

TRATAMIENTO

Adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes toxicómanos con infección por el VIH

Adherence to antiretroviral treatment in drug abusers with HIV Infection

PÉREZ DOMÍNGUEZ, G.; TORRENS, M., Y MARTÍN-SANTOS, R.

Grupo de Recerca en Psiquiatria - IMIM - Hospital del Mar. Barcelona.

RESUMEN: *Objetivo:* en la actualidad, tras la implantación de la terapia antirretroviral combinada, ha mejorado de forma ostensible el pronóstico de los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. Dada la importancia que tiene su correcto cumplimiento en el éxito terapéutico, presentamos una puesta al día sobre la adhesión al tratamiento antirretroviral combinado en el grupo de riesgo más importante en nuestro país, los pacientes toxicómanos.

Material y métodos: revisión bibliográfica de las últimas investigaciones y reflexiones publicadas en la literatura científica sobre el tema.

Resultados: se describen los factores relacionados con la adhesión así como las estrategias de intervención efectivas para mejorar la adhesión al tratamiento antirretroviral combinado en los pacientes toxicómanos.

Conclusiones: los pacientes toxicómanos pueden lograr una buena adhesión en el tratamiento combinado si se les educa sobre el tratamiento, la importancia de un cumplimiento correcto, y si se espera al momento adecuado para comenzar la terapia.

PALABRAS CLAVE: Adherencia. VIH. Pacientes toxicómanos. Terápica antirretroviral. Resistencia.

ABSTRACT: *Objective:* nowadays, with the introduction of the new combined antiretroviral thera-

pies (CAT), the prognosis of the patients infected with the human immunodeficiency virus has dramatically improved. Given the importance of a proper adherence in order to achieve a therapeutic success, we present an update on the adherence to the CAT in the most important risk group in our country, drug abusers.

Material and methods: a review of the latest research and reflections published in the scientific literature on this issue.

Results: factors related to adherence are described, and so are the effective intervention strategies to improve adherence to CAT in drug abusers.

Conclusions: drug abusers may achieve quite a good adherence to CAT if they are properly educated on treatment issues and the importance of a good compliance, and if the clinician waits until the right moment to initiate the treatment.

KEY WORDS: Adherence. HIV. Drug abusers. Antiretroviral therapy. Resistance.

Introducción

En un momento histórico en el que se hace gran énfasis en la medicina basada en la evidencia y en las diferencias entre la eficacia de los tratamientos observada en los ensayos clínicos y la efectividad de los mismos cuando se utilizan en la clínica diaria, reaparece un tema relevante como es el cumplimiento o adhesión al tratamiento por parte del paciente.

Clásicamente se ha asumido que los pacientes toxicómanos son malos cumplidores de las pautas de tratamiento. En la actualidad, con la aparición de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que ha sido especialmente grave entre los adic-

Correspondencia:

MARTA TORRENS.
Grupo de Recerca en Psiquiatria - IMIM.
Hospital del Mar.
Dr. Aiguader, 80.
08003 Barcelona.
e-mail: mtorrens@imim.es

tos a drogas por vía parenteral, y el desarrollo de las complejas terapias farmacológicas para su tratamiento, se ha incrementado el interés por conseguir un cumplimiento lo más adecuado posible entre los pacientes toxicómanos.

En el presente trabajo, tras una breve puesta al día del concepto de adhesión al tratamiento y de la metodología disponible para su evaluación, hemos llevado a cabo una revisión de los puntos más problemáticos de la adhesión al tratamiento antirretroviral en los pacientes toxicómanos, con unas recomendaciones finales sobre las estrategias que, de acuerdo con la literatura científica, pueden facilitar un mejor cumplimiento en estos pacientes.

Concepto de adhesión al tratamiento

La adhesión al tratamiento puede ser definida como *el seguimiento del consejo médico*. Aunque se incluyen conceptos como dietas, hábitos conductuales, visitas de seguimiento, etc., en la práctica suele restringirse a si el paciente cumple con las instrucciones de la toma de medicación prescrita por su médico. Con esta última acepción, los estudios sobre adhesión al tratamiento de enfermedades crónicas, como la tuberculosis, la epilepsia, y la hipertensión arterial, señalan que sólo alrededor de un 50% cumple correctamente el tratamiento^{1,2}. En general, se acepta que aproximadamente un tercio es perfectamente cumplidor, otro tercio es cumplidor parcial (reduce o aumenta las dosis; se salta algunas tomas), y el tercio restante no cumple en absoluto con el tratamiento³.

Algunos autores hablan de *cumplimiento*, pero con frecuencia este término se ve como demasiado directivo y asimétrico. Otros conciben el cumplimiento como seguir el consejo *percibido* (que puede no coincidir con el *dado* en un porcentaje significativo de pacientes, debido a factores como complejidad en las pautas, terminología técnica, dificultades del paciente en memorizar la información por estado depresivo o ansioso, etc.), y la adhesión se referiría a cumplir con el consejo *dado* (por lo tanto la no adhesión debe valorar la comprensión y memorización correcta de la información por parte del paciente)⁴. En este sentido, se debe tener en cuenta que los pacientes no recuerdan más allá de un 60% de la información recibida en la entrevista⁵.

En juego están, pues, la efectividad del tratamiento, y las conclusiones que han de obtenerse de éstos en los estudios sobre su eficacia (hay que tener certeza de que los pacientes cumplen correctamente con las ins-

trucciones del tratamiento antes de concluir si es o no eficaz). Además, si el clínico no es capaz de detectar la no adhesión, ésta puede contribuir a pruebas diagnósticas y procedimientos médicos innecesarios, así como provocar cambios en el tratamiento (tales como incrementos en las dosis) potencialmente dañinos⁶.

Métodos de evaluación de la adhesión al tratamiento

Un paso fundamental para investigar y abordar correctamente los problemas de adhesión consiste en saber evaluarla de forma precisa y realista. Hasta ahora los métodos de evaluación de la adhesión utilizados son⁷⁻¹⁰:

- Análisis serológicos: la información que proporciona es muy limitada, pues sólo miden la última dosis, sobre todo si la vida media de la sustancia es corta. Es un método caro y complicado, y de acceso difícil en la clínica diaria.

- Registro de contaje de pastillas: este método suele infraestimar la no-adhesión al tratamiento; además los pacientes no suelen cumplimentar de forma correcta los registros.

- Sistemas de monitorización electrónica: consisten en cierres de los envases de la medicación provistos de unos «chips» que registran cuándo se han abierto. Es el método más preciso, pero es muy caro y requiere un software muy específico.

- Juicio clínico: la utilización del juicio clínico ha mostrado una escasa validez. En general, los clínicos equivocan significativamente su juicio sobre la adhesión en al menos un 25% de sus pacientes, y en ambos sentidos¹¹. Es posiblemente el peor método de evaluación.

- Autoinforme: la información proporcionada por el propio paciente es sin duda el método más práctico y menos costoso, aunque presenta ventajas y desventajas. Entre las primeras, destaca su facilidad de uso, y el que puede darnos información fundamental sobre expectativas, actitudes e intenciones del paciente; entre las segundas, cierta tendencia de los pacientes a sobrealabar su grado de adhesión, y en general mayor manipulabilidad¹²⁻¹⁴.

La adhesión al tratamiento con las terapias antirretrovirales combinadas (TAC)

La aparición de las nuevas terapias antirretrovirales combinadas (TAC) (dos inhibidores de la transcriptasa

Tabla I. Factores relacionados con la adhesión a TAC en VIH^{7,8,25,26}

Factores relacionados con el paciente	Factores relacionados con el clínico
<ul style="list-style-type: none"> — Conocimiento de la enfermedad y la medicación — Creencias sobre la enfermedad y la medicación — Apoyo social percibido — Comorbilidad: uso de sustancias (grado), deterioro cognitivo, depresión, trastornos psicóticos — Circunstancias de vida estables/ inestables — No se observa relación con variables sociodemográficas 	<ul style="list-style-type: none"> — Creencias del clínico sobre la enfermedad y el tratamiento — Percepción y atribuciones del clínico sobre el paciente, que pueden influir su elección terapéutica y su entusiasmo — Creencias del clínico sobre la efectividad de promover adhesión — Condiciones laborales (falta de tiempo): baja supervisión de la adhesión — Desconocimiento del papel de la adhesión o de cómo evaluarla o promoverla — Anticipación y manejo de efectos secundarios — Satisfacción del paciente con el clínico/ confianza
Características de la enfermedad	Características del tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> — Sintomática (mejor adhesión) o no (peor) — Aguda (mejor) o crónica (peor) — Estigma 	<ul style="list-style-type: none"> — Número de medicaciones — Frecuencia de dosis — Complejidad de las pautas — Desconexión (alteración) de la rutina diaria — Duración a largo plazo — Efectos secundarios

inversa y un inhibidor de la proteasa, o un inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido¹⁵) en el contexto de la infección por el VIH, ha renovado el interés sobre la adhesión al tratamiento como factor fundamental de la eficacia del mismo. En la actualidad esta estrategia terapéutica se considera un tratamiento a largo plazo para la gran mayoría de pacientes con infección por el VIH^{15,16}. Los estudios controlados señalan un nivel de eficacia (medida como consecución de carga viral indetectable) del 80-85% de los pacientes, que ven cómo la infección por VIH se convierte en una enfermedad crónica con la que pueden mantener una vida relativamente normalizada¹⁷. Sin embargo la *efectividad* (estimación del beneficio del tratamiento en la clínica real) ronda habitualmente el 50%¹⁸. Se ha sugerido que la insuficiente adhesión al tratamiento es el factor explicativo más importante de esta disminución en el beneficio obtenido por estas nuevas estrategias terapéuticas^{7,19,20}. Alrededor de un tercio de los pacientes que siguen una TAC fallan alguna toma de medicación en los tres días previos a la evaluación^{8,21}. Sin embargo, aunque la no adhesión es un aspecto fundamental del fracaso del tratamiento²², no es necesariamente el único factor que interviene puesto que el fracaso virológico es un asunto complejo y multifactorial y no mediado exclusivamente por mecanismos de resistencia.

Se han intentado encontrar factores asociados con la no-adhesión al TAC^{1,8,9,23,24}, sin resultados concluyentes, con excepción de la ausencia de relación con

factores socio-demográficos. En la tabla I se exponen los principales resultados obtenidos en distintos estudios^{7,8,25,26}.

La relevancia de estudiar la adhesión en pacientes bajo tratamiento antirretroviral combinado (TAC) es debida fundamentalmente a los siguientes hallazgos:

- La efectividad de las TAC desciende drásticamente conforme disminuye la adhesión. Mientras en otras áreas de la medicina, una adhesión del 80% se considera óptima, en TAC, un 80% implica una efectividad terapéutica de apenas un tercio (ver tabla II). En un estudio reciente, se comprueba la relación entre adhesión (medida a través de monitorización electrónica) y efectividad del tratamiento²⁷. El autoinforme de adhesión también se ha correlacionado con la supresión de carga viral^{14,28,29}; se ha señalado incluso que el factor aislado que más podría estar contribuyendo a la disminución de efectividad es la falta de adhesión al tratamiento²⁵.

- Una menor efectividad implica un mayor riesgo de desarrollar resistencia a los nuevos medicamentos. Si la TAC es altamente potente y la adhesión perfecta,

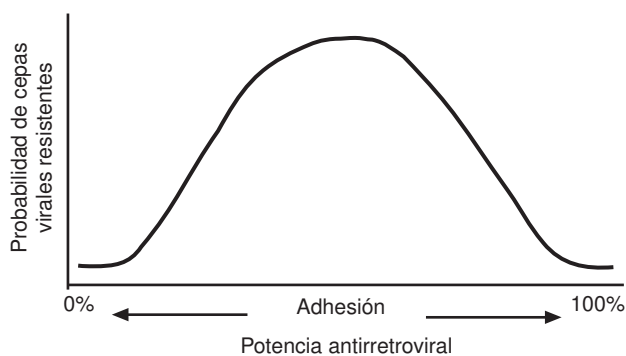
Tabla II. Relación entre adhesión y efectividad

Nivel de adhesión	> 95%	90-95%	80-90%	70-80%	< 70%
% con carga viral < 400 copias/ml	78,3	45,4	32,3	28,6	18,9

Tomado de Paterson et al²⁷.

la replicación del virus (y por tanto la probabilidad de mutaciones) se detiene. En cambio, si la población viral no está del todo suprimida (ya sea porque se han realizado tratamientos poco potentes; por el uso de sólo dos medicamentos; o por insuficiente cumplimiento), aparece la resistencia, seleccionando además las cepas resistentes y favoreciendo su ulterior dominancia en la población de virus (Fig. 1). Las cifras habituales de resistencia a zidovudina (AZT) rondan el 10%, y entre 2 y 5% a otros agentes, pero además también se han documentado varios casos de resistencia simultánea a múltiples medicaciones antirretrovirales^{30,31}.

- La realización de la TAC o la consecución de cargas virales indetectables puede crear una falsa sensación de seguridad, que a su vez puede favorecer la tendencia a conductas de riesgo.
- Estos tratamientos suponen un elevado gasto sanitario. La detección precoz del enfermo adherente o no al tratamiento, permitirá iniciar o posponer la aplicación del protocolo terapéutico.
- En los diversos ensayos clínicos en que se estudia la eficacia de medicaciones o de combinaciones de las mismas, será oportuno asegurar la correcta valoración de la adhesión al tratamiento antes de dictaminar sobre su eficacia³².



[Explicación: Si la TAC es altamente potente y la adhesión perfecta (tiende a 100%), la replicación del virus (y por tanto la probabilidad de mutaciones) se detiene (tiende a 0). Sin embargo, si la población viral no está del todo suprimida (ya sea porque se han realizado tratamientos poco potentes; por el uso de sólo dos medicamentos; o por insuficiente cumplimiento; es decir, tiende a 0%), aparece la resistencia, seleccionando además las cepas resistentes y favoreciendo su ulterior dominancia en la población de virus (que es máxima). Tomado de Friedland y Williams²⁵].

Figura 1. Relación entre la adhesión a la TAC y la emergencia de cepas virales resistentes.

Particularidades de la adhesión al tratamiento antirretroviral en los pacientes toxicómanos

En España, el 57,5% de los casos diagnosticados de SIDA en el primer semestre de 2000 son usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) (según el Registro Nacional de Sida). Este es un colectivo de especial interés de estudio debido a sus características²⁶: elevada marginalidad, difícil acceso a la red sanitaria y a programas de terapia antirretroviral³³⁻³⁵ elevada presencia de psicopatología concomitante y de otros tratamientos farmacológicos simultáneos³⁶, y baja tasa de retención en programas terapéuticos.

En general estos enfermos muestran una adhesión comparable a otras poblaciones. Si bien el consumo actual de drogas/alcohol parece estar relacionado con una menor adhesión³⁸, no ocurre lo mismo con el consumo previo o la inclusión actual en un programa de mantenimiento con metadona (PMM)^{26,37,39,40}, de tal manera que incluso se sugiere que esta condición facilita la adhesión^{37,33}. De hecho, los pacientes en PMM toman más precauciones contra el VIH, y si son portadores muestran mayor interés en tratamiento antirretroviral³³. Varios estudios confirman una eficacia demostrada de TAC triple en pacientes en PMM^{39,40}.

A pesar de esto, el acceso al tratamiento para personas UDVP es particularmente difícil. Las directrices internacionales consensuadas sobre tratamiento antirretroviral aconsejan demorar la entrada en tratamiento a pacientes UDVP que no estén en programas de agonistas, aunque no ponen obstáculos particulares a ex-UDVP^{15,16}. No obstante en la práctica clínica, un factor básico de inclusión en terapia es la percepción de la adhesión del paciente por parte del clínico, que como sabemos es la valoración menos precisa y fiable de la adhesión. Se ha observado que esta percepción de no adhesión es más fuerte si el paciente tiene un nivel cultural bajo o historia previa de UDVP⁴¹, a pesar de que estos factores, como ya se ha comentado, no son discriminantes. Además de la dificultad de acceso, el tipo de tratamiento recibido suele verse también discriminado en los toxicómanos, de modo que es menos probable que reciba la terapia más efectiva, la terapia triple^{34,35}. Una variable fundamental que incide sobre esta práctica clínica es la falta de experiencia del médico en el manejo de pacientes toxicómanos³⁹.

En relación a los estudios realizados sobre la evaluación de la adhesión en pacientes dependientes de opiáceos en PMM, éstos ofrecen valoraciones no concluyentes sobre el valor del autoinforme. Según algunos autores, puede estar sobrevalorada hasta un

25%³⁹; mientras que otros señalan que comparando el autoinforme (de los últimos 3 días) con el método del conteo de pastillas realizado por sorpresa en población marginal (sin techo, heroinómanos, etc.), la similitud es casi perfecta y del todo equivalente¹⁴. En este último estudio destaca que el 14% de los pacientes no comprenden la posología.

Otro motivo que puede alterar la respuesta terapéutica y la adhesión correcta es la posibilidad de interacciones entre fármacos antirretrovirales y metadona. El conocimiento actual de los mecanismos de inducción/inhibición enzimática no nos permiten predecir con total fiabilidad el riesgo de interacciones⁴². En general, los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa no tienen efecto sobre la metadona (excepto con abacavir, que favorece la mayor eliminación de metadona), en cambio la metadona favorece el aumento de la concentración plasmática del AZT o la disminución de didanosina o estavudina^{42,43}. En el caso de inhibidores no nucleósidos, no se tiene noticia de efectos de la metadona sobre la medicación antirretroviral, pero sí se ha documentado la disminución de concentraciones plasmáticas de metadona al usar nevirapina (hasta el punto de inducir síntomas de abstinencia) o efavirenz⁴⁴. En el caso de los fármacos inhibidores de proteasa, tampoco se conocen informes fiables sobre los efectos de la metadona en la medicación, pero sí está documentada la disminución de las concentraciones plasmáticas de metadona inducida por ritonavir y nelfinavir⁴², aunque sólo en el primer caso se han constatado síntomas de abstinencia⁴⁵. Esta problemática se añade a la ya existente en torno a la administración de fármacos como la rifampicina, fluconazol, fenitoína y otros^{42,43}. Respecto a la interacción entre drogas de abuso y TAC, no existe evidencia de la misma en los casos de heroína o cocaína; sólo se ha documentado algún caso aislado en que la combinación de ritonavir y éxtasis produjo una acumulación tóxica de esta última sustancia⁴⁷.

En cuanto al papel de la sustancia de abuso con respecto a la infección, parece que la cocaína induce una mayor velocidad de replicación del virus ($\times 20$). Por otro lado, no se observan diferencias en la progresión del virus entre vías de transmisión (homosexual, heterosexual, y UDVP-heroina)⁴⁶.

Motivos para no cumplir con el tratamiento prescrito

Son muchas las razones que aducen los pacientes en TAC para no tomar la medicación correctamente.

Posiblemente la más común sea el olvido, seguida de estar fuera de casa, cambios en la rutina, y en menor medida efectos secundarios y afectación depresiva; también sugieren con frecuencia dificultades de comprensión de las instrucciones médicas, y falta de apoyo social^{8,48}. Un nivel elevado de consumo actual de sustancias (independientemente del consumo pasado), además de las expectativas de los pacientes sobre si podrían o no cumplir el tratamiento, y la comprensión que tuvieran del fenómeno de resistencia, son factores que tienen un peso notable a la hora de pronosticar la adhesión a corto y medio plazo⁸.

Estrategias para mejorar la adhesión

De forma general, mejorar la adhesión al tratamiento se centra en tres estrategias básicas: mejorar la relación médico/paciente, informar de forma correcta y clara, e influir sobre las actitudes y creencias del paciente que mediatizan su incumplimiento⁴⁹. Estas sugerencias se concretan a dos niveles: estrategias centradas en el paciente, y centradas en el clínico. Una relación más explícita se expone en la tabla III.

El precepto básico que ha de guiar la intervención es la necesidad de negociar un plan de tratamiento que el paciente entienda y con el que se comprometa *antes* de iniciar el tratamiento; esto suele llevar dos, tres, o más entrevistas, y requiere paciencia y disposición de escucha⁴⁹. Cuanto más confiado y satisfecho se sienta en relación con la persona que pretende ofrecerle asistencia, más probabilidad habrá de que cumpla las indicaciones²³. Es preciso educar al paciente en el proceso de la enfermedad y del tratamiento, focalizando explícitamente asuntos como la resistencia, efectividad de la terapia, y cómo manejar los posibles efectos secundarios: debe entender de forma clara que el primer plan de tratamiento antirretroviral es el que más posibilidades tiene de ser efectivo a la larga¹⁶. Es aconsejable suministrar información por escrito para facilitar el aprendizaje o recuerdo de este material educativo. Hay que incorporar la posología en las rutinas diarias establecidas del paciente. Si es posible, es útil enseñarle a llevar un diario de la medicación⁸. Adicionalmente, cuanto mayor implicación de la familia y/o amigos en el cumplimiento del tratamiento, más posibilidades de éxito tendrá éste. Respecto al tipo de tratamiento, en lo posible ha de ser simplificado sin que pierda eficacia; un número de pastillas elevado, eventualmente puede hacer que el cumplimiento decaiga^{1,2}.

Es fundamental que la adhesión se evalúe con asidui-

Tabla III. Estrategias de intervención para mejorar la adhesión

Centradas en el paciente	Centradas en el clínico
<ul style="list-style-type: none"> — Aumentar el conocimiento de la enfermedad/tratamiento — Implicar al entorno social — Promover motivación y creencias sobre la salud — Tratar trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias — Ayudas económicas — Encajar la medicación con el estilo de vida — Educar sobre el riesgo de interacciones — Estabilización funcional: social, laboral y familiar 	<ul style="list-style-type: none"> — Generar confianza — Esperar al momento adecuado — Facilitar el apoyo de otros profesionales, o grupos de pacientes — Facilitar un punto de contacto entre visitas (teléfono, con clínico o con el equipo) — Revisar medicación y adhesión en cada visita — Conectar la adhesión con los logros terapéuticos (carga viral...) — Considerar y anticipar efectos secundarios — Simplificar posología — Intervención de observación directa (en el centro o con familiares-pareja) — Ofrecer información escrita simple y clara. — Mejorar la formación del clínico sobre manejo de pacientes UDVP — Considerar el impacto de otros diagnósticos en la adhesión: depresión, uso de sustancias, otros fármacos, o enfermedad gastrointestinal

dad, junto con las expectativas y actitudes del paciente: el cumplimiento es un fenómeno variable, y la comunicación abierta y regular es la mejor forma de mantenerlo. No se debe olvidar que el juicio clínico es la menos precisa de todas las formas de evaluación de la adhesión, y genera sesgos en cuanto a la calidad de atención ofrecida y su efectividad^{11,35}. Por supuesto, hay que valorar conjuntamente los dos fenómenos más estrechamente asociados: episodios afectivos, y consumo actual de drogas. La coordinación entre la atención del servicio de salud mental y la del servicio de enfermedades infecciosas, al menos en el caso de pacientes toxicómanos, ha de ser constante y en lo posible compartiendo un fácil e inmediato acceso físico para el paciente. En este sentido resultan de gran ayuda la existencia actual de hospitales de día en la mayoría de hospitales generales.

Las intervenciones que pretenden aumentar la adhesión a través de la dispensación de la medicación, al tiempo que la metadona, aumentan el cumplimiento, pero a costa de que tal efecto desaparezca una vez cesa el programa⁵⁰; se necesita preferiblemente una asistencia individualizada, tipo *counselling*⁵¹. Un estudio realizado en nuestro país⁵² demuestra que una intervención individualizada (educación sobre la enfermedad y resolución de problemas) mejora la adhesión (del 52% al 77% en su estudio), y también mejora la efectividad (del 54% al 65%), a pesar de que estas cifras están todavía, tal y como se ha comentado previamente, por debajo de las deseables.

Conclusiones

La insuficiente adhesión al tratamiento antirretroviral para el VIH constituye un importante problema médico debido al notable descenso de efectividad terapéutica que supone. Adicionalmente, el inadecuado cumplimiento propicia el desarrollo de una dominancia de cepas virales resistentes a uno o más de estos fármacos. Esto supone no sólo un grave problema de salud para el paciente, sino una cuestión de salud pública de primer orden por su capacidad de transmisión por las vías de contagio habituales.

En este sentido, es particularmente interesante centrar esfuerzos en la población de mayor riesgo de contagio en España: los usuarios de drogas por vía parenteral. Además de reconocer que frecuentemente tienen más dificultades para mantenerse en programas de salud, habitualmente tienen un acceso más difícil al sistema sanitario. Sin embargo, su capacidad de adhesión es absolutamente comparable a otras poblaciones, e independiente del consumo previo de sustancias, especialmente si están enrolados en programas de mantenimiento con metadona. Reconocer esta realidad, y generar programas de intervención específicamente diseñados para adaptarse a su realidad biopsicosocial, se revela como una cuestión fundamental en la lucha efectiva contra el VIH.

Bibliografía

1. Sackett DL, Snow JS: The magnitude of compliance and non compliance. En RB Haynes, DW Taylor, DL Sackett (Eds.) Compliance in Health Care. Baltimore: J Hopkins Univ. Press; 1979. p. 11-8.
2. Eraker SA, Kirscht JP, Becker MH. Understanding and improving patients compliance. *Ann Inter Med* 1984;100:258-68.
3. Hummer M, Fleischhacker W. Ways of improving compliance. En: M Lader, D Naber, ed. *Difficult clinical problems in psychiatry*. London: Dunitz Martin; 1999. p. 229-38.
4. Ley P. Compliance among patients. En: A Baum, S Newman, J Weinman, R West, C McManus, ed. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*. Cambridge: C. University Press; 1997. p. 281-3.
5. Weinman J. Doctor-patient communication. En: A Baum, S Newman, J Weinman, R West, C McManus, ed. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*. Cambridge: C. University Press; 1997. p. 284-7.
6. DiMatteo MR: Enhancing patient adherence to medical recommendations. *JAMA* 1994;271:79-81.
7. Friedland GH. Adherence, compliance and HAART. *AIDS Clinical Care* 1997;9:51-4.
8. Chesney MA. New antiretroviral Therapies: Adherence Challenges and Strategies. *HIV Newslines* 1998;3:65-6.
9. Hecht FM. Measuring HIV treatment adherence in clinical practice. *AIDS Clinical Care* 1998;10:57-9.
10. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*. 1997;11:1665-70.
11. Miller L, Liu H, Beck K, Golin C, Hays R, Ickovics J, et al. Provider's estimates of adherence overestimate reports from MEMS for patients on PI. *Proceedings of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 1999 Jan 31-Feb 4; Chicago, EE.UU. [Abstract 97].
12. Golin C, Liu H, Hays R, Ickovics J, Beck K, Miller L, et al. Self-reported adherence to protease inhibitors substantially overestimates an objective measure. *Proceedings of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 1999 Jan 31-Feb 4; Chicago, EE.UU. [Abstract 95].
13. Arnsten J, Demas P, Gourevitch M, Buono D, Farzadegan H, Schoenbaum E. Adherence and viral load in HIV infected drug users: comparison of self-report and medication event monitors (MEMS). *Proceedings of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2000 Jan 30-Feb 2; San Francisco, EE.UU. [Abstract 69].
14. Bangsberg D, Hecht F, Clague H, Charlebois E, Ciccarone D, Chesney M, et al. Provider estimate and structured patient report of adherence compared with unannounced pill count. *Proceedings of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2000 Jan 30-Feb 2; San Francisco, EE.UU. [Abstract 70].
15. Carpenter C, Cooper DA, Fischl M, Gatell JM, Gazzard B, Hammer SM. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society. *JAMA* 2000;283:381-90.
16. National Institute of Health (NIH). Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection and Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *Ann Int Med* 1998;128:1057-100.
17. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, González C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9.
18. Deeks S, Beatty G, Cohen PT, Grant R, Volberding P. Viral load and CD4+ T cell changes in patients failing potent protease inhibitor therapy. *Proceedings of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 1998 Feb 1-5; Chicago, EE.UU. [Abstract 419].
19. Altice F, Friedland GH. The era of adherence to HIV therapy. *Ann Int Med* 1998;129(6):503-5.
20. Hogg RS, Yip B, Chan K, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Nonadherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV positive men and women. *Proceedings of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2000 Jan 30-Feb 2; San Francisco, EE.UU. [Abstract 73].
21. Ickovics J, Meisler AW. Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care. *J Clin Epidemiol* 1997;50:385-91.
22. Markowitz M. Resistance, fitness, adherence and potency: mapping the paths to virologic failure. *JAMA* 2000;283:250-1.
23. O'Connor PG, Selwyn PA, Schottenfeld RS. Medical care for injection drug users with HIV infection. *N Engl J Med* 1994;331:450-9.
24. Wenger N, Gifford A, Liu H, Chesney M, Golin C, Crystal S, et al. Patient characteristics and attitudes associated with antiretroviral adherence. *Proceedings of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 1999 Jan 31-Feb 4; Chicago, EE.UU. [Abstract 98].
25. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS* 1999;13(supl. 1):S61-S72.
26. Sherer R. Adherence and antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA* 1998;280:567-8.
27. Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Int Med* 2000;133(1):21-30.
28. Demasi R, Tolson J, Pham S, G Capuano, N Graham, R Fischer, et al. Self-reported adherence to HAART and correlation with HIV RNA: Initial results with the patient medication adherence questionnaire. *Proceedings of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 1999 Jan 31-Feb 4; Chicago, EE.UU. [Abstract 94].
29. Shelton MJ, Esch LD, Hewitt RG, Cousins S, Morse GD. The impact of patient-reported adherence with antiretroviral therapy on virologic response. *Proceedings of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 1998 Sept 24-28; San Diego, EE.UU [Abstract I-170].
30. Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru J-P, Clavel F, Perrin L. Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999;354:729-33.
31. Routy JP, Brenner B, Salomon H, Quan Y, Campos AF, Rouleau D, et al. Transmission of dual and triple class drug resistant viral variants in primary/early HIV-1 infection (PHI) in Montreal. *Proceedings of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2000 Jan 30-Feb 2; San Francisco, EE.UU. [Abstract 567].
32. Besch CL. Compliance in clinical trials. *AIDS* 1995;9:1-10.
33. Bassetti S, Battegay M, Sudre P. Access to antiretroviral therapy (letter). *JAMA* 2000;283:883-4.

34. Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, Shadle VM, Obasanjo, Moore RD. Self-reported antirretroviral therapy in injection drug users. *JAMA* 1998;280:544-6.
35. Strathdee S, Palepu A, Cornelisse P, Yip B, O'Shaughnessy M, Montaner J, et al. Barriers to use of free antirretroviral therapy in injection drug users. *JAMA* 1998;280:547-9.
36. Ferrando SJ, Wall TL, Batki SL, Sorenson JL. Psychiatric morbidity, illicit drug use and adherence to AZT among injection drug users with HIV disease. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1996;22:475-87.
37. Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JZ, Cassuto JP, Moreau J. Adherence to HAART in french HIV-infected injecting drug users. *AIDS* 2000;14:151-5.
38. Haubrich R, Little S, Currier J, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, et al. The value of patient-reported adherence to antirretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999;13:1099-107.
39. Mannheimer S, El-Sadr W, Flowers J, Safavi H, Curtis J. Virologic response to antirretroviral therapy among HIV-infected injection drug users. *Proceedings of the 12th World Conference on AIDS*; 1998 Jun 29-Jul 3; Ginebra, Suiza [Abstract 32407].
40. Jones AM, Thaker H, Foley B, Barry C, Prunty G, Sweeney B, et al. A qualitative study on retroviral therapy: drug compliance in IVDU patients. *Proceedings of the 12th World Conference on AIDS*; 1998 Jun 29-Jul 3; Ginebra, Suiza [Abstract 32361].
41. Bassetti S, Battegay M, Furrer HJ, Rickenbach M, Flepp M, Kaiser L, et al. Why is highly active antirretroviral therapy not prescribed or discontinued? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:114-9.
42. Gourevitch MN y Friedland GH: Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection. *Mt Sinai J Med* 2000;67:429-36.
43. Pucho E, Faus MT, Soler E y Blasco J: Optimización de los programas de mantenimiento con metadona a través del conocimiento de sus interacciones farmacológicas. *Trastornos Adictivos* 2000;2:163-71.
44. Heelon MW, Meade LB. Methadone withdrawal when starting an antirretroviral regimen including nevirapine. *Pharmacotherapy* 1999; 19:471-2.
45. Geletko SM, Erickson AD. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Pharmacotherapy* 2000;20:93-4.
46. Des Jarlais DC. Psychoactive drug use and progression of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20:272-4.
47. Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998;352:1751-2.
48. Gifford AL, Shively MJ, Borman JE. Self-reported adherence to combination antirretroviral medication regimens in a community based sample of HIV infected adults. *Proceedings of the 12th World Conference on AIDS*; 1998 Jun 29-Jul 3; Ginebra, Suiza [Abstract 32338].
49. Meichenbaum D, Turk DC. Cómo facilitar el seguimiento de los tratamientos terapéuticos. *Guía práctica para los profesionales de la salud*. Bilbao: DDB; 1991.
50. Klaus BD, Grodesky MJ. Assessing and enhancing compliance with antirretroviral therapy. *Nurse Practitioner* 1997;22:211-9.
51. Sorensen JLK, Mascovich A, Wall TL, DePhilippis D, Batki SL, Chesney M. Medication adherence strategies for drug abusers with HIV/AIDS. *AIDS Care* 1998;10:297-312.
52. 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.