pacientes con adherencia inferior al 95%, no obstante, los resultados no fueron estadísticamente significativos.

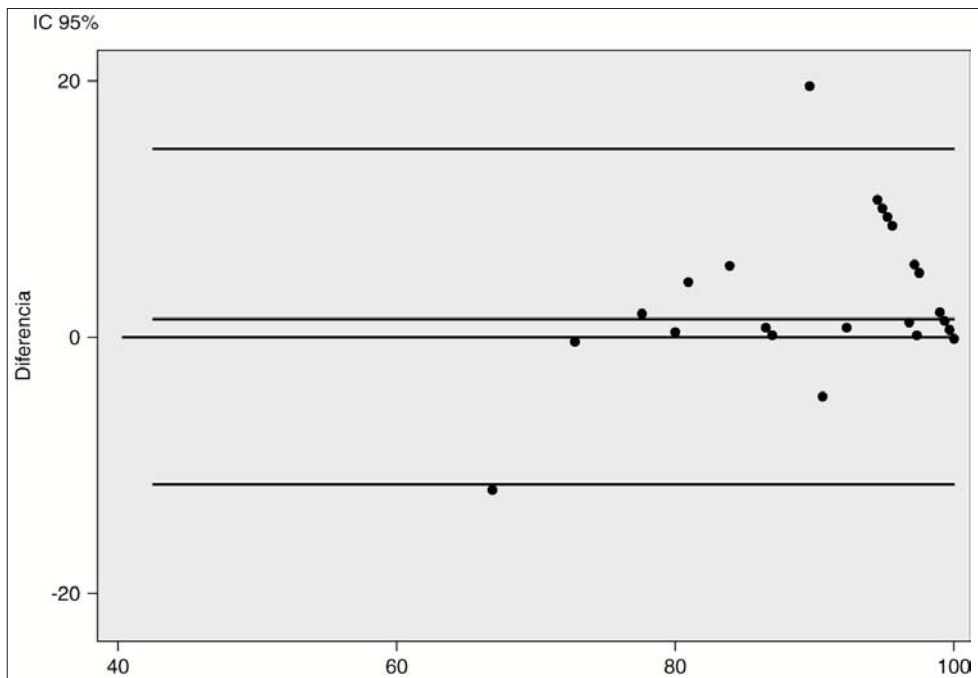
– *Dispensaciones / CV*. Los pacientes con adherencia global superior o igual al 95% presentaron una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento que los pacientes con adherencia inferior al 95%, siendo el riesgo relativo de 1,31 (IC 95% = 1,03-1,67). Los pacientes con adherencia

**Figura 1.** Adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) en el seguimiento de 1 año calculado a través de los métodos recuento de medicación sobrante (RMS); entrevista estructurada (EN) y dispensaciones de medicación (DM).





**Figura 2.** Concordancia entre recuento de medicación y entrevista. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.



**Figura 3.** Concordancia entre recuento de medicación y dispensación. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

global superior o igual al 90%, presentaron una probabilidad de respuesta al tratamiento superior que los pacientes con adherencia inferior al 90%; no obstante, los resultados no fueron estadísticamente significativos.

## Discusión

Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio han coincidido con las descritas por otros autores<sup>17,18</sup>.

Como ya se ha comentado anteriormente, no existe un método ideal para medir la adherencia. Los métodos más fáciles y sencillos de aplicar son la entrevista estructurada al paciente y el registro de las dispensaciones realizadas en el servicio de farmacia. La entrevista es uno de los métodos más utilizados, pero existen diversas variantes en función del cuestionario empleado que, incluso en algunas ocasiones, pueden llegar a ofrecer distinto resultado cuando se aplican a un mismo paciente<sup>19</sup>. El registro de dispensaciones es un método muy fácil de aplicar, pero no garantiza la fiabilidad de los resultados ya que acudir regularmente a recoger la medicación no es sinónimo de buen cumplimiento. El

TABLA 3. Relación entre grado de adherencia y carga viral en pacientes con adherencia del 95%

Método de evaluación	Evolución CV		RR	IC 95%
	Respuesta	Sin respuesta		
Recuento de la medicación sobrante*				
< 95% (n = 19)	8	11	1,17	0,86-1,57
≥ 95% (n = 50)	28 (56,00%)	22		
Entrevista estructurada**				
< 95% (n = 20)	7	13	1,22	0,95-1,56
≥ 95% (n = 64)	36 (56,92%)	28		
Dispensación de medicación***				
< 95% (n = 21)	6	15	1,31	1,03-1,67
≥ 95% (n = 68)	39 (57,35%)	29		

\*p = 0,302; \*\*p = 0,097; \*\*\*p = 0,021.

CV: carga viral; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

TABLA 4. Relación entre grado de adherencia y carga viral en pacientes con adherencia del 90%

Método de evaluación	Evolución CV		RR	IC 95%
	Respuesta	Sin respuesta		
Recuento de la medicación sobrante*				
< 90% (n = 11)	2	9	1,29	1,04-1,62
≥ 90% (n = 58)	34 (58,62%)	24		
Entrevista estructurada**				
< 90% (n = 15)	4	11	1,24	1,01-1,52
≥ 90% (n = 69)	39 (56,52%)	30		
Dispensación de medicación***				
< 90% (n = 14)	4	10	1,18	0,98-1,42
≥ 90% (n = 75)	41 (54,66%)	34		

\*p = 0,0138; \*\*p = 0,036; \*\*\*p = 0,073.

CV: carga viral; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

recuento de medicación sobrante no es un método fácil de aplicar, ya que requiere por una parte la voluntad del paciente de devolver la medicación sobrante y por otra la disponibilidad de personal suficiente en el servicio de farmacia para contar las unidades devueltas. A pesar de este inconveniente, se puede considerar como el más fiable de los tres métodos expuestos<sup>10</sup>, motivo por el cual es el método preferido en los ensayos clínicos y se seleccionó como método de referencia en este estudio.

Una de las limitaciones del estudio es el elevado número de pérdidas debido al porcentaje de pacientes que no devuelven la medicación sobrante (28%). Esto podría producir un sesgo, ya que los pacientes incluidos tienen una mayor tendencia a colaborar y, por lo tanto, es de esperar que también presenten una mejor adherencia. De hecho, el 72,5% de los pacientes que devolvieron medicación presentaron una adherencia superior o igual al 95% (RMS). Sin embargo, de los 96 pacientes que iniciaron/continuaron TARV tan sólo presentaron una adherencia superior o igual al 95% el 60,4%. Este porcentaje correspondería a los 50 pacientes considerados como adherentes a través del RMS más 8 pacientes que no devolvieron medicación sobrante, pero se consideraron adherentes tanto por DM como por EN. Este análisis proporciona una idea más aproximada de la situación real. Muchos estudios sobrestiman el cumplimiento porque excluyen a los pacientes que abandonan el tratamiento y se centran, únicamente, en los pacientes que acuden regularmente a las visitas.

Se observa que existe una concordancia del 75,1% entre los métodos de RMS y DM, y una concordancia del 73,2%

entre RMS y EN. La concordancia entre el método EN y DM es del 63,8%. El coeficiente de concordancia entre los métodos RMS-DM es más elevado que entre RMS-EN, y presenta un intervalo de confianza más estrecho, por tanto la estimación del grado de concordancia es menos variable. Para los tres métodos se observa que la concordancia es mayor a medida que la adherencia se aproxima al 100%.

Al calcular la sensibilidad y la especificidad para un índice de validez del RMS = 95% y tomando como punto de corte en los otros métodos de valoración de adherencia el 95%, se observa que tanto el método de dispensación como la entrevista presentan una baja sensibilidad (52,6 y 42,1%, respectivamente). Es decir, muchos pacientes que no cumplen con el tratamiento correctamente son clasificados como cumplidores. Por ello, en el caso de los pacientes que acuden regularmente a recoger medicación o que afirman tomar todas las dosis durante la entrevista, no puede asegurarse que la adherencia sea correcta. Sin embargo, ambos métodos presentan una elevada especificidad, es decir, nos permiten asegurar que los pacientes clasificados como incumplidores lo son realmente. Aunque en algunos estudios la utilización de un cuestionario durante la entrevista ha mostrado tener una sensibilidad y especificidad adecuada<sup>20</sup>, la mayor parte de los estudios que han comparado la entrevista con otros métodos más fiables han mostrado que la correlación no es lo suficientemente robusta como para utilizar la entrevista como método único<sup>21,22</sup>, al igual que en nuestro caso.

En cuanto a la relación entre adherencia y CV, puede observarse que cuando la adherencia es superior o igual al 90% se obtiene una mejor respuesta virológica que cuando la

adherencia es inferior al 90%, siendo el riesgo relativo de 1,29 en RMS (IC 95% = 1,04-1,62), 1,24 en EN (IC 95% = 1,01-1,52), y 1,18 en DM (IC 95% = 0,98-1,42). Los resultados son algo inferiores a los conseguidos por Paterson<sup>4</sup>. No obstante, estas diferencias pueden deberse a la duración del período de seguimiento. En el presente estudio fue de 1 año y en el anterior fue de 6 meses. También queremos destacar que en nuestro estudio los resultados únicamente han sido significativos cuando se ha considerado como punto de corte una adherencia superior o igual al 90% y no cuando se ha considerado el 95%. Tal vez sea debido a que con la aparición de nuevos fármacos con una vida media más elevada no son necesarios unos criterios de adherencia tan estrictos como los detectados por Paterson. De todos modos, suponemos que aumentando el número de pacientes se conseguirían resultados estadísticamente significativos para ambos puntos de corte.

La relación entre el grado de adherencia y la respuesta virológica muestra la importancia del cálculo de la adherencia. Dado que no se dispone de un método perfecto para medirla, es importante combinar varios métodos para minimizar los errores y realizar una estimación lo más aproximada posible a los datos reales. El RMS permite obtener resultados más fiables. Sin embargo, es el método que permite evaluar a menos pacientes. Teniendo en cuenta estos resultados, nuestra recomendación sería utilizar el RMS como método estándar combinado con los métodos EN y/o DM para poder obtener una medida aproximada de la adherencia en los pacientes en los que no se disponga de datos acerca del recuento o cuando los datos obtenidos mediante el recuento sean contradictorios. Por todo lo expuesto hasta el momento, consideramos que es necesario insistir a los pacientes en la importancia de que colaboren en la devolución de la medicación, subrayando que es necesario para calcular con mayor exactitud las unidades que se les deben entregar hasta la próxima dispensación, y evitar así el posible riesgo de caducidad o alteración del producto.

Como puede observarse, durante el período de seguimiento existe un gran número de pacientes (alrededor del 40%) que por motivos diversos abandonan o no logran tomar correctamente la medicación y, por consiguiente, un elevado número de ellos presentan fallo virológico. Cabe destacar la elevada frecuencia de abandonos del tratamiento (21,7%) entre los pacientes que lo iniciaban por primera vez. El establecimiento de métodos de cálculo de adherencia puede ayudar al profesional sanitario a detectar los pacientes incumplidores de forma precoz. Cabe insistir una vez más en la necesidad de ofrecer programas de soporte a los pacientes en TARV, en especial aquellos que lo inician por primera vez o lo han abandonado previamente en algún momento.

#### Agradecimientos

La realización de este estudio ha sido posible gracias a la colaboración de todo el personal, médicos y enfermeras del Hospital de Día del Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona y a una ayuda concedida por los laboratorios Glaxo Smith Kline.

#### Bibliografía

- Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: The central importance of adherence. *AIDS* 1999;13(Suppl 1):S61-S72.
- Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren JA, González J, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:244-303.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brestler 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.
- Samet JH, Libman H, Steger KA, Dhawan RK, Chen J, Shevitz AH, et al. Compliance with zidovudine therapy in patients infected with human immunodeficiency virus, type 1: A cross-sectional study in a municipal hospital clinic. *Am J Med* 1992;92:495-502.
- Wainberg MA, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *JAMA* 1998;279:1977-83.
- Gatell JM, Blanco JL, Alcami J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL, et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:53-60.
- Knobel H, Codina C, Miro JM, Carmona A, García B, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:27-39.
- Sian AK. Encouraging adherence to antiretroviral drug regimes. *Fam Pract* 2001;18:463.
- Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials. *HIV Clin Trials* 2000;1:36-46.
- Wagner GJ, Rabkin JG. Measuring medication adherence: Are missed doses reported more accurately than perfect adherence? *AIDS Care* 2000;12:405-8.
- Back DJ, Khoo SH, Gibbons SE, Merry C. The role of therapeutic drug monitoring in treatment of HIV infection. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:301-80.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
- Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: The AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS Care* 2000;12:255-66.
- Lin L, Torbeck LD. Coefficient of accuracy and concordance correlation coefficient: New statistics for methods comparison. *PDA J Pharm Sci Technol* 1998;52:55-9.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;3:307-10.
- Weidle PJ, Ganera CE, Irwin KL, McGowan JP, Ernst JA, Olivo N, et al. Adherence to antiretroviral medications in an inner-city population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22:498-502.
- Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Diez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1953.
- Gao X, Nau D. Congruence of three Self-Report Measures of Medication Adherence Among HIV Patients. *Ann Pharmacother* 2000;34:1117-22.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, et al. On behalf of the GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA Study. *AIDS* 2002;16:605-13.
- Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001;134:968-77.
- Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M, et al. 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;33:386-92.