

Tratamiento de la infección por VIH en pacientes con problemática psicosocial

José María Kindelán Jaquotot^a, Julia del Amo Valero^b, Carlos Martín Ruiz^c, Pablo Saiz de la Hoya Zamacola^d, Federico Pulido Ortega^e y Fernando Laguna Cuesta^f, por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA)

^aHospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ^bPlan Nacional sobre el SIDA. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

^cHospital Nuestra Señora de la Montaña. Cáceres. ^dCentro Penitenciario. Alicante. ^eHospital 12 de Octubre. Madrid. ^fHospital Carlos III. Madrid. España.

El talón de Aquiles del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) es la adherencia. Es necesario trabajar en mejorar la adherencia, sobre todo en pacientes con otros problemas o patologías que pudieran favorecer el incumplimiento terapéutico. Además de conocer las posibles interacciones farmacológicas, se precisa un trabajo multidisciplinario para el tratamiento integral del paciente, sobre todo en condiciones extremas.

Palabras clave: Targa. Adherencia.

Treatment of HIV infection in patients with psychosocial problems

The Achilles heel of high activity antiretroviral treatment (HAART) is adherence. Improvement of adherence needs to be worked on, especially in patients with other problems or pathologies that may favour non-compliance with therapy. As well as the search for possible drug interactions, multidisciplinary work for integrated treatment, especially under extreme conditions, is required.

Key words: HAART. Adherence.

Introducción

La eficacia del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos. Su efectividad en la práctica clínica se ha constatado por numerosos estudios observacionales. Cada vez se van perfilando con mayor claridad las normas que deben seguirse para el inicio, el cambio o el rescate en el tratamiento de enfermos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por último, con frecuencia se actualizan los documentos de consenso de tratamiento antirretroviral (TARV)^{1,2}.

La efectividad del TARGA se ha relacionado de forma muy estrecha con el grado de adherencia al mismo. En pacientes con cumplimiento correcto del TARV superior

al 95% se observa una supresión viral en casi el 80% de ellos, mientras que sólo cumplimentaciones discretamente inferiores al 90% se corresponden con fallos del TARGA en más del 50% de los pacientes³.

Diversos trabajos han querido estudiar las posibles variables predictoras de cumplimiento. Entre las variables asociadas de manera negativa con la adherencia al TARGA se han descrito las siguientes⁴:

1. Unas dependientes del paciente (adicción activa a drogas y/o alcohol, ser mujer, edad joven, depresión, bajo nivel educacional, baja confianza en la posibilidad de cumplimentar tratamiento, ansiedad, dolor, no encontrar cambios en el estado de salud, minoría étnica).

2. Otras relacionadas con la medicación (frecuencia de dosis superior a 2 veces al día, número de pastillas, tipo de fármaco, imposibilidad de tomar la medicación cuando se encuentra fuera de casa, requerimientos especiales con las comidas o la presencia de efectos secundarios).

3. Por último, algunas variables dependientes del propio sistema sanitario (pobre relación médico-enfermo, malas experiencias médicas previas del paciente, etc.).

En general, se acepta que los factores que de forma más relevante afectan a la adherencia son los relacionados con el paciente. Y los motivos más frecuentes de falta de cumplimentación de las tomas han sido⁴: el olvido (32-52%), encontrarse fuera de casa (27-42%), cambios en la rutina diaria (40%), efectos secundarios (19-25%), depresión (9-23%), pérdida de interés o "vacaciones terapéuticas" (4-19%).

Por lo tanto, implementar la adherencia al TARGA se ha convertido en una parte habitual y sustancial del trabajo de los clínicos que atienden a estos pacientes. Sin embargo, en la práctica diaria es frecuente además encontrar situaciones que requieran alguna estrategia especial en el planteamiento del TARGA que ayude a realizarlo de forma adecuada y mantenida. Una de estas situaciones la plantean aquellas personas infectadas por el VIH que además presentan trastornos psiquiátricos o graves deficiencias sociales.

Como es bien conocido el 65%⁵ de los pacientes VIH de nuestro país han adquirido la infección a través del uso compartido de material de inyección (adictos a drogas por vía parenteral [ADVP]). A través de cortes de prevalencia anuales realizados durante el período 1990-2000 en 22 hospitales andaluces, la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas⁶ ha analizado las características fundamentales de 10.572 pacientes VIH+, observando que el 72% de los infectados de esta

Correspondencia: Dr. J.M.^a Kindelán Jaquotot.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: kindelan@hrs.sas.junta-andalucia.es

comunidad no tienen estudios o sólo completaron estudios primarios; 1 de cada 3 pacientes atendidos tenía antecedentes de haber estado en prisión; y 1 de cada 7 mujeres ejercía o había ejercido la prostitución. Merece la pena destacar que el 80% de estos pacientes se encontraban en TARGA durante el año 2000. Datos similares se han descrito a nivel nacional durante el período 1995-2000 por la encuesta hospitalaria del Plan Nacional sobre el Sida⁷.

La incidencia de enfermedad psiquiátrica grave se encuentra significativamente elevada entre la población VIH+ (5,2-22,9%) frente a la población general VIH- (0,3-0,4%) y son frecuentes situaciones de comorbilidad por coinfección por virus de la hepatitis B o C (VHB o VHC)⁸ o patología dual por el consumo concomitante de drogas. Por otro lado, las personas con trastornos psiquiátricos o sociales añadidos a su enfermedad por el VIH pueden presentar una menor adherencia al TARGA³.

Por lo tanto, parece justificada la necesidad de analizar con más detalle las recomendaciones del TARV en pacientes con problemática psicosocial, sobre todo en enfermos con situaciones extremas que pudieran precisar estrategias de intervención específicas.

El método de trabajo que se ha mantenido en la realización del presente documento ha consistido, en primer lugar, en detectar la problemática psicosocial más frecuente y, a continuación, analizar en cada situación las variables sobre las que podría incidirse de forma relevante para mejorar la adherencia¹.

Tras el análisis de numerosos estudios descriptivos de la bibliografía las situaciones con problemática psicosocial comunicadas más usualmente han sido^{1-4,9}: usuario de drogas (sobre todo, ADVP y alcoholismo), vagabundeo, prostitución, reclusión, inmigrante, marginación, depresión, psicosis, desmotivación, trastorno bipolar, etc. No hay que olvidar que estas situaciones no son compartimentos estancos y que con elevada frecuencia se atiende a personas con problemas psiquiátricos y sociales simultáneos.

Por lo tanto, con una mera finalidad expositiva, se ha subdividido este documento en apartados que analizan los escenarios más relevantes y específicos. De ellos se han seleccionado:

- a) Trastornos psiquiátricos.
- b) ADVP.
- c) Reclusión.
- d) Inmigración.
- e) Marginalidad extrema (vagabundos, prostitución, etc.).

En cada apartado se valoran las posibles herramientas útiles para mejorar la adherencia y eficacia del TARGA (fig. 1)⁹. Globalmente consideradas, estas herramientas son:

1. *Estabilizar al enfermo antes de indicar TARGA.* No consumo de drogas, tratar los aspectos psicológicos o psiquiátricos, resolver los problemas sociales urgentes y esenciales (casa, alimentación, luz, agua, higiene, etc.); contar con un agente externo apropiado que refuerce la adherencia.

2. *Diseñar el tratamiento a la medida del enfermo.* Disminuir el número de tomas y el número de comprimidos, adaptar el TARGA al régimen de vida

habitual del enfermo, evitar requerimientos especiales con las comidas, evitar o minimizar los efectos secundarios, evitar las interacciones farmacológicas, valorar la posibilidad de regímenes de administración especiales como tratamiento directamente observado, o tratamiento directamente observado modificado: una toma de la medicación la realiza el enfermo en presencia física del personal sanitario (o colaborador) y la otra toma la ingiere el paciente sin observación directa.

3. *Cuidar la relación paciente-médico-sistema sanitario.* Mejorar la comunicación en ambas direcciones, facilitar la accesibilidad, etc.

Tratamiento antirretroviral en pacientes con problemas psiquiátricos

La asociación entre infección por VIH y trastornos psiquiátricos es muy frecuente. Enfermos con infección por VIH suelen presentar trastornos psiquiátricos y éstos son un factor de riesgo de infección por el VIH¹⁰ e incrementan la morbilidad asociada al mismo por la dificultad que encuentran estos pacientes para realizar un adecuado TARV¹¹.

Los problemas psiquiátricos más usuales, según criterios de la décima revisión de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-10), son los trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicotropas (alcohol, opiáceos y cocaína, cannabinoides, sedantes e hipnóticos y politoxicomanía); trastornos afectivos (episodio depresivo, trastorno bipolar y episodio maniaco) que representan más del 50% de los procesos psiquiátricos; las psicosis y los trastornos de la personalidad y del comportamiento¹². Según criterios de la cuarta revisión del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV) las entidades psiquiátricas observadas con más frecuencia en pacientes con infección por VIH son la depresión mayor, el trastorno bipolar, los trastornos de la personalidad, el consumo de drogas y los trastornos del ánimo¹³.

Por lo tanto, en la práctica clínica diaria es importante saber manejar estas situaciones para poder establecer las pautas del TARV adecuadas.

Depresión mayor

La depresión mayor se observa con una frecuencia 7 veces superior que en la población similar VIH-. Y además, por otro lado la adherencia al TARGA está marcadamente disminuida en pacientes con depresión¹¹.

Con estas premisas parece lógico priorizar el tratamiento antidepresivo y estabilizar psiquiátricamente al enfermo antes de plantear el tratamiento de la infección por VIH. El primer paso en el tratamiento antidepresivo tendrá como objetivo conseguir que el paciente tome de forma continuada la medicación a las dosis indicadas. Se recomienda comenzar con dosis bajas e incrementarlas lentamente (*start low, go slow*) para minimizar los efectos adversos y revisar al paciente a las 2 semanas de encontrarse en tratamiento con dosis plenas. Para evaluar su efectividad real se precisan entre 6 y 8 semanas de tratamiento a dosis plenas. Cuando se decida iniciar o reiniciar (o cambiar) el TARV, deberán tenerse siempre

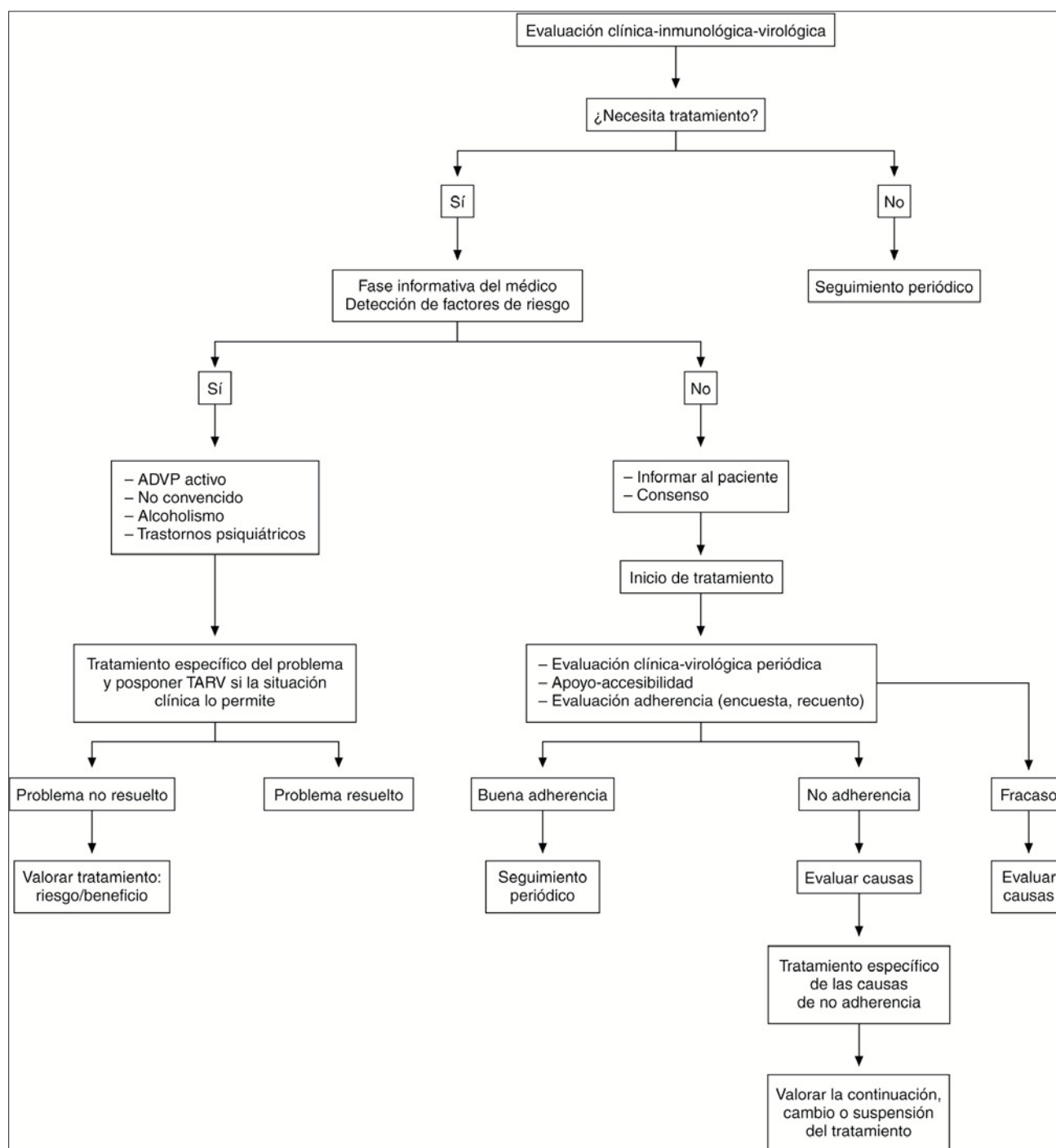


Figura 1. Evaluación clínica-inmunológica-viroológica del paciente VIH+. ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; TARV: tratamiento antirretroviral.

presente las posibles interacciones de los diversos antirretrovirales con los antidepresivos (tabla 1)¹³.

Trastorno bipolar

Los pacientes con trastornos bipolares pueden experimentar episodios depresivos, pero también crisis de hipomanía o manía: euforia, irritabilidad extrema, ira, sensación de “elevada energía”, “empuje”, hiperactividad, disminución del sueño, dificultad para dejar de hablar, pensamiento rápido, etc. El tratamiento del episodio

maníaco suele precisar la atención especializada de psiquiatría. Algunos de los fármacos empleados en su tratamiento son litio, valproato, carbamacepinas y antipsicóticos como haloperidol, flufenacina, risperidona u olanzapina. Todos ellos pueden tener unos efectos secundarios *per se* y además podrían interferir con la medicación antirretroviral, por lo que es preciso un seguimiento estrecho por parte del infectólogo y el psiquiatra. Pacientes con infección por VIH muy evolucionada pueden presentar un cuadro maníaco

TABLA 1. Dosis de antidepresivos usuales e interacciones con medicación para el VIH

Antidepresivo	Dosis	Interacciones con medicación VIH
Fluoxetina (Prozac®)	10-30 mg por las mañanas	Fluoxetina: ↑ AMP, DLV, EFV, IDV, LPV, RTV, NFV, SQV NVP: ↓ Fluoxetina
Sertralina (Aremis®)	50-150 mg por las mañanas	LPV, RTV: ↑ Sertralina
Paroxetina (Seroxat®)	10-40 mg al acostarse	LPV, RTV: ↑ Paroxetina
Citalopram (Prisdal®, Seropram®)	20-60 mg por las mañanas	LPV, RTV: ↑ Citalopram
Nefazodone (Menfazona®, Rulivan®)	300-600 mg divididos en dosis	Nefazodone: ↑ EFV, IDV
Venlafaxina (Dobupal®, Vandal®)	75-300 mg por las mañanas	LPV, RTV: ↑ Venlafaxina
Mirtazepina (Rexer®)	7,5-4,5 mg al acostarse	Sin interacciones conocidas

AMP: amprenavir (Agenerase®); DLV: delavirdina (Rescriptor®); EFV: efavirenz (Sustiva®); IDV: indinavir (Crixivan®); LPV: lopinavir (Kaletra®); NFV: nelfinavir (Viracept®); NVP: nevirapina; RTV: ritonavir (Norvir®); SQV: saquinavir (Fortobase®); VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Modificada de Treisman et al¹⁹.

característico. Referido usualmente como “manía-sida”, es distinto en sus manifestaciones clínicas, evolución y tratamiento, y habitualmente se asocia con demencia-sida. Este cuadro suele mejorar tras la administración de un agresivo TARGA, además del mantenimiento del tratamiento antipsicótico¹⁴.

Trastornos de la personalidad

Pueden expresarse dos categorías diferentes: extroversión e introversión. Los primeros se caracterizan por tener en primer plano sus sentimientos actuales y próximos, asociándose a abusos de drogas y actitudes impulsivas; priorizan, según su criterio y de forma impositiva, numerosas peticiones, provocando a menudo situaciones de caos social. Por el contrario, los pacientes con trastornos de la personalidad introvertidos se manifiestan con una preocupación extrema por su futuro llegando a cuadros de obsesión, fobia o ansiedad. En general, estos pacientes habitualmente son identificados como antisociales, personalidad límite o histéricos con relación a sus conductas.

El tratamiento psiquiátrico en estos enfermos puede ser difícil por su extrema vulnerabilidad y la falta de adherencia. Los principios del manejo psiquiátrico se sustentarán en clarificar los objetivos finales del tratamiento, realizar contratos de tratamiento para el paciente con extroversión, evitar malentendidos adelantando situaciones y trabajar en equipo.

En pacientes politoxicómanos, el uso de benzodiacepinas es muy habitual, especialmente alprazolam. Merece la pena recordar que la mayoría de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) e inhibidores de la proteasa (IP) presentan interacciones elevando los valores plasmáticos y el área bajo la curva de alprazolam.

Tratamiento antirretroviral

Evidentemente, en circunstancias de inestabilidad psicológica, el TARGA pasará a segundo plano. Deben mantenerse las mismas indicaciones de TARGA que en el resto de los enfermos VIH+, sólo que con criterio algo más conservador, asegurándonos la estabilidad del trastorno psiquiátrico y la ausencia de interacciones farmacológicas entre antirretrovirales y psicofármacos.

Criterios aún más conservadores deberían aplicarse quizás en aquellos casos en los que se plantee una

reintroducción del tratamiento tras un abandono, o el cambio tras un fracaso.

Del mismo modo que el médico prescribe unos determinados fármacos, deberá analizar y facilitar también el cumplimiento del TARV. Además de las recomendaciones generales a todos pacientes, en los trastornos psiquiátricos parece tener especial interés conseguir una adecuada colaboración de terceras personas: familiares, amigos, responsables de centros de acogida, voluntariado, etc. Y como la adherencia no es una situación estable en el transcurso del tiempo, debe ser reforzada con revisiones frecuentes del paciente al comienzo del TARV y cuando se detecten incumplimientos, analizándolos y confirmando que se corrigen las causas originales.

Las guías actuales¹ sólo recomiendan el TARV a partir de cifras CD4 inferiores a 350 células/μl. No existen datos clínicos que evalúen si la suspensión del tratamiento previamente establecido con recuentos superiores a 350 y cargas virales inferiores a 50.000 copias ARN/ml, sería beneficiosa o no para los enfermos. Sin embargo, la suspensión del TARGA en pacientes con estas condiciones y con trastornos psiquiátricos no controlados de manera adecuada y/o asociados a falta de adherencia terapéutica, podría ser una opción que debe valorarse detenidamente.

Es necesario simplificar en lo posible los regímenes de TARGA mediante una disminución del número de tomas diarias y del número de comprimidos. Se ha argumentado que un número menor de dosis (1 o 2 veces al día) y un número menor de comprimidos mejoraría la adherencia³; parece lógico pensar que este aspecto pueda tener un especial interés en pacientes con problemas psiquiátricos que reciben también un número significativo de medicamentos para su trastorno mental.

No se han encontrado en la bibliografía consultada trabajos que demuestren qué pauta de TARV es la ideal en estas situaciones, ni es probable que puedan concretarse en un futuro próximo. Por lo tanto, los comentarios expresados a continuación deben considerarse exclusivamente orientativos. Regímenes como zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + abacavir (ABC) cada 12 h, o estavudina (d4T) cada 12 h + (didanosina [ddI] + nevirapina [NVP]) 1 vez al día¹⁵, o ddI + 3TC + NVP en una sola dosis diaria, podrían valorarse como pautas sencillas y sin interacciones farmacológicas relevantes en pacientes con cargas virales de ARN-VIH inferiores a 100.000 copias/ml. Estas pautas

de simplificación facilitarían a su vez poder contar con la colaboración de un familiar próximo e iniciar el TARGA en forma de tratamiento directamente observado, pasando más adelante a un régimen de libre autoadministración^{16,17}. Deberían manejarse con cuidado las posibles interacciones entre los IP con los psicotropos que tome el paciente. Dados los frecuentes efectos secundarios de efavirenz (EFV) sobre el sistema nervioso central (SNC), este fármaco debería ser indicado con prudencia, aunque existen publicaciones que avalan su aceptable tolerancia en enfermos psiquiátricos^{18,19}. Por último, no debe perderse de vista el objetivo final de llevar a cabo una asistencia integral del paciente, propiciando una participación multidisciplinaria orientada, sobre todo, a controlar la depresión y mejorar la adherencia^{20,21}.

Tratamiento antirretroviral en pacientes adictos a drogas complejos

La importancia que tiene la drogadicción en el desarrollo del TARGA viene derivada de numerosos aspectos: el elevado porcentaje de pacientes VIH+ de nuestro entorno que son ADVP y/o politoxicómanos; su frecuente comorbilidad con VHC, trastornos psiquiátricos, etc., y por incidir particularmente en jóvenes de clases sociales bajas, con escasos recursos económicos, en ocasiones con estructuras familiares desarraigadas o inexistentes, que con frecuencia han pasado por prisión, etc.

De ahí que el tratamiento clínico de estos enfermos sea en ocasiones difícil, sobre todo cuando se asocian varios de estos factores o alguno de ellos es especialmente grave. Es aquí donde habrá que diseñar estrategias especiales de actuación para poder planificar un TARV que sea eficaz y que el enfermo pueda llegar a cumplir.

En diversos estudios se ha analizado el uso de antirretrovirales en ADVP en la práctica clínica, y el peso específico de las distintas variables que pudieran influir en la adherencia en este colectivo²²⁻²⁴. En general consideran que el consumo activo de drogas es una posible variable de no adherencia, pero, por el contrario, los pacientes ADVP en programas de mantenimiento (con metadona) muestran una adherencia al TARGA similar a la de pacientes no ADVP, con equivalentes índices de respuesta virológica^{25,26}. Además, especifican que factores como el sexo, la raza, el bajo nivel sociocultural o una historia pasada de consumo de drogas no son realmente predictores de mala adherencia; del mismo modo que un alto nivel socioeconómico y educacional, y la ausencia de antecedentes de consumo de drogas tampoco son predictores de buena adherencia²⁷. Por último, estos estudios recuerdan que el médico y enfermería son pobres predictores de la posible adherencia del enfermo²⁸.

En este contexto, destaca la diversidad de criterios médicos en la indicación de inicio de TARGA en ADVP, y cómo algunos facultativos mantienen una posición muy conservadora, a veces claramente injustificada^{22-24,29}. Por otro lado, no se encuentran en la bibliografía trabajos que sustenten suficientemente qué recomendaciones deberían seguirse en los casos de comorbilidad (social y psiquiátrica) y situaciones extremas: grave marginación social, pobreza, etc.

Con estas premisas y siempre con el objetivo de indicar pautas de TARGA eficaces y favorecer al máximo la adherencia al mismo, un algoritmo general (v. fig. 1) en la toma de decisiones podría ser el propuesto en el documento sobre recomendaciones para mejorar la adherencia de GESIDA/SEFH/PNS⁹. En enfermos ADVP complejos además debe intentarse utilizar de forma juiciosa todos los recursos disponibles. Especial valor tiene la inclusión rápida en el programa de mantenimiento con metadona de los consumidores activos por vía intravenosa y la resolución precoz de los problemas psiquiátricos o sociales que se consideren urgentes. Una práctica recomendada es iniciar las profilaxis necesarias (*Pneumocystis carinii*, tuberculosis, etc.) antes de instaurar el TARGA y mientras que se resuelven estos problemas básicos. El médico no debe limitarse a recetar un TARGA correcto, sino que además asesorará al paciente sobre otros recursos disponibles (trabajador social, psiquiatría, centros de drogodependencia, etc.), y valorará los posibles apoyos externos (familiares, sociales, organizaciones no gubernamentales [ONG], etc.). Para facilitar la adherencia además deberá simplificarse el TARGA tanto como sea posible, disminuyendo el número de tomas y el número de pastillas, siendo útiles las presentaciones comerciales que incluyen varios principios activos en un único comprimido.

Como en otras enfermedades (p. ej., tuberculosis) en estos pacientes se recomienda realizar frecuentes visitas, en particular al comienzo del tratamiento y siempre que se detecte o sospeche incumplimiento terapéutico. En ocasiones y en determinados enfermos complejos o de muy bajo nivel sociocultural, puede resultar útil la planificación de tratamiento por parte de farmacia o de la consulta de enfermería, analizando las actividades que el paciente desarrolla en un día cualquiera y adaptando las tomas a su régimen de vida normal. Y, por último, debe facilitarse al enfermo la accesibilidad a la consulta y al médico, siendo para ello muy útil el uso del teléfono de contacto.

Las indicaciones de inicio o cambio y los regímenes de TARGA en estos pacientes deben ser los ya conocidos. Sin embargo, merece la pena destacar que deben evitarse las interacciones con metadona, sobre todo si el enfermo se encuentra con dosis elevadas de ésta. Todas estas normas deberían aplicarse de forma más exigente en los casos de reinicio de TARGA por abandono previo o antes de realizar un cambio por fracaso terapéutico.

Metadona

La introducción de la metadona como fármaco sustitutivo de la heroína ha representado un gran avance en el tratamiento de los pacientes ADVP: los ha normalizado socialmente, en muchas ocasiones se han podido reinsertar en el mercado laboral y a través de ella han conectado de forma mantenida con el sistema de salud. Esto ha supuesto que los enfermos se beneficien de forma precoz y eficaz del TARV.

La metadona tiene una semivida de 24 a 36 h y la dosis usual es de al menos 50 mg/día, con variaciones individuales de 80 a 200 mg.

La metadona se metaboliza a través del citocromo P-450 (isoenzima CYP3A4): la misma vía que otros muchos fármacos con los que puede tener interacciones

TABLA 2. Interacciones de antirretrovirales y metadona

Fármaco	Metadona	Comentarios
AZT ³⁰	Aumento de los niveles de AZT Aumento de la mielotoxicidad AZT	Ajustar dosis AZT: dosis máximas de 500 mg/día
d4T ³¹	Disminución de los niveles de d4T	Sin trascendencia clínica
ddl	Disminución de los niveles de ddl	Sin trascendencia clínica
ABC ^{32,33}	Disminución de los niveles de metadona	Es posible que necesite incremento de metadona
3TC, TFFV, ddC	ND	
NVP ³⁴	Disminución de los niveles de metadona a partir del 4-8 día	Informar al médico prescriptor de metadona Si SAO: aumento de la dosis de metadona
EFV ³⁵	Disminución de los niveles de metadona a partir del 8-10 día	Informar al médico prescriptor de metadona Si SAO: aumento de la dosis de metadona
IDV	Sin cambios	Sin cambios
SQV	Sin cambios	Sin cambios
NFV	Disminución de los niveles de metadona	Sin trascendencia clínica
RTV	Disminución (37%) de los niveles de metadona	Valorar clínicamente SAO
LPV/r	Disminución (53%) de los niveles de metadona	Valorar clínicamente SAO
AMP	Disminución de los niveles de metadona	Valorar clínicamente SAO
2 IP	ND	Evitar

AZT: zidovudina; d4T: didanosina; ddl: adenosina; ABC: abacavir; 3TC: lamivudina; TFFV: tenofovir; EFV: efavirenz; IDV: indinavir; SQV: saquinavir; NFV: nelfinavir; RTV: ritonavir; LPV: lopinavir; AMP: amprenavir; IP: inhibidores de la proteasa; SAO: síndrome de abstinencia de opiáceos.

bidireccionales. Un metabolismo rápido de metadona inducido por otros principios activos (p. ej., rifampicina) podría provocar un síndrome de abstinencia de opiáceos, y contrariamente, una metabolización lenta podría provocar una sobredosis. Del mismo modo, las interacciones de metadona con los distintos antirretrovirales podría suponer la administración de niveles subterapéuticos o tóxicos de estos fármacos.

No parece que las variaciones en los niveles plasmáticos o en el área bajo la curva de los distintos antirretrovirales de pacientes tratados simultáneamente con metadona tengan trascendencia en la eficacia clínica anti-VIH (tabla 2)³⁰⁻³³. Sin embargo, sí es cierto que determinados antirretrovirales (algunos IP, como ritonavir [RTV] o lopinavir [LPV], y especialmente los no análogos, NVP y EFV) pueden modificar de forma significativa los niveles basales de metadona y provocar síndrome de abstinencia de opiáceos, con el riesgo de abandono de TARGA y/o recaída en el consumo de drogas.

En los casos de abstinencia, la guía para ajustar las dosis de metadona debe ser exclusivamente la valoración clínica pormenorizada de síntomas compatibles con síndrome de abstinencia de opiáceos.

Como norma muy general podría asumirse que pacientes en mantenimiento con metadona que comiencen tratamiento con NVP precisarán de un aumento de metadona del 10-30% de la dosis basal, comenzando a incrementarla a partir del 4-8 día^{34,35}.

Similares modificaciones serían precisas en el caso de EFV, aunque quizás algo más tardías: a partir del día 8-10³⁶. También es preciso conocer los síntomas muy precoces como insomnio, irritabilidad, etc., que se manifiestan a las 24-48 h del inicio del tratamiento con EFV, son efectos adversos de EFV sobre el SNC y no se deben al inicio de un síndrome de abstinencia de opiáceos³⁷. Y, por último, comentar que también un porcentaje no despreciable de enfermos (cerca del 50%) puede que no necesiten ajustes de dosis de metadona.

Una recomendación práctica en los casos de introducción de NVP o EFV es revisar a los enfermos a la semana y/o proporcionar indicaciones escritas al paciente para que los responsables del programa de mantenimiento con metadona les ajusten las dosis en el período subsiguiente.

Tratamiento antirretroviral en pacientes reclusos

En las prisiones españolas existe un importante número de infectados por el VIH, con una prevalencia media del 15% en abril de 2001³⁷. De la misma manera, en el año 2000 se notificaron 189 casos de sida, lo que representa el 7,5% de los declarados en España. Esta población infectada por el VIH presenta unas características especiales que la diferencian del resto de infectados por el VIH, características que suelen asociarse a una peor adherencia. Entre estas características destacan:

1. Los reclusos con infección por VIH sociológicamente suelen ser personas jóvenes con estudios básicos o primarios, con frecuente desarraigo social y sin trabajo en el momento de su detención³⁸. A menudo se trata de adictos a drogas, y por lo general están incluidos en programas de mantenimiento con metadona³⁹.
2. Suelen presentar alteraciones psiquiátricas y, en ocasiones, una desvirtuación de la escala de valores, priorizando el concepto "libertad" sobre el concepto "salud"⁴⁰.
3. Tienen una elevada comorbilidad por tuberculosis (causante del 67,4% de los casos de sida declarados en las prisiones españolas)⁴¹ y frecuente coinfección con el VHC⁴².

A estas características de los pacientes, se añaden las especiales circunstancias de una prisión, con gran movilidad de los internos entre prisiones, lo que provoca frecuentes cambios de equipos sanitarios, y dificultad para

acceder a las consultas extrapenitenciarias en los hospitales de referencia. El correcto seguimiento de estos pacientes pasa a depender por lo tanto de la capacidad y voluntad de los equipos de atención primaria penitenciarios⁴³.

Por todo esto, en el momento de iniciar, cambiar o reintroducir un TARV en un interno con infección por el VIH, es fundamental que, además de evaluar su situación clínica, inmunológica y virológica según los criterios actualmente establecidos, se valore:

1. *Situación toxicológica.* El uso de drogas se asocia significativamente a mala adherencia, por lo que la inclusión en programas de drogas del tipo que sea, favorecerá el cumplimiento de los tratamientos.

2. *Coordinación del equipo sanitario penitenciario con la unidad de enfermedades infecciosas del hospital de referencia.* Si la coordinación no es adecuada, resultará problemático realizar un correcto seguimiento y conseguir la adecuada adherencia del enfermo.

3. *Situación judicial y penitenciaria.* La movilidad interpenitenciaria y los períodos transitorios de libertad son un hecho que dificulta la atención y el seguimiento clínico de los reclusos. La movilidad entre prisiones se ha asociado a fracaso terapéutico⁴⁴. Es preciso valorar como parte fundamental del tratamiento la posibilidad de realizar un adecuado seguimiento en el tiempo.

Como norma general, en el medio penitenciario deben seguirse las pautas convencionales de TARGA, pero en determinadas circunstancias se valorarán algunos aspectos especiales, como los siguientes:

1. *Interacciones farmacológicas.* Con fármacos tuberculostáticos (especialmente rifampicina), metadona o con fármacos psiquiátricos (prescritos o ilegales).

2. *Hepatotoxicidad.* Frecuente por la elevada prevalencia de hepatitis C y/o el consumo de otros tóxicos hepáticos.

3. *Sencillez en la pauta (dentro de lo posible).* Respecto al número de comprimidos y de dosis, y la facilidad de comprensión del tratamiento en una población con bajo nivel cultural.

Existen dos aspectos positivos que caracterizan la atención sanitaria en las prisiones, la accesibilidad y la proximidad, que en este medio permiten aplicar medidas eficaces que en otros medios son más difíciles de realizar. Así, para mejorar la adherencia en prisiones se dispone de las siguientes herramientas:

1. *Educación sanitaria.* No sólo es importante una educación sanitaria en la consulta clínica diaria⁴⁵, sino que existen otros programas como el de mediadores de salud en VIH (*peer education*/educación entre iguales) que en poblaciones caracterizadas por su difícil acceso (etnia gitana, subcultura carcelaria) consiguen aumentar los conocimientos, favorecer cambios en las actitudes y desarrollar habilidades a través de otros internos con capacidad de liderazgo⁴⁶.

2. *Consultas de enfermería.* En las prisiones, las consultas de enfermería (si se elaboran protocolos de actuación con la participación de médicos y enfermeros)

consiguen mejorar el grado de adherencia al TARV⁴⁷, y los profesionales de enfermería pueden asumir una responsabilidad importante en la modificación de la forma de administrar el TARV, acomodándolo, según el grado de adherencia, a las necesidades y preferencias del enfermo⁴⁸.

3. *Implementación de programas de tratamientos directamente observados.* La posibilidad actual de establecer terapias eficaces en 2 veces al día o una sola vez al día (b.i.d. o q.d.)^{49,50} con un bajo número de comprimidos puede conllevar la interesante opción de aplicar tratamiento directamente observado en colectivos con mala adherencia y dificultades en su cumplimentación. Actualmente, a falta de estudios que demuestren definitivamente su eficacia, se ha podido observar que esta opción puede aportar ventajas en determinados colectivos de reclusos⁵¹⁻⁵⁷. Posteriormente, según la evolución de cada enfermo, se podrán instaurar tratamientos directamente supervisados o tratamientos autoadministrados.

Tratamiento antirretroviral en inmigrantes

La inmigración, fenómeno reciente en España, plantea numerosos retos sociales; la prevención y el tratamiento de la infección por VIH es uno de ellos. La inmigración ha ido aumentando en España de forma progresiva en los últimos 10 años. En España, los datos de diciembre del año 2000 sobre las 1.085.846 personas ya regularizadas, indicaban que el 32% eran africanos, el 22% llegaban de Latinoamérica, el 8% eran europeos no comunitarios y el otro 8% asiáticos, por lo que ya el 70% procedía de países de renta baja con el aumento más marcado de personas de Marruecos y Ecuador^{58,59}. A estas cifras habría que añadir a las personas sin regularizar, de las que no hay datos bien estimados y que no constan en los denominadores de población general. Se trata, por lo tanto, de una población muy heterogénea en cuanto a su idioma/s maternos, religión, grupo étnico, estatus socioeconómico, nivel educativo y situación jurídica y/o administrativa.

El Registro Nacional de casos de sida recoge la variable "país de origen" que permite, aunque con limitaciones, una aproximación a los casos de sida en inmigrantes. De los 58.091 casos de sida acumulados hasta junio de 2000, 1.076 (2%) tenían país de origen diferente a España, proporción que ha aumentado desde el 1,3% en 1993 hasta el 6,1% en 2000⁶⁰. Estos valores son inferiores a los del resto de los países de la Unión Europea, reflejando cómo este es un fenómeno nuevo en España y al que se han tenido que enfrentar los sistemas sanitarios en un breve plazo de tiempo. En Bélgica, 1.267 (47%) de los casos de sida son de nacionalidad no belga; en Francia, 6.571 (15%) de los casos de sida tenían nacionalidad diferente a la francesa y en el Reino Unido, 3.570 (22%) son de grupos étnicos no blancos⁶¹.

De los 1.076 casos de sida en personas de país diferente a España declarados hasta junio de 2000, el 27% eran de Europa occidental (excepto Portugal), el 24% de Latinoamérica, el 20% de África subsahariana y el 11% de Portugal⁶².

La introducción del TARGA ha producido en la mayoría de los países industrializados una disminución mar-

cada de los casos de sida a partir de 1996. La disminución de los casos de sida no ha sido, sin embargo, homogénea en diferentes grupos étnicos, nacionalidades, personas con países de origen y/o nacimiento tanto en países europeos como en Estados Unidos⁶¹. En España, donde los casos de sida han experimentado un descenso del 60% desde 1994, la tendencia en personas procedentes de África subsahariana, Magreb y/o Portugal, sigue siendo ascendente^{59,62}. Además, las personas procedentes de países occidentales y de países en vías de desarrollo tenían un riesgo de diagnóstico tardío de sida de 2 y 3 veces mayor, respectivamente (*odds ratio* [OR], 2,78; intervalo de confianza [IC] al 95%, 1,89-4,08, y OR, 1,85 IC 95%, 1,26-2,72) al de los españoles⁶³.

El inicio del TARV en población inmigrante y minorías étnicas es, en general, más tardío que en poblaciones autóctonas⁶⁴. En Inglaterra, el TARV se inició más tardíamente que en población autóctona, tanto antes como después de 1996⁶⁵.

Una de las dificultades al abordar el cumplimiento del tratamiento en la población inmigrante es su heterogeneidad. Como ya se ha escrito, la población inmigrante en España es variada y muchas de las barreras a las que se enfrenta este colectivo van a tener una especificidad que, por un lado, es “étnica” en tanto en que refleja un origen geográfico y ancestral definido por unas tradiciones culturales, religiosas y lingüísticas y que, por otra, tiene rasgos afines a la de la categoría de transmisión a la que pertenece esa persona. Por lo tanto, es importante reconocer la complejidad y la heterogeneidad de las diferentes situaciones y evitar la tendencia reduccionista en la que se incurre al abordar el tema al considerar el término “inmigrante”. Por otra parte, presuponer que el ser inmigrante va a ir asociado necesariamente a una mala cumplimentación no es siempre correcto, ya que hay porcentaje de personas que vienen a Europa porque el TARGA no está disponible en sus países de origen, y cuya motivación es, probablemente igual o mayor que la de un autóctono.

No hay ningún trabajo publicado que los autores conozcan, que estudie qué variables predicen la adherencia al TARV en diferentes colectivos de inmigrantes en España. Los datos de la bibliografía internacional, aunque orientativos, puede que no tengan una buena traducción en España dado que el fenómeno migratorio en nuestro país es reciente y presenta las peculiaridades propias del pasado histórico colonial español, diferente al francés o al británico donde hay minorías étnicas establecidas desde varias generaciones. En Estados Unidos, ser afroamericano se asoció con una cumplimentación al tratamiento 4 veces menor (OR, 4,1; IC 95%, 1,6-10,4) en análisis univariados, si bien al ajustar por nivel educacional y estatus socioeconómico las diferencias disminuían y perdían significación estadística (OR, 3,1; IC 95%, 0,9-10,3)⁶⁶.

La posible peor adherencia al TARGA de los inmigrantes y las minorías étnicas es debida, en gran medida, a la concurrencia de precariedad social y económica, así como de desarraigo cultural y afectivo en un marco de discriminación y de vacíos legales. Algunas variables predictoras de mala adherencia al TARGA como la falta de domicilio fijo, elevada movilidad, falta de soporte social, son comunes a las de otros grupos en

situación de exclusión social, si bien se ven agravadas por barreras lingüísticas, culturales y legales, diferentes para cada colectivo, así como su mayor vulnerabilidad a la “doble discriminación” por ser seropositivo y por ser inmigrante, denunciada en diferentes foros.

La barrera del idioma es una de las más inmediatas e importantes y que precisa de la incorporación de figuras como la de los agentes de salud comunitaria, trabajadores de la propia comunidad formados por el equipo sanitario y que sirven como puente entre el hospital/centro de salud y la comunidad. En ausencia de agentes de salud comunitaria, la incorporación de mediadores socioculturales y de traductores se va convirtiendo en una necesidad creciente de los centros de atención de VIH-sida y la colaboración con ONG, sindicatos y asociaciones de inmigrantes podría ser una estrategia a corto plazo, antes de poder incorporar estas figuras dentro del Sistema Nacional de Salud, como sucede en otros países europeos. La disponibilidad de materiales informativos en otros idiomas se hace también importante, destacando la contribución de la ONG gTt en colaboración con otros autores, en la preparación del Infovital, información sobre VIH-sida en inglés, francés, árabe y ruso, disponible en la web www.msc/sida.es.

La precariedad legal (“los papeles”) es otra de las situaciones graves que condicionan que una persona “no documentada” no pueda seguir un tratamiento continuado. Si bien el VIH-sida se ha caracterizado en España por haber movilizado a una gran cantidad de profesionales que han atendido a estos colectivos bajo su ética personal y profesional, la Ley Orgánica sobre derechos y libertades de los extranjeros en España y su integración social (8/2000 de 22 de diciembre)⁶⁷ ha supuesto un avance en materia sanitaria, en tanto garantiza la asistencia a menores y embarazadas, a todas las personas que pasan por procesos de urgencia médica y, en general, en igualdad de condiciones con los españoles, a los inmigrantes que se empadronen en su municipio de residencia. Sin embargo, dado que existen dificultades en la tramitación de los distintos requisitos para el empadronamiento, condición necesaria para la obtención de la tarjeta sanitaria, la presencia en las unidades de VIH-sida de asistentes sociales con experiencia en la tramitación de la tarjeta sanitaria se hace esencial en la normalización de la asistencia en este colectivo.

En resumen, la población inmigrante que ha llegado a España recientemente es heterogénea y plantea retos en los diversos ámbitos de la atención sanitaria. Es necesario un enfoque multidisciplinario e integrador a la hora de plantear estrategias para mejorar la adherencia al TARGA en este colectivo.

Tratamiento antirretroviral en pacientes con marginación social extrema

No existen criterios para definir la marginación social extrema, pero sin duda representan un colectivo de personas en las que el sistema sanitario debe volcar su imaginación para poder conseguir que los enfermos VIH+ en estas condiciones sociales realicen un TARV correcto y mantenido.

Las indicaciones clínicas, virológicas e inmunológicas utilizadas para iniciar o cambiar el TARV en estos pacientes marginales deben ser las mismas que se utilicen en el resto de enfermos, aunque será preciso valorar de manera cuidadosa los factores añadidos que dificulten una adecuada adherencia^{1,2,4,11,13,23,28,68,69}.

Aunque la indicación de TARV la señala el médico, hay que recordar que éste con frecuencia se equivoca en cuanto a su apreciación del grado de cumplimiento que podrá tener cada paciente en el futuro. En ese sentido, debemos ser prudentes, ya que quizá la suma de prejuicios sociales ha hecho que la medicación antirretroviral haya estado vedada a muchos pacientes marginales sin que realmente se hayan puesto las medidas necesarias para facilitar este cumplimiento^{25-27,70}.

Raramente se ha de iniciar el TARV de forma urgente. Es preferible retrasar el inicio del tratamiento, que comenzarlo en unas condiciones que facilitarán la no adherencia y en última instancia el desarrollo de resistencia a los antirretrovirales. El sistema sanitario y sus profesionales se han de movilizar en primer lugar para dar al paciente las condiciones mínimas de seguimiento médico regular, vivienda estable, alimentación, tratamiento psiquiátrico/psicológico y apoyo social. Asimismo, estaremos más interesados inicialmente en comenzar las profilaxis necesarias (neumonía por *Pneumocystis carinii* y tuberculosis) y en aclarar las opciones de TARV a lo largo de varias entrevistas, que en indicar de forma apresurada el TARV⁷¹.

Los ensayos clínicos con medicación antirretroviral se efectúan en pacientes que presentan condiciones favorables para tener una buena adherencia y riesgo escaso de presentar toxicidades. Así, la información de que se dispone sobre la eficacia de las distintas combinaciones de fármacos queda restringida a unas determinadas poblaciones y no siempre pueden extrapolarse a todo el universo de pacientes. Por ejemplo, se carece de información sobre el metabolismo, la farmacocinética y la toxicidad de los antirretrovirales en pacientes con ingesta alcohólica significativa. Es posible que el alcohol, que utiliza para su metabolismo las mismas vías que los ITINN e IP, induzca una menor eficacia del TARV⁷² y facilite la aparición de toxicidad hepática⁷³.

Igualmente existe poca información sobre la eficacia de diferentes combinaciones de antirretrovirales en estas poblaciones. Bien es cierto que estudios en pacientes indigentes muestran que el grado de adherencia a una pauta con IP era similar al alcanzado por otros pacientes sin estas limitaciones⁷⁴. La pauta que diseñemos ha de tener en cuenta las características y el modo de vida del paciente, la presencia o no de una vivienda estable, el horario de comidas y la toma de otros medicamentos. Se ha de procurar que las tomas sean como máximo cada 12 h y que el número de comprimidos sea reducido. La pauta más práctica sería la compuesta por 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos más un no análogo de nucleósidos por su comodidad de administración y su moderada toxicidad.

La mejora de la adherencia al tratamiento consiste no sólo en mejorar las condiciones en las que vive el paciente y que le limitan su capacidad para cumplir el tratamiento, sino también superar las barreras institucionales que imposibilitan este tratamiento. El sistema sanitario debe

adaptarse para alcanzar las necesidades que demandan los pacientes marginados. La experiencia alcanzada con la tuberculosis puede ser un buen ejemplo: acercar las consultas al paciente, buscar el apoyo de terceras personas próximas al enfermo, buen esquema de revisiones, accesibilidad al personal sanitario, enfoque multidisciplinario y ayuda telefónica^{75,76}.

Bibliografía

- Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. February 4, 2002. Departament of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundations. Website: <http://www.hivatis.org>.
- Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretrovírico en pacientes adultos infectados por el VIH en el año 2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:329-51.
- Paterson DL, Swindels S, Mohr JA, Brester M, Vergis EN, Squier Ch, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
- Margaret A. Chesney. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl):171-6.
- Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Informe semestral, n° 1, Año 2001. Balance de la Epidemia a 30 de junio de 2001. Secretaría del Plan Nacional Sobre el SIDA.
- Cañas E, Viciano P, Lozano F, Torres-Tortosa M. La Infección por el VIH en Andalucía. Sevilla, Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, 2001.
- Encuesta Hospitalaria de pacientes VIH/SIDA. Análisis de la evolución 1995-2000. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Disponible en: <http://www.msc.es>.
- Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC, Swart MS, Essock SM, Butterfield MI, et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with several mental illness. *Am J Public Health* 2001;91:31-7.
- Codina C, Knobel H, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp* 1999;23:215-29.
- Atkinson JH Jr, Grant I, Kennedy CJ, Richman DD, Spector SA, McCutchan JA. Prevalence of psychiatric disorders among men infected with human immunodeficiency virus: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1988;54:859-64.
- Singh N, Squier C, Silvek C, Wagener M, Nguyen MH, Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patient with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care* 1996;8:261-9.
- Salvador L, Lluch J, Ayuso JL. Aspectos neurológicos y psiquiátricos del SIDA. En: Cadafalch J, Casa M, Gutiérrez M, San L, et al, eds. SIDA y drogodependencias. Barcelona, Ediciones en Neurociencias, 1995.
- Angelino AF, Treisman GJ. Management of psychiatric disorders in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 2001;33: 847-56.
- Mijch AM, Judd FK, Lyketsos CG. Secondary mania in patients with HIV infections: are antiretroviral protective? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:475-80.
- Raffi F, Reliquet V, Ferre V, Besnier JM, Zucman DZ, Rauguin G, et al. D4t + qd DDI + NVP (bid or qd) in antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients: 1 year results of the VIRGO study. 39th Interscience Conference Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Abstract 1978) San Francisco, 1999.
- Fischl M, Rodriguez A, Scerpella E. Impact of directly observed therapy on outcomes in HIV clinical trials. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Abstract 71), 2000.
- Max R, Garey K, Schwartz D, Bult J, Sherer R. Efavirenz (EFV) tolerability in the real world: relation to mental illness, alcohol, and illicit drug use in a large, urban HIV clinic. Durban, XIII International AIDS Conference, 2000 (Abstract WePeB4288).
- Stenzel Ms, McKenzie M, Adelson-Mitty J, Flanagan T. Modified directly observed therapy to enhance highly active therapy: 112 month follow-up. 13th Conference International in AIDS. Durban, 2000 (Abstract ThPeB4992).
- Treisman GJ, Angelino AF, Hutton HE. Psychiatric issues in the management of patients with HIV infection. *JAMA* 2001;286:2857-64.
- Gordillo V, Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1763-9.
- Gordillo MV, González-Lahoz J. Variables psicológicas y adherencia al tratamiento. *Ann Med Interna (Madrid)* 2000;17:38-41.
- Strathdee SA, Papelu A, Cornelisse P, Yip B, O'Shaughnessy M, Montaner J, et al. Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA* 1998;280:547-9.
- Renslow S. Adherence and antiretroviral therapy in injection drug users *JAMA* 1998;280(6):567-8.

24. Mannheimer SB, Curtis JL, El-Sadr WM. Use of antiretroviral therapy by intravenous drug users with HIV. *JAMA* 1999; 281:699.
25. Antela A, Casado JL, Gonzalez MJ, Perez-Elias ML, Montilla P, Luzon L. Influence of a methadone maintenance programme on the improved outcome of a cohort of injecting drug users with advanced HIV disease. *AIDS* 1997; 11:1405-6.
26. Moreno S, Perez-Elias MJ, Casado JL, Muñoz V, Antela A, Dronda F. Longterm outcomes of protease inhibitor-based therapy in antiretroviral treatment-naive HIV-infected injection drug user on methadone maintenance programmes. *AIDS* 2001;15:1068-70.
27. Antela A. Access to antiretroviral therapy in HIV-infected injection drug users. *AIDS* 2001;15:1727-8.
28. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier CH. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
29. Calentano D, Galai, Sethi AK, Shah NG, Strathdee S, Vlahov D, et al. Time to initiating highly active antiretroviral therapy among HIV-infected injection drug users. *AIDS* 2001;15:1707-15.
30. Hayhurst V, Brettle RP. The effect of zidovudine dose and concurrent methadone use on toxicity. 5th International Conference on AIDS 1992;8:233 (Abstract 3854).
31. Rainey PM, Fiedland G, McCance-Katz EF, Andrews L, Mitchell SM, Charles C, et al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:241-8.
32. Sella E, Lam R, McDowell J, Corrigan B, Hedaytullah N, Somer G. The pharmacokinetics (PK) of abacavir (ABC) and methadone (M) following coadministration. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999 (Abstract 663).
33. Bart PA, Rizzardi PG, Gallant S, Golat KP, Baumann P, Pantaleo G, et al. Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus zalcitabine. *Ther Drug Monit* 2001; 23:553-5.
34. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HF, Gibbons SE, Barry MG. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug user. *Clin Infect Dis* 2001;33:1595-7.
35. Clarke SM, Mulcahy F, Back D, Gibbons S, Tjia J, Barry M. Managing methadone and nucleoside reverse transcriptase inhibitors: guidelines for clinical practice. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 (Abstract 88).
36. Clarke SM, Mulcahy F, Barry M, Gibbons S, Tjia J, Reynolds H, et al. The pharmacokinetics and tolerability of methadone and efavirenz in injecting drug users with HIV infection. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000.
37. Encuesta mes de abril sobre uso de Antirretrovirales en II.PP. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria, 2001.
38. Marco A, Martín V, Garrote G. Sida y población reclusa en España. *JANO* 1996;50:996-1001.
39. Gómez-Pintado P. Evolución y características de los casos de SIDA ingresados en II.PP (1989-1997). Barcelona, II Congreso Nacional de Sanidad Penitenciaria, Ponencia Libro de Ponencias y Comunicaciones, 1998.
40. Saiz de la Hoya P, Marco A. Variables que afectan a la adherencia en la población general y en el colectivo penitenciario. En: Manual de formación. Adherencia al tratamiento con fármacos antirretrovirales dentro y fuera de Prisión. Madrid: Doyma, 1999.
41. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA, eds. Control de la tuberculosis en relación con la epidemia de infección por VIH/SIDA. Madrid: SPNS, 1999.
42. Grupo Noroeste para el estudio de la hepatitis por virus C en el medio penitenciario. Seroprevalence of hepatitis C virus infection at the time of entry to prison in the prison population in the north-east of Spain. *Rev Esp Salud Publica* 1998;72:43-51.
43. Marco A, Humet V, Guerrero R, Saiz de la Hoya P, Gallego C. La Realidad sobre el VIH en las cárceles españolas. *JANO* 2000;2(7):5-9.
44. Marco A, Gallego C, Loncha M, Pérez-Amigo MP, Salas L, Gramunt J, et al. Estudio multicéntrico de adherencia al tratamiento antirretroviral con pauta triple que incluye nelfinavir y/o saquinavir. Granada, III Congreso de Sanidad Penitenciaria, 2000.
45. Agud JM, Urzelai A, Cabrera S, Bolea A, Guerra L, Parras F. Introducción. En: Prevención de la infección por VIH en el marco asistencial. Centro de Publicaciones Ministerio de Sanidad y Consumo, 1999. Disponible en: <http://www.msc.es/sida/asistencia/home.htm>.
46. Bedia M, Llorente ML. Formación de mediadores en salud VIH/SIDA en el Centro Penitenciario de Alicante. Granada, III Congreso de Sanidad Penitenciaria, 2000.
47. Prieto MM. La adhesión al tratamiento antirretroviral desde la perspectiva de la atención de enfermería. Santiago de Compostela, V Congreso Nacional sobre el SIDA, 1999.
48. De Dios JJ, García S, Torre V. Evaluación de la adhesión al tratamiento antirretroviral en el CP Villabona desde la consulta de enfermería. Granada, II Congreso de Sanidad Penitenciaria, 2000.
49. Molina JM, Perusat S, Ferchal F, Rancinan C, Raffi F, Rozenbaum W, and the Montana Study Group. 321 Once-Daily Combination Therapy with Emtricitabine, Didanosine and Efavirenz in Treatment-Naive HIV-Infected Adults: 64-Week Follow-Up of the ANRS 091 Trial. Chicago, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001 (Abstract 321).
50. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, Rizzi L, Pane A, Rizzi M, et al. Once-a-Day Treatment for HIV Infection: Final 48-Week Results. Chicago, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001 (Abstract 320).
51. Hader PJ, Weidell I, Cerngul G, Hanson D, Berkman A, Filmore H, et al. Directly Observed Antiretroviral Therapy (DART) in Residential Treatment Facilities in New York City. Chicago, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001 (Abstract 476).
52. Conway B, Prasad J, Devlaming S, Riddell R. Once-daily vs twice-daily directly observed therapy (TDO) for management of hiv-infected individuals in a methadone (met) program. Buenos Aires, The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2001 (Abstract 426).
53. De Carolis L, Wainstein C. Directly observed antiretroviral therapy in HIV positive inmates women. Buenos Aires, The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2001 (Abstract 428).
54. Babudieri S, Aceti A, Dofizi GP, Carbonara S, Starnini G. Directly observed therapy to treat HIV infection in prisoners. *JAMA* 2000;284:179-80.
55. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, Paar D, Gensler T, Graham NM, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34:511-8.
56. Fischl M, Castro J, Monroig R, Scerpella E, Thompson L, Rechten D, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Chicago, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001 (Abstract 528).
57. Portilla J, Ruiz P, Hernandez P, Saiz de la Hoya P, Boix V, Merino E, et al. Directly observed antiretroviral therapy (DOT) in drug users (DU) taking methadone. A pilot study Atenas, 8th European Conference on clinic aspects and treatment of HIV-Infection, 2001 (Abstract 125).
58. Llacer A, Del Amo J, Castillo S, Belza MJ. Salud e inmigración: a propósito del SIDA. *Gac Sanit* 2001;15:197-9.
59. Prevención del VIH/SIDA en inmigrantes y minorías étnicas. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Ministerio de Sanidad y Consumo. Enero 2001. Disponible en: www.msc.es/sida.
60. Cuaderno de Indicadores. Plan de Movilización Multisectorial. Disponible en: www.msc.es/sida.
61. Del Amo J, Erwin J, Fenton K, Gray K. Migration and HIV/AIDS in Europe-Recent developments and needs for future action. Netherlands Institute for Health promotion and Disease prevention, Woerden 2001.
62. Castilla J, Del Amo J, Sánchez F y Registros Autonómicos de SIDA. Casos de SIDA en España en personas de otros países de origen. *Bol Epidemiol Sem* 2000;107-8.
63. Castilla J, Noguer I, Belza MJ, Del Amo J, Sánchez F, Guerra L. ¿Estamos diagnosticando a tiempo a las personas infectadas por el VIH? *Aten Primaria* 2002;29:20-5.
64. HIV/AIDS Care and Support for Migrant and Ethnic Minority Communities in Europe. En: Clarke K, Bröring G, eds. 2000. Disponible en: www.aidsmobility.org.
65. Burns FM, Fakoya AO, Copas AJ, French PD. Africans in London continue to present with advanced HIV disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:2453-5.
66. Kalichman S, Ramachandran B, Catz S. Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy. *J Gen Intern Med* 1999;14:267-73.
67. Ley Orgánica 8/2000, de 22 de diciembre, de reforma de la Ley Orgánica 4/2000 de 11 de enero, sobre derechos y libertades de los extranjeros en España y su integración social. BOE 307 del sábado 23 de diciembre del 2000;p. 45508-6221.
68. Metha S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997;11:1665-70.
69. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS* 1999;13(Suppl 1):61-72.
70. Hsu LC, Vittinghoff E, Katz MH, Schwarcz SK. Predictors of use of highly active antiretroviral therapy (HAART) among persons with AIDS in San Francisco, 1996-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:345-50.
71. Bangsberg D, Tulskey JP, Hecht FM, Moss AR. Protease inhibitors in the homeless. *JAMA* 1997;278:63-5.
72. Miguez MJ, Burbano X, Morales G, Shor-Posner G. Alcohol use and HIV infection in the HAART era. *Am Clin Labor* 2001;20-5.
73. Núñez M, Lana R, Mendoza JL, Martín-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:426-31.
74. 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.
75. Chesney MA, Ickovics J, Hecht FM, Sikipia G, Rabkin J. Adherence: a necessity for successful HIV combination therapy. *AIDS* 1999;13(Suppl A):271-8.
76. Knobel F, Codina C, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, et al, por el Grupo de Estudio del SIDA de la SEIMC, por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y por el Plan Nacional sobre el SIDA del Ministerio de Sanidad y Consumo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:27-39.