

Estrategias para optimizar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Intervenciones en la pauta terapéutica

Hernando Knobel y Ana Guelar

Servicio Medicina Interna-Infecciosas. Hospital del Mar. Barcelona. España.

Desde los primeros años de la utilización de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) rápidamente se observaron dos hechos: su gran efectividad y la importancia de un correcto cumplimiento para conseguir los objetivos terapéuticos. Los regímenes terapéuticos han cambiado recientemente, las pautas complejas con una elevada carga de comprimidos, dosificación de tres veces al día y restricciones alimentarias ha dado paso a tratamientos más sencillos.

Los principales avances han sido: nuevas formulaciones y nuevos fármacos que permiten la dosificación de una vez al día, la utilización de ritonavir para potenciar la biodisponibilidad de los inhibidores de proteasa y la coformulación de principios activos en una sola cápsula. En la presente revisión se analizan los factores facilitadores y las barreras para una adhesión óptima y el impacto de las intervenciones en el régimen terapéutico.

La adherencia es un problema multidimensional complejo; la simplificación del tratamiento constituye un aspecto importante; sin embargo, debe acompañarse de otras estrategias enfocadas al paciente y al equipo asistencial para lograr el objetivo de una terapia antirretroviral efectiva prolongada en todos los pacientes.

Palabras clave: Tratamiento antirretroviral. VIH. Adherencia. Cumplimiento. Intervenciones.

Strategies to optimize adherence to antiretroviral treatment. Interventions in the therapeutic regimen

Within the first few years after the introduction of highly active antiretroviral therapy two facts became evident: the treatment was highly effective and proper compliance was essential to achieve the therapeutic objectives. Recently, the regimens containing these drugs have changed. Complex dosing with a large number of tablets taken three times daily together with dietary restrictions has given way to simpler treatments.

The main advances include new formulations and new drugs that allow once-daily dosing, the use of ritonavir to enhance the bioavailability of the protease inhibitors and the coformulation of active ingredients in a single capsule.

This review analyzes the impact of these interventions on the therapeutic regimen and it discusses the factors that facilitate and those that hinder optimal adherence to highly active antiviral treatment.

Adherence is a complex, multidimensional problem.

Simplification of the treatment is an important aspect, but it should be accompanied by other strategies focussed on the patient and the medical team in order to achieve effective long-term antiretroviral therapy in all patients.

Key words: Antiretroviral treatment. HIV. Adherence. Compliance. Interventions.

Trascendencia de la adherencia al tratamiento en la infección por VIH. Impacto en la respuesta virológica, progresión clínica y mortalidad

La adhesión incorrecta a los tratamientos es frecuente especialmente en tratamientos de larga duración, en enfermedades con curso asintomático, y en general en cualquier tratamiento que requiere la autoadministración de los fármacos. Aproximadamente un 50% de los pacientes no cumple correctamente el tratamiento prescrito¹.

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), a diferencia del de otras enfermedades crónicas, exige, en el momento actual, un cumplimiento prácticamente perfecto^{2,3}. Por otra parte, la adhesión inadecuada favorece el desarrollo de resistencias comprometiendo el futuro del paciente individual y de la comunidad al transmitirse cepas resistentes^{4,5}.

La adherencia constituye el principal predictor de efectividad del TARGA, tanto en el contexto del ensayo clínico controlado como en la práctica clínica habitual⁶⁻¹¹. Así, se ha demostrado que sólo entre el 40-50% de los pacientes alcanzan viremias no detectables en estudios de cohorte^{12,13}. Aún más importante es el impacto que tiene la adhesión incorrecta en variables clínicas como la progresión a sida¹⁴, el incremento de ingresos hospitalarios¹⁵ y la mortalidad^{16,17}.

Un aspecto que no debe desdeñarse es el impacto económico del mal cumplimiento, la administración de una terapia de alto coste sin obtener sus máximos beneficios puede alterar el balance coste-efectividad hacia la mala utilización de los siempre escasos recursos sanitarios¹⁸.

Correspondencia: Dr. H. Knobel.
Servicio Medicina Interna-Infecciosas. Hospital del Mar.
Pº Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: hknobel@imas.imim.es

Manuscrito recibido el 13-2-2003; aceptado el 8-9-2003.

Factores facilitadores y barreras para una adherencia correcta

La adherencia al tratamiento constituye una conducta compleja y, como tal, el resultado final depende de múltiples factores, el identificar estos factores tiene relevancia para encarar con éxito estrategias de intervención. Desde un punto de vista práctico los factores pueden dividirse en factores relacionados con: el paciente, el sistema asistencial y el tratamiento.

Entre los factores relacionados con el paciente se ha investigado las variables sociodemográficas y, aunque su trascendencia en el paciente individual es escasa puede aportar datos de interés. Así se ha comunicado que las mujeres tienen más dificultad que los varones para un cumplimiento óptimo, que los pacientes más jóvenes son peores cumplidores y que factores socioeconómicos y educativos pueden influir en el cumplimiento; sin embargo, al analizar estas variables existe controversia y resultados contradictorios¹⁹⁻²⁴.

Existe mayor acuerdo al considerar otros factores predictivos que constituyen barreras para el cumplimiento correcto como el alcoholismo, el abuso de sustancias, la depresión y otros trastornos afectivos no tratados^{2,25,26}. Las actitudes y creencias de los pacientes sobre la eficacia de la medicación, la gravedad de su enfermedad, las capacidades del equipo sanitario o, incluso, sobre su propia capacidad para seguir el tratamiento desempeñan un papel clave²⁷.

La relación que se establece entre el equipo asistencial y el paciente es de suma importancia. La confianza, continuidad, accesibilidad, flexibilidad y confidencialidad son factores que influyen favorablemente²⁸.

Los factores relacionados con el tratamiento adquieren en la actualidad gran trascendencia práctica debido a que existen más opciones y en comparación con las otras variables analizadas es más sencilla la intervención. Numerosos estudios, tanto realizados en infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como en otras enfermedades crónicas, coinciden en que las características del régimen que dificultan la adhesión son: complejidad del tratamiento, posología, número de tomas al día, número de comprimidos al día y requerimientos alimentarios^{23,29-31}. En un metaanálisis realizado en diversas enfermedades crónicas se estimó que el grado de cumplimiento terapéutico fue del 79, 69, 65 y 51%, según se trate de dosificaciones una, dos, tres o cuatro veces al día, respectivamente³². Otro metaanálisis realizado en ensayos clínicos que incluyó a 3.257 pacientes con infección por VIH concluyó que la mejor respuesta virológica estaba asociada al menor número de comprimidos³³. La duración del tratamiento es bien conocida como un factor determinante del cumplimiento terapéutico siendo peor cuanto mayor es el tiempo requerido.

Los efectos adversos constituyen una barrera para realizar correctamente un tratamiento prolongado. En el TARGA a los efectos adversos habituales se ha añadido la lipodistrofia como un factor que dificulta el cumplimiento^{34,35}.

La dificultad para insertar el tratamiento en la vida cotidiana del paciente, la intrusividad del tratamiento constituye un importante predictor del cumplimiento y efectividad del tratamiento³⁶.

Evaluación de la adherencia

La monitorización de la adherencia constituye uno de los aspectos imprescindibles en la atención de los pacientes con infección por VIH, pero quedan todavía muchas cuestiones por resolver: métodos que se deben emplear, frecuencia necesaria, adaptación a la disponibilidad de recursos, contexto en el que se aplica (ensayo clínico o práctica clínica habitual), precisión exigible. Recientemente se ha revisado las limitaciones y ventajas de los diferentes sistemas de evaluación^{37,38}.

Estrategias de intervención para mejorar el cumplimiento terapéutico: principios generales

Al considerar el inicio del tratamiento antirretroviral es necesario tener en cuenta unas premisas básicas: la mejor oportunidad para conseguir una terapia efectiva la constituye el primer tratamiento. Por otra parte, el inicio de la terapia antirretroviral excepcionalmente constituye una emergencia³⁹. Tan sólo en casos de profilaxis postexposición o profilaxis de transmisión vertical en el parto, el tratamiento debe iniciarse rápidamente. En el paciente asintomático con una inmunología relativamente conservada podrá posponerse el inicio de tratamiento unos meses, durante los cuales se podrá resolver el trastorno concomitante si lo hubiere (alcoholismo, depresión, adicción a drogas) y se insistirá en la conveniencia de iniciar el tratamiento en visitas sucesivas. En el enfermo sintomático, sin embargo, la preparación del paciente deberá ser más rápida y probablemente, si éste acepta el tratamiento, el abordaje de la comorbilidad se deberá realizar de manera simultánea al inicio del mismo. Se ha insistido en que al momento crucial en la vida del paciente que es el inicio del TARGA el mismo debe estar bien preparado para éste, siendo esta preparación un criterio destacado para comenzar el tratamiento^{40,41}. Estudios recientes intentan evaluar el grado de preparación para iniciar el TARGA, incluyendo aspectos psicosociales, estilos de vida y preferencias^{42,43}.

Estrategias enfocadas en el paciente

Antes de iniciar el tratamiento se debería estar preparado en los tres niveles de respuesta humana: cognitivo, conductual y emocional. Esto requiere información, habilidades y motivación.

La primera norma para iniciar un tratamiento es que tanto el sanitario como el propio paciente deben estar convencidos de que éste puede seguir el tratamiento que se le propone. Para ello, el paciente debe disponer de información. Esto significa básicamente conocer: causas por las que se debe iniciar el tratamiento (niveles de linfocitos CD4 y carga viral), modo de actuación del tratamiento, implicaciones que representa en la vida diaria, importancia de seguir fielmente la posología, duración indefinida, riesgos que supone no iniciar, riesgo de una adhesión inadecuada (creación de resistencias y fracaso terapéutico). Una vez que el paciente cree que es un buen momento personal para iniciar su terapia, es imprescindible que conozca con detalle el tratamiento que se le prescribe: nombre de los medicamentos, número de tomas, número de unidades de medicación por toma, intervalos de dosificación, requerimientos alimentarios, interacciones; efectos secundarios potenciales. La información debe ser aportada oralmente y por escrito de forma clara y comprensible^{22,30,44}.

Estrategias en el régimen terapéutico. Tratamientos compactos y sencillos de inicio

Como se señaló anteriormente, la complejidad del régimen terapéutico constituye una barrera importante para conseguir una adhesión óptima durante períodos prolongados en el tiempo, no sorprende por lo tanto que una de las estrategias más empleada por el médico sea la simplificación del tratamiento⁴⁵; asimismo constituye una recomendación en las directrices de TARGA⁴¹. Recientemente se han producido avances en la terapia antirretroviral que ha implicado la posibilidad de realizar tratamientos sencillos de alta potencia. Desde un punto de vista práctico, caben dos estrategias para simplificar la administración de la medicación y hacerla más adaptable a la vida cotidiana de los pacientes: reducir la frecuencia de las tomas y/o reducir el número diario de pastillas.

Entre las innovaciones destacan: la formulación de varios principios activos en un solo comprimido, como en el caso de Combivir® (zidovudina [ZDV] más lamivudina [3TC]), Trizivir® (ZDV más 3TC más abacavir [ABC]) o Kaletra® (lopinavir [LPV] más ritonavir [RTV]), pueden aportar una mejoría potencial en el cumplimiento al reducir la carga diaria de pastillas.

Otro aspecto es la disponibilidad de fármacos que pueden administrarse una vez al día, aprobados en esta dosificación como efavirenz, lamivudina, didanosina (ddI) y tenofovir; y otros que podrían aprobarse en un futuro como nevirapina, estavudina, abacavir, emtricitabina⁴⁶. En cuanto a los inhibidores de la proteasa (IP) la asociación de RTV a dosis bajas permite dosificarlos una o dos veces al día y el atazanavir podrá administrarse una vez al día sin necesidad de RTV.

La formulación conjunta de ZDV y 3TC (Combivir®), y de éstos con ABC (Trizivir®), aporta las ventajas de reducir la carga de pastillas, el inconveniente es que puede ser menos potente en pacientes con viremias elevadas. El estudio CNAAB3005, aleatorizado y doble ciego realizado en 562 pacientes comparó ZDV + 3TC + ABC frente a ZDV + 3TC + IDV, la proporción de pacientes indetectables (< 50 copias) fue del 46% en el grupo de IDV frente a 40% en el grupo de ABC. En pacientes con viremia basal superior a 100.000 copias/ml la proporción de pacientes con viremias inferiores a 50 copias/ml fue de 45% para la rama de IDV frente a 31% para ABC⁴⁷. Hay que tener en cuenta que el diseño doble ciego obligaba a todos los enfermos a la ingesta de 16 comprimidos al día, con lo cual podía compararse eficacia en cuanto a potencia pero el diseño del estudio no podía evaluar la ventaja de la administración de una pauta sencilla.

El estudio CNA 3014, aleatorizado, abierto incluyó a 342 pacientes y compara combivir® + ABC frente a Combivir® + IDV. A las 24 semanas la proporción de pacientes con viremia inferior a 50 copias/ml fue del 63% para el abacavir frente al 50% para el indinavir. En los pacientes con viremia basal superior a 100.000 copias/ml la proporción de pacientes que alcanzan viremia inferior a 50 copias/ml fue de 55% para ABC frente a 45% para IDV. La pauta con tres nucleósidos tuvo mayor adherencia, asimismo la pauta con ABC presentó mayor nivel de satisfacción con el tratamiento valorado por escalas analógicas visuales^{48,49}.

El estudio ACTG 5095 es un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, que incluyó a 1.147 pacientes, el objetivo es comparar tres ramas:

AZT + 3TC + ABC, AZT + 3TC + ABC + efavirenz, AZT + 3TC + efavirenz; la rama con tres nucleósidos se interrumpió al demostrar menor eficacia que las que contenían efavirenz. A las 48 semanas en el análisis por intención de tratar, el porcentaje de pacientes con viremia inferior a 200 copias/ml fue del 74 y del 89% para la rama exclusivamente con nucleósidos y para las ramas con efavirenz, respectivamente⁵⁰.

En estudios aleatorizados, las pautas basadas en dos inhibidores nucleósidos asociados a nevirapina o efavirenz han mostrado una eficacia similar o superior a las que contenían dos nucleósidos asociados a un inhibidor de proteasas en pacientes no expuestos a tratamiento antirretroviral previo^{51,52}.

Simplificación del tratamiento

La complejidad de algunos tratamientos, los frecuentes efectos adversos, la necesidad de una terapia prolongada en el tiempo y la necesidad de un cumplimiento perfecto ha motivado explorar la posibilidad de simplificar estas pautas.

Se entiende por simplificación del TARGA el cambio de un régimen con el que se ha conseguido una adecuada respuesta virológica por otro que mantenga esta eficacia, reduciendo la complejidad del tratamiento, proporcionando un beneficio en la calidad de vida del paciente y, por lo tanto, una mejoría en el cumplimiento. Existe una excelente revisión sobre el tema⁵³.

Los resultados de los estudios que comparan el continuar con el IP o reemplazarlo por nevirapina⁵⁴⁻⁵⁹, efavirenz⁶⁰⁻⁶³ o ABC⁶⁴ demostraron que esta estrategia es segura y puede ser superior a mantener el IP siempre y cuando los pacientes no hayan estado expuestos a terapias subóptimas; en estas circunstancias se objetivó que los pacientes que reemplazaban el IP por ABC⁶⁵ o por no nucleósidos presentaban con mayor frecuencia fracaso virológico^{66,67}.

En un estudio aleatorizado que incluyó a 460 pacientes se comparó el reemplazar el IP por nevirapina, efavirenz o ABC, en el análisis por intención de tratar mantuvieron viremias inferiores a 200 copias/ml el 77, el 72 y el 76% de los pacientes, respectivamente; la rama de ABC presentó menos efectos adversos (10%) frente a 17% tanto en nevirapina como efavirenz, la mayoría de los fracasos virológicos se produjeron en pacientes previamente expuestos a terapia subóptima y con mayor frecuencia en la rama de ABC⁶⁸.

La estrategia de simplificación ha demostrado que mejora la adhesión a largo plazo, pero aún en esta población sesgada, debido a que parten de una terapia exitosa y por lo tanto se asume que han sido adherentes en el pasado, la adherencia no es óptima en el seguimiento. En un estudio que compara mantener el IP o sustituir por ABC la adhesión óptima autorreferida fue del 63 y del 74%, respectivamente⁶⁹. En otro estudio, el 43% de los pacientes que continúan con IP frente a 29% de los que se sustituye por efavirenz refieren perder al menos una toma⁷⁰.

La administración de pautas sencillas se ha empleado en terapia de inicio y en simplificación de una terapia previamente exitosa. También se ha explorado en pacientes que han fracasado a tratamientos previos por muy mala adhesión a los mismos. La administración de Trizivir®, en este contexto, consiguió un cumplimiento correcto en el 50% de los pacientes y una efectividad del 44% en el análisis por intención de tratar⁷¹.

Tratamiento antirretroviral administrado una vez al día

La posibilidad de disponer de pautas de gran actividad que pueden administrarse una vez al día está adquiriendo un interés creciente^{46,72,73}. Sin embargo, existen temas prácticos que deben resolverse, como son las posibles interacciones, la toxicidad a corto y largo plazo y la efectividad⁷⁴.

En cuanto a la evidencia de efectividad de regímenes de una vez al día, Staszewski et al⁷⁵ han estudiado la combinación de ddI, 3TC y NVP, en 70 pacientes en terapia sustitutiva con metadona, las pérdidas de seguimiento han sido muy frecuentes por lo que la eficacia por intención de tratar fue de 14%. Otro estudio evalúa la pauta de ddI, FTC y efavirenz en 40 pacientes no expuestos a TARGA previo con muy buenos resultados, el 93% con viremias inferiores a 50 copias⁷⁶. Asimismo, se ha evaluado en estudios abiertos prospectivos la pauta de ddI, lamivudina y efavirenz con resultados alentadores: el 60-80% de los pacientes alcanzan viremias inferiores a 50 copias en el análisis por intención de tratar al año de seguimiento^{77,78}.

En un ensayo clínico aleatorizado, abierto, que incluyó 96 pacientes sin tratamiento previo se compararon tres ramas: 1: ddI, 3TC, efavirenz (una vez al día); 2: AZT, 3TC, efavirenz (dos veces al día con reducida carga de comprimidos), y 3: AZT, 3TC, nelfinavir (dos veces al día con elevada carga de comprimidos), a los 8 meses 81, 79 y 50% de los pacientes alcanzaron viremias no detectables, únicamente alcanzó significación estadística de peor evolución la rama con mayor número de comprimidos frente a las otras dos ramas⁷⁹.

En un estudio aleatorizado, a doble ciego que incluyó a 299 pacientes y con un seguimiento de 96 semanas se comparó tenofovir frente a estavudina, ambos asociados a lamivudina y efavirenz, en el análisis por intención de tratar el 78% de los pacientes alcanzaron viremias inferiores a 50 copias/ml⁸⁰, la pauta de tenofovir, lamivudina y efavirenz en la práctica clínica puede administrarse en 3 comprimidos una vez al día.

El estudio FTC 301, aleatorizado y a doble ciego incluyó a 571 pacientes sin TARGA previo, comparó FTC (emtricitabina) frente a estavudina, ambos asociados a didanosina y efavirenz. En la semana 60, 81% de los pacientes en la rama FTC frente a 70% en la rama estavudina alcanzaban viremias inferiores a 50 copias/ml⁸¹; en vista de los resultados se recomendó abandonar el "ciego" del protocolo.

Los IP son fármacos potentes desde el punto de vista virológico, presentan una barrera genética alta y actúan en una diana específica. También hay datos sobre un beneficio inmunológico intrínseco de los IP al reducir la pérdida de linfocitos CD4+ por apoptosis⁸². Los problemas de biodisponibilidad mejoran al administrarlos con RTV, por la potente inhibición del complejo del citocromo P-450 que ejerce este último⁸³. Esto ha permitido construir pautas en que se administran los IP una vez al día. Se han realizado estudios piloto con la combinación RTV a dosis de 200-400 mg en combinación con IDV 1.200 mg administrados una vez al día, desde el punto de vista farmacocinético la asociación es posible y los resultados virológicos correctos pero a costa de importante toxicidad^{84,85}.

La combinación de saquinavir 1.600 mg asociado a RTV 100 mg administrados una vez al día también ha demostrado ser una posibilidad⁸⁶, en un estudio aleatorizado que incluyó

a 152 pacientes se comparó esta pauta frente a efavirenz ambos asociados a 2 inhibidores nucleósidos, a las 48 semanas, en el análisis por intención de tratar el 51 y el 71% de los pacientes alcanzaron viremias inferiores a 50 copias/ml⁸⁷.

Otro estudio piloto evaluó la combinación de 1.200 mg de amprenavir asociado a RTV 200 mg con muy buenos resultados virológicos⁸⁸. La eficacia clínica de LPV-RTV una vez al día (800-200 mg) en pacientes *naive* es comparable a la de la dosificación BID, aunque el número de pacientes estudiados es pequeño. En cambio, la C_{min} de Kaletra® QD es menor que en dosis BID, por lo que no parece un régimen seguro para pacientes en fracaso virológico y pretratados con IP⁸⁹.

Atazanavir es el primer inhibidor de la proteasa que será comercializado con una administración una vez al día, sin necesidad de asociar RTV. Los estudios en fase III demuestran que su eficacia es comparable a nelfinavir y a efavirenz^{90,91}.

Aunque los resultados deben considerarse preliminares, no cabe duda que los tratamientos de administración una vez al día constituyen una opción terapéutica válida y que se irán incrementando con diferentes opciones. El peso relativo de estas dos estrategias encaminadas a mejorar el cumplimiento, reducir la frecuencia de tomas o el número de comprimidos, tiene un claro componente de preferencia individual; al evaluar precisamente estas preferencias en un estudio de 504 pacientes, en las pautas de hasta 6 comprimidos al día la opción preferida era la toma de una vez al día, al incrementarse el número de comprimidos se prefería en dos veces al día⁹².

Por otra parte, es necesario recordar que cualquier esquema de dosificación debe demostrar su eficacia y seguridad en el marco de ensayos clínicos controlados antes de su implantación en la práctica clínica diaria. Un buen ejemplo de esta situación lo constituye el ensayo ES30009, pretendía comparar la coformulación a dosis fijas de ABC + lamivudina añadiendo tenofovir o efavirenz, todos los fármacos administrados una vez al día. El ensayo se suspendió de forma prematura por motivos de seguridad, a las 12 semanas, en la rama de tenofovir el 48% de los pacientes no obtenían respuesta virológica frente al 5% de la rama con efavirenz⁹³.

Una vez demostrada la eficacia de una determinada pauta terapéutica, sería conveniente estudiar su idoneidad en cuanto al cumplimiento y cobertura terapéutica (período de tiempo que garantiza la acción del fármaco dentro del margen de dosificación). La combinación de ambos factores, cumplimiento y cobertura terapéutica es la que mejor refleja la idoneidad de un régimen terapéutico, ya que permite cuantificar el impacto de la omisión ocasional de dosis en la respuesta farmacológica^{94,95}.

Estrategias en el equipo asistencial

Como se ha señalado anteriormente, el cumplimiento terapéutico es una conducta compleja y multidimensional, es extraordinariamente simplista suponer que sólo simplificando el régimen puedan obtenerse resultados satisfactorios en todos los pacientes; los regímenes sencillos pueden facilitar la adhesión óptima en pacientes muy motivados, pero en un porcentaje elevado de pacientes es necesaria una aproximación más intervencionista y multidisciplinaria^{96,97}.

Debido a que en un porcentaje importante de pacientes coinciden muchos factores que dificultan un buen cumplimiento y siguiendo el ejemplo exitoso del tratamiento directamente observado (TDO) en la tuberculosis, esta intervención esta cobrando un interés creciente en el TARGA⁹⁸. Un estudio comparó TDO administrado a pacientes en prisiones frente a la autoadministración en clínica convencional; a las 80 semanas el 95% del primer grupo y el 75% del segundo grupo consiguieron viremias inferiores a 400 copias/ml⁹⁹. Diversos estudios evaluaron la utilización de TDO en pacientes en programa de mantenimiento de metadona, empleando TDO modificado (una visita diaria, cinco veces por semana) o con TDO convencional, los resultados pueden considerarse esperanzadores, aunque con la limitación de que la efectividad se limita al período en que se mantiene la intervención¹⁰⁰⁻¹⁰³.

La terapia directamente observada constituye un campo de investigación muy importante, para conocer su aplicabilidad y poder realizar recomendaciones faltan estudios controlados, evaluación de coste-efectividad, tiempo de seguimiento prolongado, población a aplicar (prisiones, programa de metadona, clínica habitual), pautas de tratamiento a evaluar (simplificados, una vez al día, complejos), estrategia a desarrollar (incentivos, TDO modificado).

Para intentar mejorar la adhesión se han empleado diversas estrategias de asesoramiento o educativas llevadas a cabo por farmacia, por enfermería, por psicólogos, por pares, por trabajadores sociales o equipos multidisciplinarios^{27,104-108}, en general con resultados positivos. Sin embargo, es necesario destacar que existen problemas metodológicos para evaluar estas intervenciones y que se requiere una aproximación más compleja con múltiples acciones concomitantes para mejorar la adhesión.

Conclusiones

El cumplimiento del TARGA es un problema multifactorial, por su trascendencia constituye en la actualidad un desafío para la salud pública; para su optimización es necesario un abordaje multidisciplinario en la que están implicados diversos estamentos desde las instituciones gubernamentales, las instituciones sanitarias, las organizaciones no gubernamentales, la industria farmacéutica, el equipo asistencial y el propio paciente con su familia y allegados.

La estrategia de simplificar el régimen terapéutico con una posología más adecuada y la reducción del número de comprimidos es sin duda un factor facilitador, pero se requieren intervenciones específicas individualizadas a cada paciente y a cada situación asistencial para lograr el objetivo de una terapia antirretroviral efectiva y prolongada para todos los pacientes.

Bibliografía

- Sackett DL, Snow JC. The magnitude of compliance and noncompliance. En: Sackett DL, Haynes RB, eds. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore: Johns Hopkins Univ Pr; 1976; p. 11-27.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Michelle RN, Vergis EN, et al. Adherence to Protease Inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
- Low-Beer S, Yip B, O'Shaughnessy MV, Hogg RS, Montaner JS. Adherence to triple therapy and viral load response. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:360-1.
- Bennett D, Zaidi I, Heneine W. Prevalence of mutations associated with antiretroviral drug resistance among recently diagnosed persons with HIV, 1998-2000. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract 372.
- Grant RM, Kahn JO, Warmerdam M. Transmission and transmissibility of drug resistant HIV-1. Acute infection: Resistance, fitness, and transmission. Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract 368.
- Montaner JS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: The INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 1998;279:930-7.
- Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1 infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Lancet* 1998;351:723-4.
- Fatkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, Grabow T, Wicke C, Becker K, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997;11:F113-F16.
- Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002;34:1115-21.
- Nieuwkerk P, Gisolf E, Sprangers M, Danner S. Adherence over 48 weeks in an antiretroviral clinical trial: Variable within patients, affected by toxicities and independently predictive of virological response. *Antivir Ther* 2001;6:97-103.
- Le MV, Chene G, Carrieri MP, Alioum A, Brun-Vezinet F, Piroth L, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002;16:21-29.
- Knobel H, Guelar A, Carmona A, Espona M, González A, López-Colomes JL, et al. Virologic outcome and predictors of virological failure on highly active antiretroviral therapy containing protease inhibitors in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2001;15:193-9.
- Lucas G, Chaisson R, Moore R. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:897-904.
- Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001;15:1181-3.
- Knobel H, Carmona A, Guelar A, González A, Hernecki J, Díez A. Adherence in patients treated with HAART: Influence in hospital admissions. En: 13th International AIDS Conference. Durban, Sudáfrica. 2000 (abstract MoPeD2556).
- García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30: 105-10.
- Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, 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.
- Valenti WM. HIV management: New technologies improve outcome and contain costs. *AIDS Read* 2002;12:64-6.
- Ammassari A, Trota MP, Murri R, Castelli F, Narciso P, Noto P, et al. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31: S123-7.
- Samet JH, Libman H, Steger KA, Dhawan RK, Chen J, Shevitz AH, et al. Compliance with zidovudine therapy in patients infected with HIV: A cross sectional study in a municipal hospital clinic. *Am J Med* 1992;92:495-502.
- Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(Suppl 1):2-10.
- Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by Human Immunodeficiency Virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:865-72.
- Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, Moore RD. Adherence to antiretroviral and *Pneumocystis* prophylaxis in HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998;18:117-25.
- Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000;14:357-66.
- 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. *AIDS care* 2000;12:255-66.

26. Gordillo V, Del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1763-9.
27. Tuldrá A, Fumaz C, Ferrer M, Bayes R, Arno A, Balague M, et al. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:221-8.
28. Metha S, Moore RD, Graham NHM. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997;11:1665-70.
29. Stone V, Hogan J, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C, et al. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients understanding their regimens: Survey of women in the HER study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:124-31.
30. Chesney M. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 2):171-6.
31. Gallant J, Block D. Adherence to antiretroviral regimens in HIV-infected patients: Results of a survey among physicians and patients. *J Int Asc Phys AIDS Care* 1998;4:32-5.
32. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
33. Bartlett JA, Demasi R, Quin J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral naive HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15:1369-77.
34. Ammassari A, Murri R, Pezotti P, Trotta MP, Ravasio L, De Longis P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:445-9.
35. Durán S, Saves M, Spire B, Caillieton V, Sobel A, Carrieri P, et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: The role of lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2441-4.
36. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:386-95.
37. Knobel H. ¿Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antirretroviral en la actualidad? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20: 481-3.
38. Paterson DL, Potoski B, Capitano B. Measurement of adherence to antiretroviral medications. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(Suppl 3):103-6.
39. 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.
40. 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 año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:244-303.
41. Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK; Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. Guidelines for Using Antiretroviral Agents among HIV-Infected Adults and Adolescents. *Ann Intern Med* 2002;137: 381-433.
42. Morgenstern T, Grimes D, Grimes R. Assessment of readiness to initiate antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2002;3:168-72.
43. Grimes RM, Lal L, Lewis ST. Frequency of medical history items, drug interactions, and lifestyle characteristics that may interfere with antiretroviral medications. *HIV Clin Trials* 2002;3:161-7.
44. Friedland GH, Andrews LA. Adherence to antiretroviral therapy. *AIDS Reviews* 2001;3:111-20.
45. Mushlin AI, Appel FA. Diagnosing potential noncompliance. Physicians' ability in a behavioral dimension of medical care. *Arch Intern Med* 1977; 137:318-21.
46. Moyle GJ. The once-a-day era is upon us. *AIDS Read* 2002;12:56-58.
47. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-Lamivudine-Zidovudine vs Indinavir-Lamivudine-Zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults. A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001;285:1155-63.
48. Jordan J, Cahn P, Vibhagool A. Predictors of adherence and efficacy in HIV-1 infected patients treated with abacavir plus Combivir or indinavir plus combivir. Final 48-week data from CNA3014. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, USA. 2002 (abstract 543).
49. Jordan J, Cahn P, Vibhagool A. Patient satisfaction with treatment is associated with adherence and treatment continuation: Results from 3014 study. 42nd ICAAC. San Diego, Ca, USA. 2002 (abstract: O-1101).
50. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Meyer WA, Klingman K, et al. ACTG 5095: A comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. Abstracts of the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, France, 13-16 July 2003. *Antiviral Therapy* 2003;8(Suppl 1):194.
51. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Pérez P, Pérez JL, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002;7:81-90.
52. Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults: Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341: 1865-73.
53. Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Ribero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(Supl 2):48-57.
54. Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999;13:805-10.
55. Dieleman JP, Gyssens IC, Sturkenboom MJCM, Niesters HGM, Van der Ende ME. Substituting nevirapine for protease inhibitors because of intolerance. *AIDS* 1999;13:1423-4.
56. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, De la Cruz JJ, González-Lahoz J. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000;14:807-12.
57. Raffi F, Bonnet B, Ferré V, Esnault JL, Perre P, Reliquet V, et al. Substitution of a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for a protease inhibitor in the treatment of patients with undetectable plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA. *Clin Infect Dis* 2000;31:1274-8.
58. Ruiz L, Negro E, Domingo P, Paredes R, Francia E, Balagué M, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:229-36.
59. Negro E, Cruz L, Paredes R, Ruiz L, Fumaz CR, Bonjoch A, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002;34:504-10.
60. Martínez E, García-Viejo MA, Blanco JL, Bianchi L, Buira E, Conget I, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000;31:1266-73.
61. Rey D, Schmitt MP, Partisani M, Hess-Kempf G, Krantz V, De Mautort E, et al. Efavirenz as a substitute for protease inhibitors in HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral load on HAART: A median follow-up of 64 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:459-62.
62. Knechten H, Stürner KH, Höhn C, Braun P. Switch to efavirenz in a protease inhibitor-containing regimen. *HIV Clinical Trials* 2001;2:200-4.
63. Hirschel B, Flepp M, Bucher HC, Zellweger C, Telenti A, Wagners T, et al. Switching from protease inhibitors to efavirenz: Differences in efficacy and tolerance among risk groups: A case-control study from the Swiss HIV Cohort. *AIDS* 2002;16:381-5.
64. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001;15:1517-26.
65. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave JP, Yerly S, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2002;185:1251-60.
66. Masquelier B, Neau D, Chêne G, Larbere J, Birac V, Ragnaud JM, et al. Mechanism of virologic failure after substitution of a protease inhibitor by nevirapine in patients with suppressed plasma HIV-1 RNA. *J AIDS* 2001; 28:309-12.
67. Dieleman JP, Sturkenboom MCJM, Wit FW, Jambroes M, Mulder JW, Ten Veen JH, et al. Low risk of treatment failure after substitution of nevirapine for protease inhibitors among human immunodeficiency virus-infected patients with virus suppression. *J Infect Dis* 2002;185:1261-8.
68. Martínez E, Podzamczar D, Ribera E, Domingo P, Knobel H, Dalmau D, et al. Switching Protease Inhibitors to Nevirapine (NEV), Efavirenz (EFA) or Abacavir (ABA): A Randomized, Multicenter, Open-Label, Simplification Trial. 9th CROI. Seattle, Feb 24-28 2002. Abstract: LB17.
69. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J, et al. TRIZAL study: Switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003;4:79-86.
70. Becker S, Rachlis A, Gill J. Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz (EFV) in patients with undetectable viral loads. A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). En: Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago. Abstract 20.

71. Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, Carmona A, Saballs P, González A, et al. Simplified antiretroviral therapy with zidovudine, lamivudine and abacavir as salvage therapy for heavily non-adherent patients. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002. Abstract [WePeB5829].
72. Boyle BA. Efficacy and safety of once-daily antiretroviral therapy. *AIDS Read* 2002;12:90-6.
73. Rosenbach KA, Allison R, Nadler J. Daily dosing of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34:686-92.
74. Lubner AD. The push for once-daily HAART: A call for caution. *Medscape HIV/AIDS eJournal* 2002;3(3).
75. Staszewski S, Haberl A, Carlebach A, Rottmann C, Miller V, Gute P. A simple, once-daily dosing regimen for treating HIV-1 infection in intravenous drug users. *HIV Medicine* 2000;1:162-3.
76. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, Raffi F, Rozenbaum W, Sereni D, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2000;82:599-602.
77. Maggiolo F, Migliorini M, Maserati R, Pan A, Rizzi M, Provettoni G, et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther* 2001;6: 249-53.
78. Landman R, Schiemann R, Thiam S, Vray M, Canestri A, Mboup S, et al. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-1-infected adults in Senegal. *AIDS* 2003;17:1017-22.
79. Maggiolo F, Arici C, Gregis GL. A controlled, randomized, prospective study on a Once-a-day therapy for HIV infection. 42nd ICAAC. San Diego, Ca, USA 2002 (abstract: H-163).
80. Staszewski S, Gallant J, Pozniak AL, Suleiman JMAH, DeJesus E, Lu B, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy (ART): 96-week interim results. In: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Feb 10-14, 2003; abstract 564b.
81. Raffi F, Saag M, Cahn P, Wolff M, Pearce D, Molina JM, et al. Randomized, double-blind, multicenter comparison of emtricitabine QD to stavudine BID in treatment-naïve HIV-infected patients. En: 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, France, 13-16 July 2003 (abstract 38) *Antiviral Therapy* 2003;(Suppl 1):193.
82. Barreiro P, Soriano V, Casas E, González-Lahoz J. Different degree of immune recovery in HIV-infected patients receiving antiretroviral regimens containing protease inhibitors or non-nucleosides. *AIDS* 2002;16:245-9.
83. Kempf D, Marsh K, Kumar G, Rodrigues AD, Denissen JF, McDonald E, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41: 654-60.
84. Mallolas J, Blanco JL, Sarasa M, Giner V, Martínez E, García-Viejo MA, et al. Dose-finding study of once-daily indinavir/ritonavir plus zidovudine and lamivudine in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:229-35.
85. Mole L, Schmidgall D, Holodniy M. A pilot trial of indinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once-daily four-drug regimen for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:260-5.
86. Cardillo PG, Van Heeswijk RP, Hassink EA, Srasuebku P, Mahanontharit A, Samor TM, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT 001.3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:464-70.
87. Montaner JSG, Saag MS, Barylaki C. FOCUS study: Saquinavir QD versus efavirenz QD regimen 48 week analysis in HIV infected patients. Program and abstracts of the 42th ICAAC; September 27-30, 2002; San Diego, California. Abstract H-167.
88. Wood R, Trepo C, Livrozet J. Amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID or amprenavir 1.200 mg/ritonavir 200 mg QD given in combination with abacavir and lamivudine maintains efficacy in ART-naïve HIV-1 infected adults over 12 weeks. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, EUA. 2001 (abstract 332).
89. Bertz R, Foit C, Ye X. Pharmacokinetics of once-daily vs twice-daily Kaletra in HIV + subjects. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, EUA. 2002 (abstract 126).
90. Piliero P, Cahn P, Pantaleo GL. Atazanavir: A once-daily protease inhibitor with a superior lipid profile. Results of a clinical trial at week 48. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, EUA. 2002 (abstract 706).
91. Squires K, Thiry A, Giordano M. Atazanavir (ATV) qd and efavirenz (EFV) qd with fixed-dose ZDV + 3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (A1424-034). 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, abstract H-1076, 2002.
92. Moyle G. The APPT-1 study: Assessing patients' preferred treatments. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 17-22 November 2002. Glasgow, UK. Abstract P-99.
93. Glaxo Smith Kline letter (July 2003). Early Virologic Non-Response in Patients with HIV Infection Treated With Lamivudine, Abacavir and Tenofovir.
94. Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. *Postgrad Med J* 1992;68(3):S49-S59.
95. Levy G. A pharmacokinetic perspective on medication noncompliance. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:242-4.
96. Stone VE. Enhancing adherence to antiretrovirals: Strategies and regimens. *Medscape HIV/AIDS eJournal* 2002;8(4).
97. Ickovics JR, Meade CS. Adherence to antiretroviral therapy among patients with HIV: A critical link between behavioral and biomedical sciences. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(Suppl 3):98-102.
98. Mitty JA, Stone VE, Sands M, Macalino G, Flanagan T. Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: A work in progress. *Clin Infect Dis* 2002;34:984-90.
99. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, Paar D, Gensler T, Graham NM, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naïve, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34:511-8.
100. Stenzel MS, McKenzie M, Mitty JA, Flanagan T. Enhancing adherence to HAART: Modified directly observed therapy. *AIDS Reader* 2001;11:317-28.
101. Clarke S, Keenan E, Ryan M, Barry M, Mulcahy F. Directly observed antiretroviral therapy for injection drug users with HIV infection. *AIDS Read* 2002;12:305-16.
102. Mitty JA, Macalino G, Taylor L, Harwell JJ, Flanagan TP. Directly observed therapy (DOT) for individuals with HIV: Successes and challenges. *Med Gen Med* 2003;5:30.
103. Conway B, Prusad J, Reynolds R. Nevirapine (NVP) and protease inhibitor (PI)-based regimens in a directly observed therapy (DOT) program for intravenous drug users (IDUs). Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract 545.
104. 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.
105. Tuldrá A, Wu AW. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(Suppl 3):154-7.
106. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
107. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-Analysis of Trials of Interventions to Improve Medication Adherence. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60:657-65.
108. Sabundayo BP. Report on adherence from the XIV International Conference in Barcelona. *The Hopkins HIV Report* 2002;14(6).

NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antibimicrobianos, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, ésta se anunciará oportunamente en la revista y se abrirá un período de inscripción gratuito durante 3 meses para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante 1 mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.