DOCUMENTO DE CONSENSO PARA MEJORAR LA ADHERENCIA A LA FARMACOTERAPIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (Actualización enero de 2020)

Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

BORRADOR

COMITÉ DE REDACCIÓN

Coordinadores:

Rosa Polo (PNS) - *Jefa del Área Asistencial y de Investigación. Secretaría del Plan Nacional sobre el sida. MSCBS. Madrid.*

Hernando Knobel- *Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Mar. Barcelona*

Ramón Morillo- *Servicio de Farmacia. Hospital de Valme. Sevilla*

Redactores y Revisores *(Por orden alfabético)*

Piedad Arazo	*Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.*
Rosa Badía	*Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*
Jordi Blanch	*Servicio de Psiquiatría y Psicología. Hospital Clínic de Barcelona.*
Marta Cobos	*Técnico Superior Externo. Plan Nacional sobre el sida. Tragsatec*
Jorge Elizaga Corrales	*Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Segovia*
Gabriela Fagúndez	*Técnico Superior Externo. Plan Nacional sobre el sida. Tragsatec*
Carlos Folguera	*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.*
Carmina R. Fumaz	*Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.*
Alicia Lázaro	*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara*
Sonia Luque	*Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona*
Maite Martin	*Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona*
Ramón Morillo	*Servicio de Farmacia. Hospital de Valme. Sevilla*
Emilio Monte	*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia*
María Luisa Navarro	*Servicio de Pediatría. HGU Gregorio Marañón. Madrid*
Enrique Ortega	*Servicio de Enfermedades Infecciosas. Consorcio Hospital General de Valencia*
Carmen Rodríguez	*Servicio de Farmacia. H.G.U. Gregorio Marañón. Madrid.*
Javier Sánchez-Rubio	*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.*
Jesús Santos González	*UGC Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga IBIMA*
Jorge Valencia	*Unidad Móvil de reducción del daño SMASD; Subdirección General de Adicciones. Madrid.*

BORRADOR

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN. 4
A. Alcance y Objetivos 4
B. Metodología 5
II. DEFINICIÓN Y COMPONENTES DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA 6
III. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA 8
A. Factores relacionados con el Individuo ..... **¡Error! Marcador no definido.**
B. Enfermedad y comorbilidades 12
C. Tratamiento 14
D. Equipo asistencial y sistema sanitario. 16
F. Peculiaridades de los adolescentes. 17
IV. MÉTODOS PARA VALORAR LA ADHERENCIA 20
A. Métodos directos 20
1. Concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales. 20
2. Evolución clínica y datos analíticos. 21
B. Métodos indirectos 23
1. Valoración del profesional sanitario 23
2. Sistemas de control electrónico 23
3. Recuento de medicación sobrante 24
4. Registros de dispensación 25
5. Cuestionarios o adherencia autorreferida 27
6. Combinaciones de métodos 29
C. Modelos predictivos de adherencia terapéutica 33
V. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA A LA FARMACOTERAPIA 34
A. Estrategias de apoyo y ayuda 34
1. Prescripción y seguimiento del TAR 34
a) Papel del médico 34
2. Seguimiento del TAR y la medicación concomitante 35
a) Papel del farmacéutico. 36
b) Papel del profesional de enfermería 39
c) Papel del psicólogo y/o del psiquiatra. 40
B. Estrategias de intervención educacionales, motivacionales y conductuales 42
C. Estrategias en la pauta terapéutica. 44
D. Estrategias TICS, TACS Y 2.0. 45
E. Estrategia para la adherencia a la PREP. 48
VI. CIRCUITO ÓPTIMO DE PRESCRIPCIÓN, DISPENSACION Y SEGUIMIENTO 52

BORRADOR

I. INTRODUCCIÓN.

A. Alcance y Objetivos

En el año 1999[1,2], el Plan Nacional sobre el sida (PNS), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y el Grupo de Estudio del SIDA (GeSIDA), publicaron por primera vez una serie de recomendaciones para mejorar la adherencia que fueronactualizadas en 2004[3] y 2008[4]. La adherencia al tratamiento sigue siendo foco de atención de profesionales sanitarios e investigadores, por lo que se ha considerado oportuno efectuar una revisión y actualización de dicho documento de consenso, basada en las actuales recomendaciones respecto al tratamiento antirretroviral[5].

La adherencia inadecuada no solo al tratamiento antirretroviral (TAR) en el adulto, sino también a otros fármacos prescritos en un paciente con infección por el VIH, sigue siendo la principal causa de fracaso terapéutico. Existen diversos factores asociados a la mala adherencia y otros que facilitan la misma, de ahí que antes de iniciar el TAR conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia e intentar corregirlas. Así mismo, se deberá evaluar periódicamente la adherencia durante el seguimiento del TAR y del resto de los fármacos prescritos.

Seguimos sin encontrar un método único para medir la adherencia de forma fiable. Es por ello por lo que se hace necesario utilizar varios métodos combinados de fácil realización. Una buena relación entre el personal sanitario y los pacientes facilita la obtención de una adecuada información sobre la adherencia. Estas reflexiones nos conducen a la conclusión de que actualmente se dispone de más y mejor información sobre la adherencia al TAR, que las intervenciones deben ser multidisciplinares, individualizadas y ajustadas a los nuevos patrones de transmisión de la infección, y que es fundamental incluir el control de la adherencia a otros fármacos prescritos al paciente con el VIH.

El presente documento actualiza las recomendaciones publicadas en 2008 tras una revisión de la literatura científica lo que ha permitido emitir unas recomendaciones consensuadas para la mejora de la adherencia al tratamiento. El objetivo principal es ayudar a todos los profesionales sanitarios dedicados al control clínico y terapéutico de los pacientes con el VIH, (médicos, farmacéuticos, enfermeras, psicólogos y trabajadores sociales) a mejorar la adherencia a toda la farmacoterapia que tenga prescrita el paciente con el VIH.

BORRADOR

B. Metodología

El panel redactor del documento está integrado por clínicos expertos en la infección por el VIH y el TAR designados por el Plan Nacional sobre el sida (PNS) y las Juntas Directivas de GeSIDA y de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) que han aceptado participar voluntariamente y emitir una declaración de conflicto de intereses. Estos expertos se distribuyen en grupos redactor y revisor que se responsablizan de actualizar una sección del documento. Tres miembros del Panel (representando al PNS, GeSIDA y SEFH) actúan como coordinadores, cuyo cometido ha sido revisar el documento. El coordinador del PNS se ha encargado de ensamblar todas las secciones del documento y de la redacción y edición final del mismo. Los redactores revisaron los datos más relevantes de las publicaciones científicas (PubMed y Embase; idiomas: español e inglés) y de las comunicaciones a los congresos más recientes hasta el 30 de noviembre de 2019. El texto elaborado por los redactores se somete a la consideración de los revisores y se incorporan las aportaciones aceptadas por consenso. Una vez ensambladas todas las secciones, el documento se discute y consensua en una reunión por audioconferencia del Panel. Tras la incorporación de las modificaciones aprobadas en dicha reunión, el documento se expone durante 15 días en las páginas web del PNS, de Gesida y de la SEFH para que profesionales, pacientes o quien esté interesado pueda hacer sugerencias que, tras su estudio y deliberación, pueden ser integradas en el documento final. El Panel considerará, en el caso de aparecer nuevas evidencias relevantes que impliquen cambios en alguno de los apartados, que éstas sean incorporadas al documento. Las recomendaciones de estas guías se basan en la evidencia científica y en la opinión de expertos. Cada recomendación se califica con una letra que indica su fuerza [A (debe ofrecerse siempre), B (en general debe ofrecerse) o C (debe ofrecerse opcionalmente)] y un número que expresa las pruebas que sustentan dicha recomendación [I (resultados obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos aleatorizados de aspectos clínicos o de laboratorio o un metaanálisis); II (de uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes); y III (basado en la opinión de expertos)]. El PNS en colaboración con las diferentes sociedades científicas implicadas, seguirá actualizando este documento periódicamente en función de la evolución de los conocimientos sobre la adherencia al tratamiento. No obstante, se recuerda que, dado que éstos cambian muy rápidamente, es conveniente que los lectores consulten también otras fuentes de información.

BORRADOR

Bibliografía

1. Codina C, Knobel H, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Farm Hosp.1999;23 (4):215-29. 2.
2. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18 (1):27-39.
3. Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martin-Conde MT, Casado JL, Codina C, Fernandez J, Galindo MJ, Ibarra O, Llinas M, Miralles C, Riera M, Fumaz CR, Segador A, Segura F, Chamorro L. Recommendations from GESIDA/SEFH/PNS to improve adherence to antiviral treatment (2004). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005 ;23 (4):221-31.
4. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización enero 2008). Disponible en http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/recomendacionesAdherenciaTrtoAntirretroviral062008.pdf
5. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización enero 2019). Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docTAR2019vFinalCONresaltesTablas_V8feb19.pdf

II. DEFINICIÓN Y COMPONENTES DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

A principios de siglo, la OMS definió el término adherencia como «*el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario*»[1]. Pero la adherencia es un concepto más amplio que la simple toma de la medicación, ya que abarca la implicación, y el compromiso del paciente con su estado de salud, su tratamiento y con los profesionales sanitarios.

Para que un paciente mejore su adherencia debe adquirir un papel activo en el proceso de gestión de sus patologías, aumentar su autonomía e incrementar su capacidad de autocuidado.

Es necesario, que conozca la enfermedad, así como el tratamiento prescrito, qué objetivos a corto y medio-largo plazo se pretenden alcanzar y la importancia de cumplir correctamente las pautas acordadas. Además, es clave que exista una relación con los profesionales sanitarios, basada en la confianza y el diálogo, facilitando la participación del paciente en la toma de decisiones.

Aunque no existe una definición universalmente aceptada, dado el nuevo perfil y enfoque de trabajo con el paciente con infección por el VIH, se podría definir adherencia como: *"la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control de toda la farmacoterapia que tenga prescrita, permitiendo así alcanzar, en la medida de lo posible, los objetivos farmacoterapéuticos planteados en cada momento, acorde a su situación clínica y expectativas de salud".*

Esta definición que pivota sobre el tratamiento antirretroviral como elemento fundamental de la terapéutica en el paciente con infección por el VIH, pone de manifiesto la cada vez más frecuente e importante toma de medicación concomitante prescrita[2] y que no se incluye de forma sistemática, en la definición de adherencia.

La adherencia incorrecta no es solamente un porcentaje determinado a partir de las dosis de medicación no tomadas, sino que es algo mucho más complejo. La adherencia a corto y medio-largo plazo es el resultado de un proceso que se desarrolla a través de diferentes etapas: la aceptación del diagnóstico, la percepción de la necesidad de realizar el tratamiento de forma correcta, la motivación para hacerlo, la disposición y entrenamiento de habilidades para realizarlo, la capacidad de superar las barreras o dificultades que aparezcan y el mantenimiento de los logros alcanzados con el paso del tiempo[3].

Clásicamente, para hablar de no adherencia al tratamiento se había clasificado a la misma en intencionada y no intencionada, para hacer referencia a la voluntariedad del paciente en la toma incorrecta de los fármacos prescritos[4].

En la actualidad, la no adherencia puede dividirse en primaria, que es la que mide el tiempo que pasa desde que se realiza la prescripción del fármaco hasta que el paciente tiene en su posesión el fármaco prescrito y, secundaria, que es la que mide el grado de utilización, de acuerdo a las recomendaciones realizadas, del medicamento por parte del paciente a lo largo del tiempo. Es importante tener en cuenta que la falta de adherencia puede ocurrir en cualquiera de estos dos ámbitos o en ambos a la vez[5].

Recomendación

1. *Se recomienda a la hora de evaluar la adherencia al tratamiento incluir no sólo la terapia antirretroviral sino también todos los fármacos prescritos al paciente.* ***(A-III)***

Bibliografía

1. Sabat. E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2003. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf Revisado 23-10-2019.

BORRADOR

2. Abdulrahman SA, Ganasegeran K, Rampal L, Martins OF. HIV Treatment Adherence - A Shared Burden for Patients, Health-Care Providers, and Other Stakeholders AIDS Rev. 2019; 21(1):28-39.
3. Altice F, Evuarherhe O, Shina S, et al. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. Patient Prefer Adherence. 2019; 13:475-490.
4. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. Value Health. 2008; 11(1):44–7.
5. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol. 2012; 73(5):691–705.

III. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA

En los últimos años se han publicado múltiples trabajos que estudian las variables predictoras de la adherencia, incluyendo estudios de seguimiento longitudinal con varias determinaciones de adherencia, en distintas poblaciones (niños, adolescentes) y en países del tercer mundo. Sin embargo, existen muchas limitaciones que hacen difícil generalizar los resultados de los diferentes estudios: el método utilizado para medir la adherencia, los factores evaluados, la población estudiada y el diseño del estudio.

Los factores estudiados pueden clasificarse en tres grandes grupos: los relacionados con el individuo, con el tratamiento y con el equipo asistencial y sistema sanitario. En la tabla 1 se resumen los diferentes factores implicados en la adherencia al tratamiento antirretroviral.

Tabla 1. Factores relacionados con la adherencia incorrecta al tratamiento antirretroviral

PACIENTE		TRATAMIENTO	PERSONAL SANITARIO
Características	**Actitudes**		
Ausencia de soporte social o familiar.* Nivel socio económico. Nivel educativo. Vivienda inestable Uso activo de drogas.* Alcoholismo* Depresión, Comorbilidad psiquiátrica.* Calidad de vida relacionada con la salud Conocimientos y creencias acerca del tratamiento. Edad. Sexo. Raza. Idioma**	Desconfianza (sobre eficacia del tratamiento). Hostilidad (hacia los profesionales). Vergüenza (estigma social). Temor (efectos adversos). Fatalismo (pesimismo sobre la evolución). Invulnerabilidad. Baja percepción de autoeficacia.* Insatisfacción con la atención sanitaria y relación sanitario-paciente	Número de fármacos.* Frecuencia de dosificación.* Duración del tratamiento.* Restricciones alimentarias.* Efectos adversos.* Intrusividad en el estilo de vida. Tipo de tratamiento.	Interés por el tema. Satisfacción profesional. Estilo comunicación (directivo / interactivo) Actitud (distante / cordial). Accesibilidad (consulta de dudas o problemas). Prejuicios. Disponibilidad de recursos.

* Características que de forma más contundente se han relacionado con dificultad para la adherencia.
** Además del desconocimiento del idioma, se consideran las barreras de acceso al sistema sanitario (cultura sanitaria diferente, desconocimiento del sistema,…)

Existen características sociodemográficas que están ligadas y son determinantes en el nivel de adherencia de un individuo[1]. Algunos de estos estudios están relacionados con la edad, el sexo, la raza, el nivel educativo y cultural[2], la situación económica[3], la situación de salud, el estilo de vida y la ausencia de un hogar estable o condición de sin hogarismo[2, 4].

Otras características como disponer de domicilio fijo, una red de soporte social, comunitaria (incluidos los "*peers*" pertenecientes a entidades no gubernamentales) o familiar, la estabilidad emocional con la pareja y una buena calidad de vida relacionada con la salud, han mostrado una relación más sólida con una mejor adherencia[5, 6]. En el caso de mujeres, la violencia contra la pareja tiene consecuencias negativas tanto en la adherencia a los antirretrovirales (ARV) como en el retraso en alcanzar la supresión virológica. En algunos estudios realizados en gestantes, las mujeres diagnosticadas con infección por el VIH durante la gestación, aquéllas que planificaron su embarazo actual y aquéllas que tomaban alguna medicación previa a su embarazo son más probables de reportar adherencia diaria a los ARV[7]. Algunos trabajos también apuntan a una menor adherencia a los ARV y peor retención en las consultas de VIH en las mujeres transgénero[8]. Iniciativas de empoderamiento emocional, económico y de autonomía en la mujer, *counselling* y seguimiento activo, así como comprometer en el soporte emocional a la pareja puede ayudar a mejorar la adherencia al tratamiento y la retención en las consultas de VIH[7].

En diferentes estudios, jóvenes y adultos jóvenes menores de 25 años tienen menores niveles de adherencia a los ARV[2]. Más aún, los adolescentes y adultos jóvenes que han adquirido la infección por el VIH por vía perinatal son un grupo con especial riesgo de adherencia subóptima a los ARV debido a barreras existentes como son el rechazo a la enfermedad, regímenes complicados de tratamiento antirretroviral (TAR) o efectos adversos, cansancio/fatiga a tomar medicación por largo tiempo y dificultad en la transición a la autonomía en los cuidados/consultas de VIH. Todos estos factores se interrelacionan y son más acentuados en presencia de depresión[9].

Los factores de carácter psicológico juegan también un papel clave en el cumplimiento adecuado. La ansiedad, la depresión y el estrés dificultan la consecución de una adherencia óptima[2]. La depresión entre las personas que tienen infección por el VIH ha permanecido infradiagnosticada y poco investigada durante muchos años a

pesar de su emergente prevalencia actual, y está claramente asociado con interrupciones o discontinuaciones del TAR, fallo virológico, baja calidad de vida, pobres resultados clínicos y menor supervivencia[10]. Los trastornos neurocognitivos asociados al VIH denominados HAND y las personas con problemas de salud mental especialmente con síntomas psicóticos y bipolares también han sido asociados a menor adherencia a los ARV[11]. Dada la elevada prevalencia de estas patologías en los pacientes con infección por VIH es necesario considerar la intervención psicológica y psiquiátrica como parte importante de la asistencia habitual y de la calidad de atención.

En algunas regiones del mundo, la no revelación del serostatus a otras personas incluyendo a la pareja, la familia y el entorno más cercano está asociada también a menor adherencia a los ARV[12]. Asimismo, percepciones negativas en la imagen corporal en hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) que tienen infección por el VIH han sido asociadas también con pobre adherencia a los ARV.

La condición de dependencia activa o uso diario de algunas drogas o el consumo de poli-sustancias y el consumo problemático de alcohol, constituyen una barrera importante en la consecución de una adherencia óptima. Intervenciones para identificar los pacientes con consumo problemático y/o perjudicial de drogas y alcohol, reducir los riesgos asociados a su consumo y abordar el abuso de sustancias y alcohol de manera interdisciplinaria y con entidades relacionadas a tratar las adicciones son esenciales en el manejo clínico del VIH[13].

Por último, el estigma interiorizado relacionado al VIH y haber sido discriminado o sentirse discriminado está asociado a menor calidad de vida en las personas con el VIH[12]. Esto tiene un impacto importante en la salud mental e implicación en la adherencia a los ARV, en la progresión de la enfermedad y en la salud global[4]. Una situación especial de vulnerabilidad es la sindemia de violencia, depresión y consumo de drogas en el caso de mujeres con infección por el VIH y que favorece una adherencia suboptima a los ARV[14]. Las actitudes y creencias de los pacientes respecto a la medicación, la enfermedad y el equipo asistencial juegan un rol en la retención en los cuidados y en la aceptación y adherencia a los ARV. La capacidad de cada paciente para entender la relación entre adherencia y resistencia a la medicación, la motivación personal, sentirse no maltratado/a y adecuadamente atendido/a sin prejuicios también han mostrado estar asociados a una mejor adherencia[15].

Recomendaciones

1 *Se recomienda identificar y tratar aspectos como la ansiedad, depresión, uso de drogas o alcohol, estigma y violencia de la pareja; especialmente en jóvenes y mujeres, ya que son esenciales para una buena adherencia al tratamiento (**B-II**).*

2 *Para favorecer el refuerzo en la adherencia y la retención en los cuidados del VIH se recomienda proporcionar el soporte emocional y conductual a través de una red familiar, comunitaria o de entidades no gubernamentales (**B-I**).*

Bibliografía

1. Corless IB, Hoyt AJ, Tyer-Viola L, et al. 90-90-90-Plus: Maintaining Adherence to Antiretroviral Therapies. AIDS patient care and STD. 2017; 31(5):227-36.
2. Abdulrahman SA, Ganasegeran K, Rampal L, Martins OF. HIV Treatment Adherence - A Shared Burden for Patients, Health-Care Providers, and Other Stakeholders. AIDS reviews. 2019; 21(1):28-39.
3. Adelekan B, Andrew N, Nta I, et al. Social barriers in accessing care by clients who returned to HIV care after transient loss to follow-up. AIDS research and therapy. 2019; 16(1):17.
4. Carpenter BS, Hanass-Hancock J. Looking at antiretroviral adherence through a disability lens: a cross-sectional analysis of the intersection of disability, adherence, and health status. 2019:1-8.
5. Poku RA, Owusu AY, Mullen PD, et al. Antiretroviral therapy maintenance among HIV-positive women in Ghana: the influence of poverty. 2019:1-6.
6. Steve Kanters, Jay J H Park, Keith Chan, et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. Lancet HIV. 2017 Jan;4(1): e31-e40.
7. Yee LM, Crisham Janik M, Dorman RM, et al. Relationship between intimate partner violence and antiretroviral adherence and viral suppression in pregnancy. Sexual & reproductive healthcare: official journal of the Swedish Association of Midwives. 2018; 17:7-11.
8. Takada S, Ettner SL, Harawa NT, et al. Life Chaos is Associated with Reduced HIV Testing, Engagement in Care, and ART Adherence Among Cisgender Men and Transgender Women upon Entry into Jail. AIDS Behav. 2019: 1- 15.
9. Brittain K, Asafu-Agyei NA, Hoare J, et al. Association of Adolescent- and Caregiver-Reported Antiretroviral Therapy Adherence with HIV Viral Load Among Perinatally-infected South African Adolescents. AIDS Behav. 2018; 22(3):909-17.
10. Babowitch JD, Sheinfil AZ, Woolf-King SE, et al. Correction to: Association of Depressive Symptoms with Lapses in Antiretroviral Medication Adherence Among People Living with HIV: A Test of an Indirect Pathway. AIDS Behav. 2018; 22(10):3166-74.
11. Kamal S, Locatelli I, Wandeler G, et al. The Presence of Human Immunodeficiency Virus-Associated Neurocognitive Disorders Is Associated With a Lower Adherence to Combined Antiretroviral Treatment. Open forum infectious diseases. 2017; 4(2):ofx070.
12. Turan B, Smith W, Cohen MH, Wilson TE, Adimora AA, Merenstein D, et al. Mechanisms for the Negative Effects of Internalized HIV-Related Stigma on Antiretroviral Therapy Adherence in Women: The Mediating Roles of Social Isolation and Depression. JAIDS. 2016; 72(2):198-205.
13. Gonzalez-Alvarez S, Madoz-Gurpide A, Parro-Torres C, et al. Relationship between alcohol consumption, whether linked to other substance use or not, and antiretroviral treatment adherence in HIV+ patients. Adicciones. 2019; 31(1):8-17.
14. Carter A, Roth EA, Ding E, et al. Substance Use, Violence, and Antiretroviral Adherence: A Latent Class Analysis of Women Living with HIV in Canada. AIDS Behav. 2018; 22(3):971-85.
15. Cook PF, Schmiege SJ, Bradley-Springer L, et al. Motivation as a Mechanism for Daily Experiences' Effects on HIV Medication Adherence. The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care: JANAC. 2018; 29(3):383-93.

B. Enfermedad y comorbilidades

La infección por VIH puede cursar de forma asintomática o sintomática y la aceptación y adherencia al tratamiento pueden ser diferentes en cada una de estas fases. Pocos estudios en pacientes con infección por el VIH han tenido en cuenta estos factores. Los estudios que evalúan la relación entre el estadio CDC de la enfermedad y la adherencia han obtenido resultados contradictorios. En la mayoría no se ha encontrado asociación [1-5]. Sin embargo, según los datos obtenidos por Gao et al.[6], los pacientes en estadio B o C presentan una mejor adherencia que los pacientes en estadio A, ya que asocian el mal cumplimiento con un mayor riesgo de complicaciones. Estos datos no se han confirmado en estudios recientes, como el publicado por Protopopescu y cols con los datos a diez años de seguimiento de la cohorte francesa APROCO, en los cuales se aprecia una peor adherencia en los pacientes en estadio B o C de la enfermedad[7]. Algunos estudios sin embargo han encontrado una mayor discontinuación del TAR en pacientes con cargas virales elevadas, quizás por no haber conseguido el control virológico, respecto a los pacientes con cargas virales bajas [7-10]. Respecto a los datos de linfocitos CD4 al inicio del tratamiento y su influencia en la adherencia, una revisión sistemática con metaanálisis realizado por Bock et al., encuentra una mínima peor adherencia en los pacientes con cifras de linfocitos CD4 por encima de 200 cel/mm^3 (OR 0.90), que no se mantiene en cifras mayores de 500 cel/mm^3. Este aspecto se considera importante, dado que actualmente se recomienda iniciar tratamiento en pacientes con cualquier cifra de linfocitos CD4, con el riesgo que esto pudiera conllevar sobre una peor adherencia por sentirse sano, no demostrado en este estudio [11].

Respecto a las comorbilidades asociadas a la infección por el VIH y su influencia en la adherencia al tratamiento no hay estudios enfocados específicamente en ello. En los estudios sobre factores asociados a la no adherencia se incluyen en ocasiones la presencia o no de enfermedades asociadas, pero la única que se presenta sistemáticamente asociada con una peor adherencia son las enfermedades mentales, fundamentalmente la depresión[12-14]. En pacientes mayores de 50 años, sí, se han realizado estudios en los que lógicamente hay una mayor incidencia de comorbilidades que en la población joven, lo que indirectamente nos puede indicar la influencia de éstas en la adherencia[15, 16]. Un metaanálisis orientado específicamente a la comparación de adherencia entre mayores o menores de 50 años, encuentra un

menor riesgo de no-adherencia entre los mayores de 50 años[17]. Sólo el subgrupo de pacientes mayores de 50 años con deterioro neurocognitivo y/o depresión parecen tener una peor adherencia [14].

Recomendaciones

1 *El estadio de la infección por el VIH, y los niveles de linfocitos CD4 al inicio del tratamiento, no deberían influir en la elección del TAR en lo que se refiere a la adherencia.(**B-II**)*

2 *Se recomienda descartar cuadros depresivos en los pacientes con el VIH ya que se asocian con una peor adherencia (**B-II**).*

Bibliografia

1. Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. HIV Clin Trials 2001; 2 (1):38-45.
2. Wilson TE, Barron Y, Cohen M, et al. Adherence to antiretroviral therapy and its association with sexual behaviour in a national sample of women with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2002; 34 (4):529-34.
3. Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee SA,et al. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the multicenter AIDS cohort study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 26 (1):82–92.
4. Catz SL, Kelly JA, Bogart LM, et al. Patterns, correlates, and barriers to medication adherence among persons prescribed new treatments for HIV disease. Health Psychol 2000; 19 (2):124–33.
5. Murri R, Ammassari A, Gallicano K, et al. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 24 (2):123–8.
6. Gao X, Nau DP, Rosenbluth SA, et al. The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. AIDS Care 2000;12 (4):387–98.
7. Protopopescu C, Raffi F, Roux P,et al. Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 599-606.
8. Ahdieh-Grant L, Tarwater PM, Schneider MF, et al. Factors and temporal trends associated with highly active antiretroviral therapy discontinuation in the Women's Interagency HIV Study.J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38 (4):500-3.
9. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. AIDS 2000; 14 (5):499-507.
10. Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. AIDS 2001; 15 (2):185-94.
11. Bock P, James A, Nikuze A, et al. Baseline CD4 count and adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 73: 514-521.
12. Grierson J, Koelmeyer RL, Smith A, et al. Adherence to antiretroviral therapy: factors independently associated with reported difficulty taking antiretroviral therapy in a national sample of HIV-positive Australians. HIV Medicine 2011; 12: 562-569.
13. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, Vreeman R, Freitas M, Bock P, et al. (2016) Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and

Meta-Analysis. PLoS Med 13(11): e1002183. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002183
14. Langebeek N, Gisolf E, Reiss P, et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. BMC Medicine 2014; 12: 142-156
15. Nachega JB, Hsu AJ, Uthman OA, et al. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. AIDS 2012; 26 (Suppl): S39-S53.
16. Brañas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, et al. The eldest of older adults living with HIV: response and adherence to highly active antiretroviral therapy. Am J Med 2008; 121: 820-824.
17. Ghidei L, Simone MJ, Salow MJ, et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta-analysis of adherence among older HIV-infected individuals. Drugs Aging 2013; 30: 809-819.

C. Tratamiento

En numerosos estudios se ha demostrado que la adherencia al tratamiento antirretroviral disminuye cuando aumenta la complejidad del mismo[1,2]. En la actualidad, se ha alcanzado el máximo de la simplificación en cuanto al esquema posológico, se dispone de tratamientos coformulados que permiten pautas con un comprimido diario administrados sin restricciones dietéticas. Las pautas de dosificación de una vez al día y las coformuladas se han mostrado superiores a las otras pautas en cuanto a adhesión y efectividad del TAR[3].

Un aspecto importante del régimen terapéutico es, si en el caso de omisión de dosis el riesgo de fracaso virológico es similar con todas las pautas. Recientemente se ha comunicado que tomar el TAR 4 días consecutivos a la semana y 3 días sin TAR, no era inferior con la toma diaria independientemente del tipo de TAR[4,] Sin embargo a pesar de estos datos, ante un fallo virológico, hay que considerar que la causa principal es la omisión de alguna dosis. Se ha publicado que no tomar una o dos dosis en las 4 semanas previas a la realización de la analítica puede determinar viremia detectable hasta en el 13% de los casos siendo más frecuente el fallo virológico a mayor número de dosis omitidas[5].

Por otra parte la interferencia con los hábitos, bien en el horario de trabajo o en ciertos momentos englobados en el contexto de la vida social del paciente, motiva que algunos de ellos dejen de tomar la medicación o que lo hagan en un horario incorrecto[6].

Otro factor que aumenta la complejidad del tratamiento son los requerimientos dietéticos. Determinados fármacos requieren una pauta muy estricta de dosificación porque su absorción se encuentra altamente condicionada por la presencia o ausencia de alimentos en el momento de la toma. El estudio realizado por Nieuwkerk et al.[7]

mostró que el porcentaje de pacientes no adherentes aumenta considerablemente cuando en la definición de adherencia también se tienen en cuenta las consideraciones dietéticas.

La aparición de efectos adversos es un factor claramente relacionado con la adherencia, con el abandono del tratamiento independientemente de la relevancia clínica que pueda tener. Afortunadamente los fármacos antirretrovirales actuales son muy bien tolerados. En los ensayos clínicos se ha observado que la interrupción debido a efectos adversos de los fármacos supone entre el 1-4% del total de las interrupciones[8-11] aunque en la práctica clínica puedan ser discretamente mayores.

El impacto de la duración del tratamiento en la adherencia es controvertido. Mientras que algunos autores asocian la duración del TAR con una mejor adherencia, un estudio reciente relaciona la disminución del nivel de adherencia con un prolongado tiempo en tratamiento, al igual que ocurre en otras enfermedades crónicas[12].

En resumen, muchas de las pautas actuales de TAR cumplirían con todos los requisitos para ser consideradas esquemas preferentes, uno o dos comprimidos al día, en una sola toma, con escasos efectos adversos y frecuentemente sin condicionantes dietéticos. Todas estas características hacen que los esquemas de TAR actuales mejoren de forma significativa la adherencia.

Recomendaciones

1 *Para conseguir una adherencia optima en los pacientes, se recomienda que las pautas del TAR sean de uno o dos comprimidos al día, en una única dosis de administración, sin restricciones dietéticas, efectos secundarios y, en la medida de lo posible, sin interferencias con los hábitos de vida de los pacientes (**B-I**).*

2 *En presencia de fallo virológico se debe valorar el grado de adherencia a la terapia y su relación con efectos adversos o tratamientos concomitantes (**B-III**).*

Bibliografía

1. Trotta MP, Ammassari A, Melzi S, et al. Treatment-related factors and highly active antiretroviral therapy adherence. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31 Suppl 3:S128-31.
2. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, et al. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the HER study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28 (2):124–31.
3. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens.Medicine (Baltimore). 2015 (42):e1677.
4. Landman R, De Truchis P, Assoumou L, Lambert S, Amat K, Bellet J et al. ANRS 170 QUATUOR study group Institutions. ANRS 170 QUATUOR 4/7 days maintenance

strategy in antiretroviral treated adults with HIV-1 infection: an open randomised parallel non-inferiority phase III trial. IAS 2019. Mexico City 2019. Abstr WEAB0406LB.
5. Glass TR, Sterne JAC, Schneider MP, et al. The Swiss HIV Cohort Study. Self-reported nonadherence to antiretroviral therapy as a predictor of viral failure and mortality. AIDS. 2015; 29(16): 2195–2200.
6. Grimes RM, Lal L, Lewis ST. Frequency and medical history items, drug interactions, and lifestyle characteristics that may interfere with antiretroviral medications. HIV Clin Trials 2002; 3 (2):161–7.
7. Nieuwkerk PT, Sprangers MAG, Burger DM, et al. Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. Arch Intern Med 2001; 161:1962–8.
8. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, noninferiority trial. Lancet HIV 2018; 5:e347-e356.
9. Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV 2018; 5:e357-e365.
10. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, et al; AMBER study group. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. AIDS. 2018; 32(11):1431-1442.
11. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamida versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GSUS-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017; 390 (10107):2073-2082.
12. Södergard B, Halvarsson M, Tully MP, et al. Adherente to treatment in Swedish HIV-infected patients. J Clin Pharm Ther 2006; 31 (6):605-16.

D. Equipo asistencial y sistema sanitario.

Para conseguir el objetivo terapéutico hay que alcanzar una adherencia al tratamiento óptima. En el caso de los fármacos utilizados en el tratamiento antirretroviral ha habido avances muy notables tanto en la galénica como en la simplificación y estos avances han colaborado sin duda a aumentar la adherencia y la comodidad para el paciente.

Se han analizado con frecuencia los factores que influyen en la adherencia relacionados con los fármacos y con el paciente[1]. En las revisiones de los factores que inciden en la adherencia se concluye que son muchos los determinantes de la no adherencia, que la predicción de la misma de forma individualizada en los pacientes es dificultosa y que quizá una visión más amplia sería más efectiva para valorar los determinantes de la no adherencia[2].

En este sentido está menos estudiado el papel del equipo asistencial y del propio sistema sanitario en la adherencia terapéutica y ambos representan aspectos de gran relevancia para que el paciente se adhiera al tratamiento. Entre estos aspectos se incluirían la información proporcionada a los pacientes respecto a su patología y su

tratamiento así como, la comunicación y la relación entre profesionales. Se constata que la gran mayoría de los pacientes están conformes con la información que se les facilita, especialmente con el médico, con los farmacéuticos y con enfermería[3]. Sin embargo un estudio que intenta profundizar en la evaluación de la implicación del equipo asistencial[4] nos señala que las respuestas de los componentes de los equipos de salud, en relación a las medidas aplicadas en la práctica clínica para apoyar la adherencia deberían ser más homogéneas. Este estudio analiza las posibles diferencias y las causas de las mismas, detectando diferencias significativas entre los profesionales del equipo asistencial, (médicos, farmacéuticos y enfermería) a la hora de identificar problemas relacionados con la adherencia. Observa que la detección de interacciones o la detección y resolución de problemas relacionados con la medicación, no se consideran dentro de su cometido en sus actividades de rutina y señala las diferencias en la perspectiva que los distintos profesionales de la salud tienen sobre las medidas de apoyo a la adherencia. La falta de tiempo y la formación son consideradas las principales causas que justifican esta falta de detección.

Es posible que esta falta de coordinación se vea influenciada por la interinidad de los equipos asistenciales y la elevada tasa de reposición del personal asistencial. En estos casos el sistema sanitario deberá ser diligente en el sentido de consolidar los equipos que consecuentemente mejoren la formación y la propia cohesión asistencial.

Recomendaciones

1. *La evaluación de los posibles factores para conseguir una adherencia óptima al tratamiento deberá ser de carácter multifactorial y multidisciplinar (**C-II**).*
2. *Se recomienda favorecer la estabilidad de los equipos asistenciales ya que influye positivamente en la mejoría del apoyo a la adherencia (**C-III**).*

Bibliografía

1. Murphy DA, Zarévich WD, Hoffman D, Steers WN. Predictors of antiretroviral adherence. AIDS care 2004:16:471-84.
2. Kardas, P, Lewek, P, Matyjaszczyk, M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. Frontiers in Pharmacology, 2013; 4(91):1-16.
3. Plan de adherencia al tratamiento (Uso responsable del medicamentos) Documento de Consenso. 2016. Disponible en: http://www.sepsiq.org/file/Noticias/PlandeAdherenciaalTratamiento-Farmaindustria.pdf
4. Morillo R, Jiménez R, Almeida C. Perspectiva multidisciplinaria del apoyo a la adherencia antirretroviral en Andalucía. Estudio Andhalusida. Farm Hosp. 2012; 36(5):410-23.

E. Peculiaridades de los adolescentes.

BORRADOR

El adolescente con infección por el VIH tiene más dificultades para la adherencia al tratamiento y al sistema de salud que el adulto debido a una menor autonomía y privacidad[1].

Tanto los adolescentes que han adquirido la infección por el VIH de forma perinatal como los que lo hicieron por mecanismo conductual, tienen comprometida la adherencia debido a una percepción de la realidad donde conceden gran importancia al presente inmediato y a su aceptación en el grupo de sus iguales, sin priorizar ni valorar el riesgo que conlleva para su salud la falta de cumplimiento del TAR[2]. Además la infección por el VIH supone un estigma en la sociedad, lo cual a su vez puede influir en la toma del TAR en estas edades.

La familia debe comprender que el adolescente tiene que ir entrenando la autonomía así como el conocimiento de su infección, pero no debe traspasarse toda la responsabilidad en el cumplimiento sin un periodo de transición y supervisión previo[3].

El tipo de TAR también influye en la adherencia. El adolescente debe tomar una actitud activa en la aceptación de su tratamiento. La elección de éste debe intentar adecuarse a sus necesidades en cuanto a sus actividades, rutina diaria y fines de semana. Se debe priorizar un tratamiento que le permita realizar una actividad igual que sus pares, además de intentar simplificarlo a una toma diaria y un menor número de comprimidos que los que tomaba en su infancia, con formulaciones combinadas y sin efectos secundarios[4]. El adolescente de infección perinatal presenta una gran fatiga en la toma de la medicación.

Es sumamente importante en cada revisión realizar la entrevista sobre cumplimiento y detectar dificultades. El personal sanitario no debe emitir juicios de valor, el grado de confianza y seguridad con el médico también puede influir en la adherencia[5]. Los pacientes de infección perinatal han mostrado riesgos de factores psicosociales y salud conductual lo cual se ha asociado a un peor cumplimiento[6]. La detección de trastornos mentales, dificultades adaptativas y consumo de sustancias adictivas debe ser abordado con atención psicológica especializada.

Se debe buscar si existe necesidad de apoyo para evitar fracasos de cumplimento. La consulta con horarios flexibles "*youth friendly*", la facilidad para contactar directamente con el equipo asistencial favorecen la adherencia en esta edad[7].

Se pueden usar terapias directamente observadas (TDO)[8], ayuda psicológica, apoyo de programa de Pares, seguimiento de farmacia, herramientas TIC consistentes en alarmas en los dispositivos electrónicos (móvil), mensajes de texto, programas gratuitos para APP[9]. Se han utilizado con éxito becas para los estudios y pequeños

BORRADOR

incentivos económicos[10]. Informar al adolescente de que la carga viral indetectable se consigue tomando correctamente el TAR y que ello evita la transmisión de la infección a las parejas sexuales, es algo muy importante a esta edad y se ha observado que mejora la adherencia, si bien no se debe dejar de reforzar los métodos barrera para evitar ITS[11].

Recomendaciones

1. *El adolescente debe tomar parte activa en la aceptación del TAR. La adherencia al tratamiento y la detección de dificultades deben ser evaluados y discutidos en cada visita de los adolescentes con infección por el VIH (**A-III**).*
2. *Se recomienda tener en cuenta el empleo de estrategias adecuadas a este grupo de edad para mejorar la adherencia (**A-III**).*
3. *Se recomienda el uso de pautas de una vez al día, con pocos efectos secundarios y las coformulaciones, así como adaptar el tratamiento a las necesidades del adolescente para mejorar la adherencia (**B-III**).*
4. *Ante problemas persistentes en la adherencia, se debe realizar un abordaje que incluya la detección de trastornos mentales y dificultades adaptativas y explore el consumo de sustancias adictivas. Es importante en estos casos la atención psicológica (**B-II**).*

Bibliografía

1. MacDonell K, Naar King S, Huszti H, et al. Barriers to medication adherence in behaviorally and perinatally infect youth living with HIV. AIDS Behav 2013; 17: 86-93.
2. Kim SH, Gerver SM, Fidler S et al. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systemic review and meta-analysis. AIDS 2014; 28:1945-1956.
3. Naar-King S, Montepiedra G, Nichols S et al. Allocation of family responsibility for illness management in pediatric HIV. J Pediatr Psychol 2009; 34(2):187-194.
4. Jiménez-Montero B, on behalf of Madrid Cohort of HIV-Infected Children and from the working groups of CoRISpe. Once-daily Antiretroviral Therapy in a Cohort of HIV-Infected Children and Adolescents. Pediatr Infect Dis J 2014; 33: 1052–1054.
5. Nachega JB, Morroni C, Zuniga JM et al. HIV treatment adherence, patient health literacy, and health care provider-patient communication: results from the 2010 AIDS Treatment for Life International Survey. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2012; 11(2):128-33
6. Bucek A, Leu CS, Benson S et al. Psychiatric disorders, antiretroviral medication adherence and viremia in a cohort of perinatally HIV infected adolescents and youth adults. Pediatr Infect Dis J 2018; 37(7):673-677.
7. MacPherson P, Munthali C, Ferguson J, et al. Service delivery interventions to improve adolescents' linkage, retention and adherence to antiretroviral therapy and HIV care. Trop Med Int Health. 2015; 20(8):1015-32.
8. Gaur AH, Belzer M, Brito P et al. Directly observed therapy for nonadherent HIV-infected youth: lessons learned, challenges ahead. AIDS Res Hum Retroviruses 2010; 26(9):947-953.

BORRADOR

9. Simoni JM, Huh D, Frick PA, et al. Peer support and pager messaging to promote antiretroviral modifing therapy in Seattle:a randomized controlled trial. J Acquir immune Defic Syndr 2009; 52(4):465-473.
10. Foster C, McDonald S, Frize G, Ayers S, Fidler S. "Payment by Results" financial incentives and motivational interviewing, adherence interventions in youth adults with perinatally acquired HIV-1 infection:a pilot program. AIDS Patient Care STDS.2014; 28(1):28-32.
11. Wilson DP, Law MG, Grulich AE et al. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. Lancet 2008; 372: 314–20.

IV. MÉTODOS PARA VALORAR LA ADHERENCIA

El método ideal de medida de la adherencia debería ser altamente sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, fiable, reproducible, capaz de detectar cambios de adherencia en el tiempo y aplicable en diferentes situaciones, además de rápido y económico. Pero en realidad este método ideal no existe, por lo que debemos conocer las fortalezas y limitaciones de cada uno de los métodos que aplicamos[1].

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

A. Métodos directos

1. Concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales

Aunque se considera el método más objetivo, presenta muchas e importantes limitaciones. Así lo demuestran los diferentes estudios en este sentido. A pesar de observarse niveles de fármaco inferiores en los pacientes no adherentes y una buena correlación entre las concentraciones y los cuestionarios[2], se han encontrado niveles plasmáticos considerados como adecuados en un porcentaje importante de pacientes con una baja adherencia autorreferida[3]. En otros estudios, considerando exclusivamente este método como criterio de adherencia, no se han encontrado diferencias significativas respecto al control virológico[4, 5]. Algunos sin embargo demuestran que el nivel de fármacos es una variable que predice de forma independiente la respuesta virológica[6], mientras que en otros se ha encontrado una aceptable sensibilidad pero una baja especificidad para identificar la respuesta virológica[7].

Es importante también considerar que existen muchas variables intra e interindividuales que condicionan el comportamiento cinético de los fármacos antirretrovirales. El establecimiento de un umbral estándar para clasificar a los

BORRADOR

pacientes como adherentes o no adherentes resulta cuestionable[8]. Serían necesarias varias determinaciones en cada paciente, estudios farmacocinéticos poblacionales y un conocimiento preciso de aquellos factores que afectan al perfil cinético de cada uno de los fármacos, o al menos, a los grupos farmacológicos a los que pertenezcan. Si bien se han conseguido avances en estos campos, aún no es posible disponer de datos precisos fuera del ámbito de la investigación[9].

Por otra parte, la corta semivida de muchos ARV en plasma no permite detectar la «adherencia de bata blanca», esto es la toma de medicación de forma correcta poco antes de la visita médica, pero que vuelve a dejarse después de la visita de seguimiento[10].

Por último cabe destacar que este método requiere unas técnicas analíticas caras y complejas, por lo que no es aplicable de rutina en la mayoría de nuestros hospitales. Sin embargo, según criterio clínico puede ser de utilidad en alguna situación individualizada y debe considerarse, en base a su objetividad, en los ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia de nuevos fármacos o esquemas.

Se han utilizado otras matrices para estimar la adherencia antirretroviral y exposición acumulativa a los medicamentos como gota de sangre seca o muestras de cabello con resultados variables[11]con potencial utilidad en zonas con recursos limitados.

2. Evolución clínica y datos analíticos.

La evolución clínica y el resultado virológico e inmunológico no deberían considerarse métodos de estimación de la adherencia, sino más bien la consecuencia de ésta[8]. En ese sentido, los estudios de adherencia deberían considerar sistemáticamente la relación entre sus resultados y los resultados virológicos de forma prospectiva.

La carga viral indetectable no es un indicador perfecto de alta adherencia al TAR y además no informa de los patrones de adherencia[9]. Sin embargo, el control de la carga viral es un método indirecto útil y asequible en la práctica asistencial para la valoración de la adherencia.

En pacientes con supresión virológica y una adherencia suboptima se han observado niveles más altos de marcadores de inflamación y coagulopatía[12].

Por último, el seguimiento inmunovirológico como medida de estimación de adherencia al tratamiento no aplica al uso de PrEP.

BORRADOR

Recomendaciones:

1. *Los métodos directos suelen adolecer de baja especificidad, por lo que no deben utilizarse individualmente (**B-II**). Considerar su utilización sólo en el ámbito de la investigación.*

2. *La viremia plasmática debe analizarse siempre que se estudie la adherencia, pero no debe considerarse como un método de estimación de ésta, sino como una consecuencia. (**B-III**).*

Bibliografía

1. Ibarra O, Morillo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Grupo de adherencia terapéutica ADHEFAR de la SEFH. Badalona: Euromedice Vivactis; 2017.
2. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Prospective randomised two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 25 (3):221-8.
3. Duran S, Solas C, Spire B, et al."Do HIV-infected injecting drugs users over-report adherence to highy active antiretroviral therapy?. A comparison between patient´s self-reports and serum protease inhibitors concentrations in the French Manif 2000 cohort study. AIDS 2001; 15 (8):1075-7.
4. Alcoba M, Cuevas MJ, Perez-Simon MR, et al. HAART. Adherence Working Group for the Province of Leon, Spain. Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir: role of the determination of plasma levels of indinavir. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33 (2):253-8.
5. Pérez-Simón MR, Cuevas MJ, Ortega L, et al. Valoración de la adherencia al tratamiento antirretroviral: papel de la determinación de la concentración plasmática de los fármacos no análogos de nucleósidos. Med Clin (Barc) 2003; 120 (18):701-3.
6. Quiros-Roldan E, Torti C, Lapadula G, et al.Adherence and plasma drug concentrations are predictors of confirmed virologic response after 24-week salvage highly active antiretroviral therapy. AIDS Patient CARE and STDS 2007; 21 (2):92-9.
7. Duong M, Piroth L, Peytavin G, et al . Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. Clin Infect Dis 2001; 33 (3):386-92.
8. Fernandez X, Luque S, González E et al. Fracaso virológico de distintos tipos de tratamiento antirretroviral en una cohorte de pacientes con muy baja adherencia. Enferm Infecc Microbiol Clin. Nov 2018; 36(Espec Cong 3):91-92.
9. Castillo-Mancilla JR, Haberar JE. Adherence Measurements in HIV: New Advancements in Pharmacologic Methods and Real-Time Monitoring. Curr HIV/AIDS Rep. 2018; 15 (1): 49-59.
10. Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, et al. «White coat compliance» limits the reliability of therapeutic drug monitoring in HIV-1-infected patients. HIV Clin Trials. August 2008; 9(4):238-46.
11. Phillips TK, Sinxadi P, Abrams EJ, et al. A Comparison of Plasma Efavirenz and Tenofovir, Dried Blood Spot Tenofovir-Diphosphate, and Self-Reported Adherence to Predict Virologic Suppression Among South African Women. J Acquir Immune Defic Syndr 2019; 81(3):311-8.
12. Castillo-Mancilla JR, Brown TT, Erlandson KM, et al. Suboptimal Adherence to Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Higher Levels of Inflammation Despite HIV Suppression. Clin Infect Dis 2016; 63(12):1661-7.

B. Métodos indirectos

1. Valoración del profesional sanitario

La valoración de la adherencia de forma directa y subjetiva por parte de los profesionales sanitarios es el método más utilizado por su mayor sencillez.

Sin embargo, las diferentes experiencias publicadas han demostrado que los profesionales sanitarios sobreestiman notablemente la adherencia de los pacientes cuando ésta se compara con otros métodos[1, 2].

Para obtener resultados más fiables, es recomendable que la entrevista motivacional se realice de una manera abierta, sin prejuicios, y preguntando al paciente por el número de dosis omitidas en un periodo de tiempo concreto. Por ejemplo: *"Sé que es difícil tomar los medicamentos todos los días. La mayoría de los pacientes no los toma alguna vez. Pensando en las últimas 2 semanas, ¿cuántas veces no los ha tomado?"*[3].

En cualquier caso, la valoración directa y subjetiva por parte del profesional sanitario siempre deberá complementarse con otros métodos de valoración.

Recomendaciones:

1. *Se recomienda evitar la valoración directa y subjetiva por parte del profesional sanitario como único método de valoración, por su conocida sobreestimación, ya que puede provocar decisiones subóptimas (**B-II**).*
2. *El control de la carga viral es un método indirecto útil y asequible en la práctica asistencial para la valoración de la adherencia. (**C-III**)*

2. Sistemas de control electrónico

Los sistemas de control electrónico de apertura de los envases (tipo *Medication Event Monitoring System* –MEMS- o *Electronic Drug Monitors* –EDM-) son dispositivos a modo de tapa que contienen un microprocesador que registra el día y la hora en que se ha abierto el envase. Esos datos pueden ser procesados posteriormente o a tiempo real.

BORRADOR

Por el momento son el método más objetivo y fiable, teniendo una alta correlación con la efectividad del tratamiento[2,4]. De esta forma, han servido como referencia en algunas publicaciones para establecer la validez de otros métodos[5-7].

No obstante, entre sus limitaciones están su elevado coste, que hace que se utilicen mayoritariamente en el ámbito de la investigación, la exigencia de una colaboración por parte del paciente, la necesidad de tener que acondicionar la medicación en el dispositivo, la posibilidad de manipulación, y el hecho de que la apertura del envase no implique necesariamente la toma de la medicación ni pueda excluirse ésta a pesar de no quedar registrada en el dispositivo[8]. Además, aceptar el dispositivo y la presencia continua de un sistema de registro debe ser considerado como un posible sesgo a la hora de valorar la adherencia.

Recientemente han aparecido los "*Digital Medicine Systems*" (DMS), sensores ingeribles dentro de una cápsula, que incluye el medicamento, y que al exponerse al ácido gástrico transmiten una señal a un parche cutáneo indicando la ingesta del mismo. En la actualidad se están desarrollando varios ensayos clínicos para evaluar su utilidad en la medición de la adherencia al tratamiento antirretroviral[9].

Por último, dentro de los sistemas de control electrónico también puede incluirse la utilización de aplicaciones móviles que, aunque su objetivo principal es la promoción de la adherencia mediante recordatorios y educación sanitaria[10], pueden utilizarse para registrar la toma de la medicación y monitorizar la adherencia[8]. No obstante, este método no ha sido aún validado como método de medida de la adherencia al tratamiento antirretroviral.

Recomendaciones

1. *Se recomienda utilizar los sistemas de control electrónico de apertura de los envases como método de referencia en la validación de otros métodos, pues es el método indirecto que ha demostrado una mayor fiabilidad (**A-I**). A día de hoy, su elevado coste dificulta su utilización como método de medida de la adherencia en la práctica asistencial.*

3. Recuento de medicación sobrante

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

$$\textbf{\% adherencia} = \frac{\text{nº unidades dispensadas - nº unidades devueltas}}{\text{nº unidades prescritas}} * 100$$

Se ha utilizado con éxito debido a sus ventajas: es objetivo, permite una medida cuantitativa y es relativamente poco costoso. No obstante, aportar la medicación es molesto y aparatoso para el paciente, y re-contarla resulta complejo para los profesionales sanitarios por requerir tiempo y personal. Además, esta medida es fácilmente manipulable por parte del paciente y no aporta información sobre la naturaleza del problema o qué patrón de omisión de dosis sigue el paciente[2].

Aunque el recuento de medicación produce una sobreestimación de la adherencia cuando se ha comparado con el sistema MEMS[5], ha demostrado correlación con los resultados virológicos en población con infección por el VIH[6] y es un método que se ha usado frecuentemente como patrón. No obstante, su uso rutinario exige disponibilidad de tiempo y personal, por lo que su implantación debería ir precedida de un estudio de factibilidad.

Recomendaciones

1. *El recuento de medicación sobrante es un método aceptable, pero es conveniente utilizarlo en combinación con otros métodos (**B-II**).*

4. Registros de dispensación

Es un método indirecto que parte de la asunción de que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada y que toma de forma adecuada aquella que se le ha dispensado. Este método ha demostrado una buena correlación con los resultados virológicos[6, 11-15] y una aceptable especificidad y sensibilidad[6, 16]. Además, ha demostrado su capacidad predictiva para la detección de mutaciones de resistencia[6].

Requiere que la dispensación se realice de forma centralizada. Sus principales limitaciones son que la dispensación de la medicación no es sinónimo de cumplimiento correcto, que no permite diferenciar tipos de incumplimiento y que la movilidad de los pacientes y el compartir medicación con sus allegados puede inducir sesgos en la valoración.

La tendencia a acumular medicación, aunque no se precise, produce una importante sobreestimación de la adherencia con este método. Por el contrario, el uso de compartir medicación de allegados produce infraestimación, aunque este hecho parece ser de menor trascendencia.

BORRADOR

Si bien el planteamiento del método es sencillo, las diferentes estimaciones hacen que en ocasiones su cálculo resulte complejo. Puede calcularse la adherencia en función de los días de retraso en la recogida de la dispensación o del número de unidades galénicas dispensadas, y hacerlo de modo global o por cada medicamento, existiendo diferencias entre unas aproximaciones y otras.

Se suele calcular la tasa de posesión de la medicación o *"medication posession ratio"* mediante la siguiente fórmula:

$$\textbf{Tasa de posesión de medicación (\%)} = \frac{\text{nº unidades galénicas totales dispensadas}}{\text{nº de unidades galénicas totales previstas}} * 100$$

El cálculo de este indicador se realiza utilizando fechas de dispensación. Se incluyen las unidades dispensadas desde la primera fecha estudiada hasta las de la última dispensación (inclusive). Se consideran como unidades previstas las necesarias para cumplir el tratamiento en los días incluidos desde la primera dispensación hasta la última.

En fases iniciales del tratamiento se recomienda calcularlo en periodos cercanos a tres meses, mientras que en fases más avanzadas en periodos cercanos a seis meses.

En nuestro país donde los fármacos antirretrovirales son dispensados de manera centralizada en las farmacias de los hospitales públicos es un sistema factible, relativamente económico, que permite establecer registros de forma rutinaria e informatizada con un seguimiento longitudinal de los pacientes, habiéndose demostrado una buena correlación entre la adherencia medida por este método y la evolución virológica de los pacientes[11-14].

Recomendaciones

1. *Se recomienda el uso de los registros de dispensación como método de evaluación de la adherencia debido a su sencillez de aplicación, objetividad y bajo coste. No obstante, se recomienda utilizarlos en combinación con otros métodos debido a que disponer de la medicación no implica necesariamente tomarla o hacerlo de forma adecuada (**B-II**).*

BORRADOR

5. Cuestionarios o adherencia autorreferida

Son uno de los métodos más frecuentemente utilizados debido a su sencillez, a que requieren de pocos recursos y se pueden adaptar a las características de cada centro.

El procedimiento consiste en solicitar al paciente que conteste unas preguntas previamente definidas para, en función de sus respuestas, poder valorar el grado de adherencia. Los hay que miden la adherencia a nivel cualitativo, cuantitativo o ambos, y permiten valorar otros aspectos como la adherencia al horario o los motivos de no adherencia.

Las principales limitaciones derivan justamente de la aparente sencillez del método, así como del sesgo de memoria de los pacientes. La subjetividad es inherente a los propios cuestionarios y, aunque se ha demostrado una correlación entre la adherencia autorreferida y la efectividad antirretroviral[15-19], también se ha puesto de manifiesto su relativa baja sensibilidad, muy variable según los estudios, al compararlo con métodos más objetivos[20, 21]. La correlación con sistemas electrónicos parece ser mejor con cuestionarios que estiman la adherencia en periodos cortos (4 últimos días)[7, 22, 23].

Por otro lado, casi puede afirmarse que hay tantos cuestionarios como estudios de investigación publicados. Adicionalmente, la inmensa mayoría no han sido validados, lo que unido a esa notable heterogeneidad provoca que se deba ser extremadamente prudente a la hora de comparar resultados procedentes de estudios de diferentes poblaciones y con diferentes métodos. Esto ha sido claramente puesto de manifiesto al aplicar a la misma población diferentes cuestionarios, obteniendo resultados absolutamente dispares[24]. Se ha observado una mayor correlación con los resultados clínicos si los cuestionarios procedían de fases iniciales del tratamiento, si se informaba al paciente previamente del uso confidencial de la información obtenida, y cuando se fijaba un umbral de adherencia superior al 95%[25].

Entre los cuestionarios validados en población española, cabe destacar el cuestionario SMAQ[26] (Tabla 2).

Tabla 2. Cuestionario de adherencia SMAQ

1. Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación?	☐ Sí	☐ No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	☐ Sí	☐ No
3. Alguna vez ¿deja de tomar los fármacos si se siente mal?	☐ Sí	☐ No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	☐ Sí	☐ No

BORRADOR

5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?	A: ninguna B: 1-2 C: 3-5 D: 6-10 E: más de 10.
6. Desde la última visita ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	Días:…

Tabla 1.Se considera no adherente: **1: sí, 2: no, 3: sí, 4: sí, 5: C, D o E:** más de dos días. El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera no adherente.. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa: A: 95 -100 %, B: 85-94%, C: 65-84%, D: 30-64% y E: < 30%.

Sin embargo, este cuestionario tiene la limitación de que fue validado en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa no potenciados, por lo que sería necesario adaptarlo y validarlo para las pautas que se emplean más frecuentemente en la actualidad.

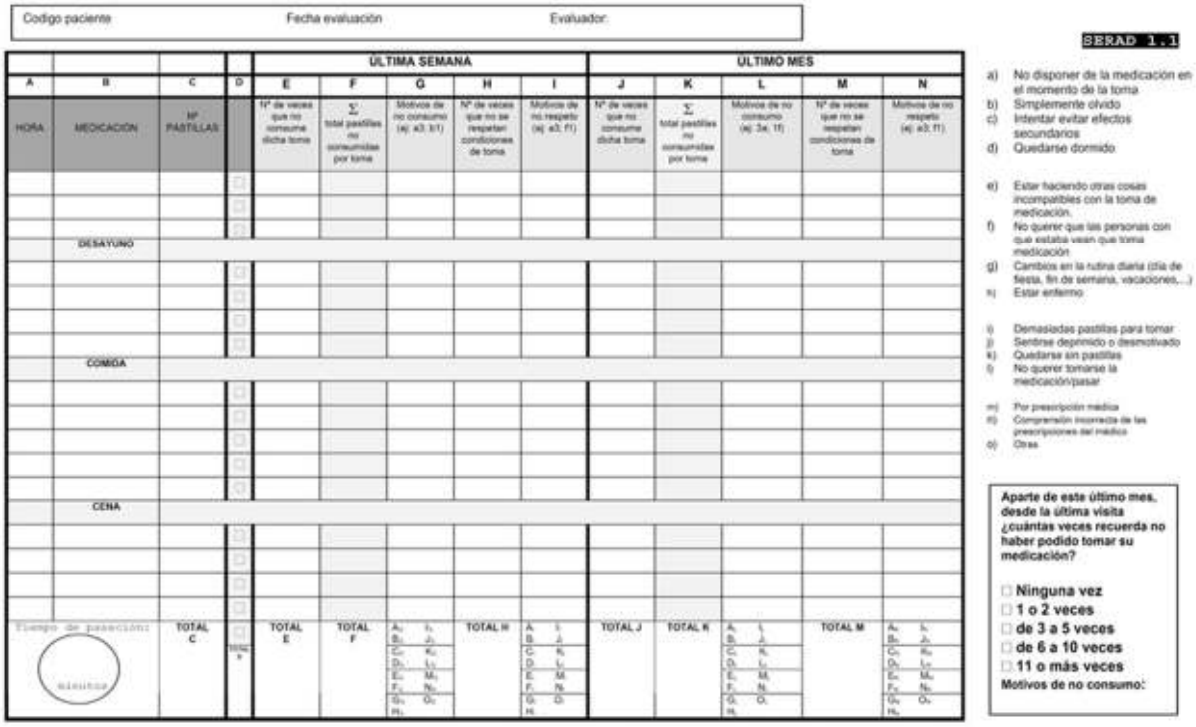
También se dispone del cuestionario SERAD (Tabla 3), que ha sido validado en población española y permite una valoración cuantitativa y cualitativa de la adherencia[27].

Por último, entre los cuestionarios utilizados en estudios internacionales destaca el "AIDS *Clinical Trial Group* (ACTG) *self-reported adherence",* que interroga al paciente sobre el número de medicamentos no tomados en un período de 4 días[28], o el PMAQ *(Patient Medication Adherence Questionnaire)*[29]. Un aspecto a considerar es que estos cuestionarios fueron diseñados en poblaciones de pacientes y tratamientos distintos a los actuales.

A pesar de que la investigación con el empleo de cuestionarios para la valoración de la adherencia es un tema en continuo avance, resulta urgente el diseño y validación de nuevos cuestionarios más adaptados al perfil de paciente actual, pues la mayoría reciben pautas de tratamiento más sencillas, como las formulaciones en pastilla única diaria.

BORRADOR

Tabla 3. Cuestionario de Adherencia SERAD.



Codigo paciente | Fecha evaluación | Evaluador:

SERAD 1.1

				ULTIMA SEMANA					ULTIMO MES				
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
HORA	MEDICACIÓN	Nº PASTILLAS		Nº de veces que no consuma dicha toma	Σ total pastillas no consumidas por toma	Motivos de no consumo (ej: a3, b1)	Nº de veces que no se respetan condiciones de toma	Motivos de no respeto (ej: a3, f1)	Nº de veces que no consuma dicha toma	Σ total pastillas no consumidas por toma	Motivos de no consumo (ej: 3a, 1f)	Nº de veces que no se respetan condiciones de toma	Motivos de no respeto (ej: a3, f1)
	DESAYUNO												
	COMIDA												
	CENA												
Tiempo de prescripción: meses		TOTAL C	TOTAL D	TOTAL E	TOTAL F	A_G I_G B_G J_G C_G K_G D_G L_G E_G M_G F_G N_G G_G O_G H_G	TOTAL H	A_H I_H B_H J_H C_H K_H D_H L_H E_H M_H F_H N_H G_H O_H H_H	TOTAL J	TOTAL K	A_L I_L B_L J_L C_L K_L D_L L_L E_L M_L F_L N_L G_L O_L H_L	TOTAL M	A_N I_N B_N J_N C_N K_N D_N L_N E_N M_N F_N N_N G_N O_N H_N

a) No disponer de la medicación en el momento de la toma
b) Simplemente olvido
c) Intentar evitar efectos secundarios
d) Quedarse dormido

e) Estar haciendo otras cosas incompatibles con la toma de medicación.
f) No querer que las personas con que estaba vean que toma medicación
g) Cambios en la rutina diaria (día de fiesta, fin de semana, vacaciones,...)
h) Estar enfermo

i) Demasiadas pastillas para tomar
j) Sentirse deprimido o desmotivado
k) Quedarse sin pastillas
l) No querer tomarse la medicación/pasar

m) Por prescripción médica
n) Comprensión incorrecta de las prescripciones del médico
o) Otras

Aparte de este último mes, desde la última visita ¿cuántas veces recuerda no haber podido tomar su medicación?

- ☐ **Ninguna vez**
- ☐ **1 o 2 veces**
- ☐ **de 3 a 5 veces**
- ☐ **de 6 a 10 veces**
- ☐ **11 o más veces**

Motivos de no consumo:

Recomendaciones

1. *Se recomienda la utilización de cuestionarios de medida de la adherencia, combinados con otros métodos de valoración, siempre que se haya procedido a su validación y adaptación al ámbito concreto de aplicación (**A-II**).*

6. Combinaciones de métodos

En líneas generales, los cuestionarios, los recuentos de medicación y los registros de dispensación del Servicio de Farmacia, proporcionan valores sobrestimados de adherencia[2, 11, 12, 15, 30]. Probablemente los sistemas tipo MEMS proporcionan valores infraestimados de adherencia[5, 8,11].

Si bien se ha avanzado de forma notable en la caracterización de la especificidad y sensibilidad de los distintos métodos, en su validación y en el análisis de sus limitaciones y relaciones entre sí, continúa vigente la recomendación de combinar varios de ellos para obtener información de la situación real con la mayor exactitud posible[3, 31].

En la tabla 4 se resumen las ventajas y limitaciones de cada uno de los métodos.

Recomendaciones

1. *Puede considerarse un mínimo aceptable la asociación de un cuestionario validado y el registro de dispensación, obtenidos con una frecuencia trimestral (**B-II**).*

2. *En un contexto de estudio clínico que pueda incluso incluir intervenciones para la mejora de la adherencia, se recomienda utilizar al menos uno de los métodos más objetivos: sistema MEMS, determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos o recuento de medicamentos (**C-III**)*

Tabla 4. Resumen de las ventajas y limitaciones de cada método.

Método indirecto	Ventajas	Limitaciones
Valoración del profesional sanitario	• Sencillez	• Subjetividad
MEMS	• Correlación con eficacia virológica • Permite conocer patrones de adherencia en el tiempo	• Coste elevado • Uso sólo en investigación • Infraestimación/o sobreestimación de la adherencia • Vulnerable a fallos tecnológicos
Recuento de medicación sobrante	• Bajo coste • Correlación con eficacia virológica	• Sobreestimación de la adherencia • Necesidad de colaboración del paciente • Se asume que el paciente no acumula medicación
Registros de dispensación	• Sencillo de implementar • Correlación con resultados clínicos • Mide adherencia longitudinal	• Sobrestimación de la adherencia • No fiable si el paciente comparte la medicación • Se asume que la recogida equivale a adherencia
Cuestionarios	• Bajo coste • Facilidad de implementación • Correlación con resultados virológicos • Permite calcular adherencia cualitativa, cuantitativa y motivos de no adherencia	• Falta de estandarización, elevada heterogeneidad • Pocos validados • Sobreestimación de la adherencia • Sesgo de memoria • Baja sensibilidad

Bibliografía

1. Miller LG, Liu H, Hays RD et al. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? J Gen Intern Med. 2002; 17(1):1-11.
2. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. Biomed Res Int. 2015; 2015:217047.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and

Human Services. Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accessed [11/08/2019]
4. Castillo-Mancilla JR, Haberer JE. Adherence Measurements in HIV: New Advancements in Pharmacologic Methods and Real-Time Monitoring. Curr HIV/AIDS Rep. 2018; 15(1):49-59.
5. El Alili M, Vrijens B, Demonceau J et al. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. Br J Clin Pharmacol. 2016; 82(1):268-79.
6. Orrell C, Cohen K, Leisegang R et al. Comparison of six methods to estimate adherence in an ART-naïve cohort in a resource-poor setting: which best predicts virological and resistance outcomes? AIDS Res Ther. 2017; 14: 20.
7. Monnette A, Zhang Y, Shao H et al. Concordance of Adherence Measurement Using Self-Reported Adherence Questionnaires and Medication Monitoring Devices: An Updated Review. Pharmacoeconomics. 2018; 36(1):17-27.
8. Park LG, Howie-Esquivel J, Dracup K. Electronic measurement of medication adherence. West J Nurs Res. 2015; 37(1):28-49.
9. Garrison LE, Haberer JE. Technological methods to measure adherence to antiretroviral therapy and preexposure prophylaxis. Curr Opin HIV AIDS. 2017; 12(5):467-474.
10. Shah R, Watson J, Free C. A systematic review and meta-analysis in the effectiveness of mobile phone interventions used to improve adherence to antiretroviral therapy in HIV infection. BMC Public Health. 2019; 19(1):915.
11. Cruz CCP, Mistro S, Mendes CMC, et al. Monitoring of Delay to Pharmacy Refill in Assessing Adherence to Antiretroviral Therapy. J Pharm Pract 2018 [Epub ahead of print].
12. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. Clin Infect Dis. 2011;52(4):493-506.
13. Martin D, Luz PM, Lake JE, et al. Pharmacy refill data can be used to predict virologic failure for patients on antiretroviral therapy in Brazil. J Int AIDS Soc. 2017;20(1):21405
14. Bisson GP, Gross R, Bellamy S, et al. Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-infected adults on antiretroviral therapy. PLoS Med. 2008; 5(5):e109.
15. Mekuria LA, Prins JM, Yalew AW, et al. Which adherence measure - self-report, clinician recorded or pharmacy refill - is best able to predict detectable viral load in a public ART programme without routine plasma viral load monitoring? Trop Med Int Health. 2016;21(7):856-69.
16. Hong SY, Jerger L, Jonas A, Badi A, Cohen S, Nachega JB, et al. (2013) Medication Possession Ratio Associated with Short-Term Virologic Response in Individuals Initiating Antiretroviral Therapy in Namibia. PLoS ONE 8(2): e56307. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056307
17. Been SK, Yildiz E, Nieuwkerk PT, et al. Self-reported adherence and pharmacy refill adherence are both predictive for an undetectable viral load among HIV-infected migrants receiving cART. PLoS One. 2017; 12(11):e0186912.
18. Reynolds NR, Sun J, Nagaraja HN, et al. Optimizing measurement of self-reported adherence with the ACTG Adherence Questionnaire: a cross-protocol analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;46(4):402–9.
19. Da W, Li X, Qiao S, et al. Evaluation of self-report adherence measures and their associations with detectable viral load among people living with HIV (PLHIV) in China. PLoS One. 2018; 13(8):e0203032.
20. Sangeda RZ, Mosha F, Prosperi M, et al. Pharmacy refill adherence outperforms self-reported methods in predicting HIV therapy outcome in resource-limited settings. BMC Public Health. 2014; 14:1035.
21. Martín J, Escobar I, Rubio R, Sabugal G, Cascón J, Pulido F. b. HIV Clinical Trials 2001; 2(1):31-7.
22. Levine AJ, Hinkin CH, Marion S, et al. Adherence to antiretroviral medications in HIV: differences in data collected via self-report and electronic monitoring. 2006;25 (3):329-35.

23. Shi L, Liu J, Fonseca V, et al. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. Health Qual Life Outcomes. 2010; 8:99.
24. Gao X, Nau DP. Congruence of three self-report measures of medications adherence among HIV patients. Ann Pharmacother 2000; 34 (10):1117-22
25. Nieuwkerk P, Oort F. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 38 (4):445-8.
26. Knobel H, Alonso J, Casado JL, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. AIDS 2002; 16 (4):605-13
27. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. and The SERAD validation team. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: The SERAD (self-reported adherence) study. Aids Res and Hum Retrov. 2007; 23 (10):1166-75.
28. Reynolds NR, Sun J, Nagaraja HN, et al. Optimizing measurement of self-reported adherence with the ACTG Adherence Questionnaire: a cross-protocol analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 46:402.
29. Duong M, Piroth L, Peytavin G, et al. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. Clin Infect Dis. 2001; 33(3):386-392.
30. Williams AB, Amico KR, Bova C, et al. A proposal for quality standards for measuring medication adherence in research. AIDS Behav. 2013; 17(1):284-97.
31. Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA. Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management. AIDS Behav. 2006;10(3):227-45.

C. Modelos predictivos de adherencia terapéutica (Capítulo nuevo)

La disponibilidad de registros electrónicos con datos longitudinales de los pacientes a disposición de los investigadores, cada vez con mayor volumen y granularidad de la información, facilita el desarrollo de modelos predictivos que identifiquen pacientes en riesgo para diferentes situaciones clínicas, incluyendo la falta de adherencia terapéutica. Estas soluciones se han basado hasta ahora en técnicas estadísticas que detectan patrones presentes en datos históricos con el objetivo de detectar o predecir tendencias en nuevos datos.

Numerosos estudios han intentado explorar las diferentes variables explicativas de la falta de adherencia al tratamiento en personas con infección por el VIH, aunque no muchos de ellos con el objetivo de desarrollar modelos predictivos validados que permitan diseñar estrategias dirigidas[1-5]. Además, hasta ahora, la capacidad predictiva de estos modelos en general no ha sido óptima y existe una significativa heterogeneidad entre ellos haciendo difícil su aplicación generalizada. Así, en ocasiones se han desarrollado en poblaciones concretas con tamaños muestrales pequeños, donde hay diferencias en la definición y en el umbral de adherencia, los tratamientos utilizados en función del momento del estudio, la forma de medir la adherencia y los tipos de variables incluidas.

Los métodos estadísticos clásicos no resultan adecuados para el análisis de grandes volúmenes de datos (*big data*) por lo que se ha desarrollado el denominado análisis predictivo, incluyendo técnicas como el aprendizaje automático (*"machine learning"*) y la minería de datos ("*data mining*")[6] que permiten analizar un elevado número de variables en amplios conjuntos de pacientes y detectar asociaciones inesperadas. Estos métodos ya se han utilizado en diferentes patologías en el ámbito de la adherencia terapéutica[7, 8], e incluso existen servicios comerciales que ofrecen plataformas de análisis predictivo (Ej. *RxAnte, Loppback Analytics*)[6]. La aplicación de este nuevo enfoque en el entorno de la adherencia al tratamiento de la infección por el VIH en el futuro podrá contribuir al desarrollo de modelos de predicción útiles.

En nuestro entorno, se ha elaborado una escala predictiva de adherencia, muy sencilla de utilizar con alta sensibilidad y especificidad, destacando su alto valor predictivo negativo[9]; (http://artshiv-calculator.humimar.org/es) aunque para su uso generalizado debería ser evaluada en diferentes escenarios clínicos.

Recomendaciones

1. *Se recomienda desarrollar modelos predictivos de adherencia con el objetivo de identificar pacientes en riesgo y desarrollar estrategias de soporte para prevenir fallos futuros del tratamiento (**C-III**).*

Bibliografía

1. Cheng Y, Nickman NA, Jamjian C, et al. Predicting poor adherence to antiretroviral therapy among treatment-naïve veterans infected with human immunodeficiency virus. Medicine (Baltimore). 2018;97(2):e9495
2. Vitalis D. Predicting adherence to antiretroviral therapy among pregnant women in Guyana: Utility of the Health Belief Model. Int J STD AIDS. 2017; 28(8):756-65.
3. Harris RA, Haberer JE, Musinguzi N, et al. Predicting short-term interruptions of antiretroviral therapy from summary adherence data: Development and test of a probability model. PLoS One. 2018; 13(3):e0194713. doi: 10.1371/journal.pone.0194713. eCollection 2018.
4. Wohl DA, Panter AT, Kirby C, et al. Estimating HIV Medication Adherence and Persistence: Two Instruments for Clinical and Research Use. AIDS Behav. 2018 Mar; 22(3):948-60.
5. Bianco JA, Heckman TG, Sutton M, et al. Predicting adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected older adults: the moderating role of gender. AIDS Behav. 2011; 15(7):1437-46.
6. Hernandez I, Zhang Y. Using predictive analytics and big data to optimize pharmaceutical outcomes. Am J Health Syst Pharm. 2017; 74(18):1494-500.
7. Franklin JM, Shrank WH, Lii J, et al. Observing versus Predicting: Initial Patterns of Filling Predict Long-Term Adherence More Accurately Than High-Dimensional Modeling Techniques. Health Serv Res. 2016; 51(1):220-39.
8. Karanasiou GS, Tripoliti EE, Papadopoulos TG, et al. Predicting adherence of patients with HF through machine learning techniques. Healthc Technol Lett. 2016; 3(3):165-70.

BORRADOR

9. Knobel H, Guelar A, Calzado S, et al. Development of a risk score-based on patient's individual factors for predicting non-adherence to antiretroviral therapy. Abstract: TUPED1206, 9TH IAS Conference on HIV Science. 23 - 26 July 2017. Paris, France

V. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA A LA FARMACOTERAPIA

A. Estrategias de apoyo y ayuda

1. Prescripción del TAR y la medicación concomitante

a) Papel del médico

Antes de iniciar la prescripción, el médico debería tener en cuenta unas premisas básicas: La mejor oportunidad para conseguir una terapia efectiva la constituye el primer tratamiento. El inicio de la terapia antirretroviral no es una emergencia excepto en casos de profilaxis postexposición o profilaxis de transmisión vertical tanto en la madre como en el niño expuesto.

Es importante valorar de forma individual el momento de inicio del TAR y los fármacos antirretrovirales que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. En la elección de la terapia antirretroviral hay que considerar las comorbilidades que presenta el paciente, los fármacos concomitantes así como el consumo de drogas de uso recreativo valorando de forma exhaustiva la probabilidad de interacciones. Es fundamental la buena disposición y la motivación del paciente a la hora de decidir cuándo iniciarlo

En la actualidad el TAR debe instaurarse lo más precozmente posible una vez confirmado el diagnóstico por el beneficio no sólo para el paciente sino también comunitario al disminuir el riesgo de transmisión sexual. No es imprescindible esperar a recibir todos los resultados de la primera visita y debemos seleccionar el esquema terapéutico que mejor se adapte al estilo de vida y comorbilidades, valorando el riesgo de mala adherencia[1].

Tomada la decisión de iniciar el tratamiento antirretroviral, la prescripción pasa por tres fases diferenciadas: informativa, consenso y compromiso y finalmente mantenimiento y soporte. Las características de las mismas se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Recomendaciones para la prescripción

FASE	OBJETIVOS

Informativa	• Identificar posibles factores de riesgo del paciente sobre la adherencia • Averiguar la situación social, laboral y familiar • Conocer la situación psicológica y patología concomitante (drogodependencia, alcoholismo, proceso psiquiátrico, otras comorbilidades...) • Explicar los objetivos, esquemas de dosificación, efectos adversos potenciales del tratamiento, la importancia del control virológico. • Ofrecer las posibles alternativas de tratamiento • Resaltar la importancia de la adherencia en la eficacia del tratamiento
Consenso y compromiso	• Adaptar el tratamiento a la vida cotidiana del paciente • Consensuar los medicamentos dosis y pauta con el paciente • Posponer el tratamiento hasta conseguir el consenso y el compromiso con el mismo • Tratar las situaciones concomitantes (depresión, ansiedad, alcoholismo, drogodependencia) • Solicitar el compromiso del paciente en la adherencia al tratamiento. • Implicar, si fuera necesario en el cumplimiento, a un familiar (pareja, padres, hijos…)
Mantenimiento y soporte	• Evaluar la adherencia con el tratamiento • Conocer los problemas y ofrecer soluciones • Atención accesible (teléfono, hospital de día, consulta externa)

Bibliografía

1. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2020. http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-vigentes/

2. Seguimiento del TAR y la medicación concomitante (Apartado nuevo)

El envejecimiento de la población con infección por el VIH ha aumentado la aparición de comorbilidades no relacionadas específicamente con la infección, como la enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, insuficiencia renal, osteopenia y osteoporosis o trastornos psiquiátricos[1]. Como consecuencia, ha aumentado la prescripción crónica de fármacos no antirretrovirales y la polifarmacia. A pesar de que la polifarmacia puede estar justificada, su uso se asocia con un potencial riesgo de interacciones medicamentosas y de acontecimientos adversos, de falta de adherencia al tratamiento, de un mayor riesgo de hospitalizaciones, de caídas y de muerte[2].

Actualmente, el abordaje del paciente con infección por el VIH debe ir más allá del

tratamiento de la infección y del manejo de su tratamiento antirretroviral. Es fundamental realizar una revisión completa de toda la medicación y de la complejidad del tratamiento, monitorizar la adherencia de todos los medicamentos que toma el paciente de forma periódica y fomentar hábitos de vida saludable (cese del tabaquismo y del consumo de alcohol, práctica de ejercicio físico, alimentación, etc.).

Para ello es indispensable la colaboración multidisciplinar de todos los profesionales de salud implicados en el cuidado del paciente con infección por el VIH.

Bibliografía

1. Greene M, Justice AC, Lampiris HW et al. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. JAMA. 2013; 309(13):1397-405.
2. Documento de consenso sobre la Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH. 2018. Grupo de expertos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/03/15_DESPRESCRIPCION_FARMACOLOGICA_TERAPIA_NO_ANTIRRETROVIRAL_EN_PACIENTES_CON_INFECCION_POR_VIH.pdf

b) Papel del farmacéutico.

Uno de los temas prioritarios en las consultas de atención farmacéutica (AF) es el abordaje de la adherencia. El aumento en el número de pacientes atendidos junto con la necesidad de mejorar la calidad de la AF ha llevado al desarrollo del proyecto MAPEX (Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo) y del modelo de atención farmacéutica CMO[1], generando una visión diferente de la actividad del farmacéutico en consultas externas basada en tres pilares: atención multidisciplinar y centrada en el paciente, excelencia en el conocimiento y evaluación de resultados.

El modelo de trabajo que hasta ahora se había seguido en las consultas de AF se centraba en el medicamento. Sin embargo, los pacientes actualmente son y tienen necesidades diferentes y no sólo se debe tener en cuenta la farmacoterapia sino también otros factores que afectan a las necesidades del paciente: educacionales, cognitivos, demográficos, de utilización de recursos sanitarios, etc[2]. Por tanto, es necesario pasar de un modelo centrado en el medicamento a un modelo centrado en el paciente[3, 4].

El farmacéutico debe realizar una valoración sistemática de la adherencia del paciente tanto al tratamiento antirretroviral como al resto de medicación. El papel que debe ejercer es de consultor y asesor motivando al paciente y ofreciendo la

BORRADOR

información necesaria para que pueda tomar las decisiones adecuadas. Es fundamental generar vínculos de confianza suficientes para que el paciente exprese sus dudas, dificultades y preocupaciones y poder así individualizar las intervenciones en función de las barreras detectadas. Para ello, es muy importante la formación en entrevista motivacional. Durante la consulta de AF se debe resaltar la importancia que tiene la adherencia al tratamiento en su totalidad, no únicamente al tratamiento antirretroviral, identificar posibles barreras y potenciar los aspectos positivos para mantener una buena adherencia[5].

También es clave disponer de una herramienta de estratificación que permita la identificación de subgrupos con diferentes niveles de riesgo y perfiles de necesidad de AF diferenciados, y definir recomendaciones para cada uno de estos subgrupos[6, 7].

Por otro lado, las nuevas tecnologías permiten realizar AF a distancia, de forma continua y adaptada a las necesidades del paciente, monitorizar la adherencia y ayudar al paciente con la toma de su medicación mediante alarmas y servicios de mensajería[8-10].

En la tabla 6 se resumen los objetivos de la consulta de atención farmacéutica.

Tabla 6. Objetivos de la consulta de atención farmacéutica

FASE	OBJETIVOS
Prospección	• Averiguar el nivel de conocimientos del paciente sobre su enfermedad y tratamiento para resolver dudas y aclarar conceptos erróneos. • Conocer el estilo de vida del paciente, horarios y actividades cotidianas para poder, posteriormente, establecer un esquema individualizado de toma de medicación. • Averiguar y revisar el resto de fármacos que está tomando el paciente (incluyendo automedicación, medicina alternativa, etc.) y monitorizar las posibles interacciones. • Analizar todos los condicionantes que pueden influir en la adherencia. • Monitorizar la adherencia al tratamiento ARV y a la medicación concomitante.
Educación/Motivación	• Transmitir al paciente los conocimientos suficientes para conseguir una correcta utilización de los medicamentos y, por tanto, obtener el máximo beneficio optimizando así el tratamiento antirretroviral. • Proporcionar información oral y escrita sobre el tratamiento y la planificación de éste según las necesidades y hábitos particulares del paciente. La información básica debe incluir el nombre del fármaco, dosis, frecuencia, acción del medicamento, consideraciones y consejos sobre la administración, condiciones especiales de conservación, interacciones relevantes y efectos adversos más importantes o aquellos que tengan más probabilidad de aparecer. • Resaltar la importancia de la adherencia al tratamiento y motivar al paciente para tomar adecuadamente la medicación. • Establecer la estrategia más eficaz para mejorar la adherencia tanto al tratamiento ARV como a la medicación concomitante de forma individualizada de acuerdo a las características del paciente.
Dispensación	• Dispensación
Planificación siguiente cita	• Planificación de la siguiente visita a la consulta de AF en coordinación con el resto de visitas del paciente.

Recomendaciones

1. *Se debe implantar la valoración sistemática de la adherencia del paciente tanto del TAR como del resto de medicación (**A-II**).*
2. *Es fundamental generar vínculos de confianza suficientes para que el paciente exprese sus dudas, dificultades y preocupaciones y motivar al paciente para mantener una buena adherencia (**A-II**).*
3. *Es necesario individualizar las intervenciones para mejorar la adherencia en función de las barreras detectadas (**A-II**).*
4. *Se utilizarán las nuevas tecnologías para el seguimiento del paciente a distancia siempre que sea posible (**A-II**).*
5. *El control de la adherencia debe realizarse mediante la colaboración multidisciplinar entre los diferentes profesionales sanitarios implicados (**A-II**).*

Bibliografía

1. Mapa estratégico de Atención Farmacéutica al paciente externo de la SEFH. https://www.sefh.es/ mapex. Acceso 20 octubre, 2019.
2. Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MA, Robustillo Cortés MA. A new pharmaceutical care concept: more capable, motivated and timely. Hospital Pharmacy. 2019:1-3
3. McMillan SS, Kendall E, Sav A et al. Patient-centered approaches to health care: a systematic review of randomized controlled trials. Med Care Res Rev. 2013 Dec; 70(6):567-96.
4. Ryan KL, Jakeman B, Conklin J et al. Treatment of patients with HIV or hepatitis C by pharmacist clinicians in a patient-centered medical home. Am J Health Syst Pharm. 2019; 76(11):821-828.
5. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés M, de LA, Martín Conde MT, et al. Effect of a structured pharmaceutical care intervention versus usual care on cardiovascular risk in HIV patients on antiretroviral therapy: INFAMERICA study. Ann Pharmacother. 2018; 52(11):1098-1108.
6. Morillo-Verdugo R, Martinez-Sesmero JM, Lazaro-Lopez A et al. Desarrollo de un modelo de estratificación de atención farmacéutica destinado a pacientes VIH+. Farm Hosp. 2017; 41(3):346-56.
7. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. Am J Heal Pharm. 2011; 68(12):1148-1152.
8. León A, Cáceres C, Fernández E et al. A new multidisciplinary home care telemedicine system to monitor stable chronic human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized study. PLoS One. 2011 Jan 21;6(1):e14515.
9. Alexander E, Butler CD, Darr A, et al. ASHP statement on telepharmacy. Am J Health Syst Pharm. 2017; 74(9):e236-e241.
10. Quintana Y, Gonzalez Martorell EA, Fahy D, et al. A Systematic review on promoting adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients using mobile phone technology. Appl Clin Inform 2018; 09 (02):450-466.

c) Papel del profesional de enfermería

Dado el carácter de cronicidad de la infección por el VIH, el papel de enfermería experta en este campo resulta fundamental para mejorar la adherencia terapéutica y fomentar el autocuidado del paciente.

La adherencia es un fenómeno múltiple y complejo; múltiple porque intervienen una gran variedad de conductas, como tomar la medicación, acudir a las citas, evitar conductas de riesgo, etc. Y complejo porque el momento, circunstancia y afectación están condicionados por diferentes variables relacionadas con la persona, el tratamiento, la familia, el entorno, el personal sanitario y las interrelaciones entre ellos[1].

La consulta de enfermería es el lugar idóneo donde crear una relación de empatía, confidencialidad, confianza y respeto para entender al paciente en todo su contexto, permitiéndonos conocer su disposición y recursos para abordar las causas, factores o barreras que puedan condicionar la adherencia y el cumplimiento terapéutico, mejorando, por tanto, la eficacia del mismo.

La disponibilidad y flexibilidad que se proporciona desde enfermería facilita la accesibilidad y conexión del paciente con el resto del equipo multidisciplinar, favoreciendo la vinculación a las unidades de VIH, resultando de gran ayuda la aparición y uso generalizado de las nuevas tecnologías, que facilitan la comunicación continuada.

Se aplican planes de cuidados dirigidos a educar y empoderar en el autocuidado con intervenciones que modifiquen conductas y comportamientos para promover la autonomía, compromiso, responsabilidad, autocontrol y refuerzo conductual, con estrategias centradas en la realidad y necesidades tanto física como psíquica y social de cada paciente[2].

Mejorar el cumplimiento precisa revisión, innovación e ir acorde con los tiempos. Como consecuencia de los avances del TAR, la población con infección por el VIH presenta una mayor esperanza de vida. Esto conlleva una nueva realidad donde aparecen otros problemas, la polifarmacia, las comorbilidades, fragilidad, vulnerabilidad, soledad asociada al proceso de envejecer, que pueden llegar a interferir en la adherencia. Por ello, es necesaria una atención proactiva que identifique problemas y necesidades para la continuidad de cuidados fuera de las unidades de VIH, enlazando a los centros de Atención Primaria, recursos comunitarios territoriales y entidades de ayuda de soporte a los pacientes y sus familias (ONGs, asociaciones

BORRADOR

de pacientes, etc.). De especial interés resultan los programas de "*coaching* entre pares " y de "paciente experto"[3].

Fomentar el autocuidado conduce directamente a cambios en el estado de salud y en la calidad de vida del paciente, mejorando la autoeficacia, proporcionándole recursos personales para lograr objetivos y estimular la participación activa en su cuidado[4].

Recomendaciones:

1. *Se recomienda realizar intervenciones destinadas a informar, motivar, orientar y capacitar para entender y aceptar el diagnóstico y adaptarse a convivir con la infección por el VIH manteniendo la indetectabilidad (**A-II**).*
2. *En pacientes con dificultades de cumplimiento terapéutico, se recomienda un modelo de atención individualizado con un enfoque multidisciplinar ya que resulta básico para desarrollar las diferentes estrategias de intervención (**A-II**).*
3. *Desde las unidades de VIH se debe favorecer la participación territorial y enlace entre el paciente, la atención primaria y los recursos comunitarios de entidades de ayuda y de organizaciones de pacientes (**A-III**)*

Bibliografia

1. Sackett DL; Haynes RB; Gibson ES; et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. Lancet 1975;1 1205-7
2. Pisano González M, González Pisano A. La modificación de los hábitos y la adherencia terapéutica, clave para el control de la enfermedad crónica. Enferm Clín. 2014:24 (1): 59-66.
3. Ghorob A, Vivas M, de Vore D, Ngo V, Bodenheimer T, Chen E. et al. The effectiveness of peer health coaching in improving glycemic control among low-income patients with diabetes: Protocol for a randomized controlled trial. BMC Public Health.2011;1:208
4. Conthe P, Márquez EC. Documento de consenso. Una aproximación multidisciplinar al problema de la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas: estado de la situación y perspectivas de futuro. 2012. Disponible en:http://www.enfermeriacantabria.com/webenfermeriacantabria/docs/documentoconsenso2.pdf

d) Papel del psicólogo y/o psiquiatra

Las dificultades en la adherencia al tratamiento antirretroviral pueden atribuirse en algunas ocasiones a problemas emocionales, directa o indirectamente relacionados con la enfermedad en sí misma. La depresión, la ansiedad, el consumo de sustancias y la percepción de estigma, entre otros, se han asociado a niveles inadecuados de adherencia[1].

El psicólogo puede intervenir para que la persona afectada pueda realizar un proceso adecuado de adaptación a la enfermedad a través de las distintas situaciones que se presenten. Al inicio, la intervención psicológica puede ayudar a un mejor ajuste del diagnóstico, previniendo así la posibilidad de que se instauren estrés, ansiedad o depresión que puedan influir en que el/la paciente no cuide bien de su salud. El desarrollo de un crecimiento post-traumático tras recibir el diagnóstico se ha relacionado con un mejor ajuste y una mayor satisfacción vital[2]. El manejo de la medicación y su repercusión en el estado emocional y calidad de vida, la incorporación de los hábitos de salud a la vida cotidiana, la relación con familia y entorno, entre otras, son áreas susceptibles de intervención psicológica. Frecuentemente surgen dudas respecto a cómo comunicar y compartir el diagnóstico, y mantener la enfermedad en una situación de ocultamiento puede constituir una amenaza para realizar el tratamiento de forma adecuada[3]. Otras áreas de intervención habituales en la práctica clínica son la ansiedad y la depresión, comunes tanto en la persona recién diagnosticada como en aquellas que llevan largo tiempo en tratamiento y que pueden presentar un lógico cansancio y abatimiento. A menudo, tras olvidos frecuentes de la medicación o cuadros reiterados de intolerancia a los fármacos, subyacen estados emocionales depresivos que necesitan ser desenmascarados y abordados desde la intervención psicológica. Finalmente, algunos grupos merecen una mirada especial por las dificultades en la adherencia que se han descrito en ellos, tales como los jóvenes infectados por transmisión vertical[4] o algunos colectivos donde el estigma está instaurado de manera muy intensa, como las personas transexuales[5].

En cuanto al psiquiatra, su intervención será fundamental cuando se diagnostique patología psiquiátrica asociada o no a la enfermedad que requiera control farmacológico. Los pacientes con enfermedades psiquiátricas que no están estables no podrán alcanzar ni mantener la necesaria adherencia al tratamiento. Además, el psiquiatra debe colaborar con los profesionales que atienden a personas con infección por el VIH a detectar precozmente la patología psiquiátrica.

El entorno familiar y social es también de suma importancia en la problemática del VIH. Una contribución positiva del entorno potenciará la adherencia. Siempre que sea posible se deberá intentar implicar a las personas emocionalmente significativas para el paciente en el proceso de su enfermedad.

Recomendaciones

BORRADOR

1. *Si en la práctica clínica se detecta la presencia de un problema emocional o un trastorno mental es recomendable la derivación al psicólogo o psiquiatra para prevenir o abordar problemas en la adherencia al tratamiento antirretroviral, ya que éste puede verse amenazado por dichos problemas (**A-II**).*
2. *Debe procurarse la máxima disponibilidad posible del equipo asistencial (médicos, farmacéuticos, profesionales de enfermería, psicólogos y psiquiatras) para resolver las dudas y problemas que el paciente presente a lo largo del tratamiento **(A-III)**.*
3. *Hay que valorar la existencia de patología psiquiátrica descompensada o factores emocionales que pueden dificultar la adherencia **(A-II).***

Bibliografía

1. Glynn TR, Safren SA, Carrico AW, et al. High Levels of Syndemics and Their Association with Adherence, Viral Non-suppression, and Biobehavioral Transmission Risk in Miami, a U.S. City with an HIV/AIDS Epidemic. AIDS Behav. 2019; 23(11):2956-2965.
2. Dibb B. Assessing Stigma, Disclosure Regret and Posttraumatic Growth in People Living with HIV. AIDS Behav.2018. 22(12), 3916–3923.
3. Mi T, Li X, Zhou G, et al. HIV Disclosure to Family Members and Medication Adherence: Role of Social Support and Self-efficacy. AIDS Behav. 2019. 24(1):45-54
4. Bucek A, Leu CS, Benson S, et al. Psychiatric Disorders, Antiretroviral Medication Adherence and Viremia in a Cohort of Perinatally HIV-Infected Adolescents and Young Adults. Pediatr Infect Dis J. 2018; 37(7): 673-77.
5. Vaitses Fontanari AM, Zanella GI, Feijó M, et al. HIV-related care for transgender people: A systematic review of studies from around the world. Soc Sci Med 2019; 230:280-294.

B. Estrategias de intervención educacionales, motivacionales y conductuales

Son numerosos los estudios que se han desarrollado a lo largo del tiempo para evaluar la eficacia de diferentes estrategias de intervención en la mejora o mantenimiento de una adecuada adherencia al tratamiento antirretroviral. Algunas de estas intervenciones se han basado en dotar de recursos educativos a la persona afectada sobre la enfermedad y la función de los fármacos, mostrando un buen resultado a largo plazo[1]. Otras han pretendido incidir en aspectos más comportamentales. Recientemente han aumentado las intervenciones que incluyen tecnología como mensajes SMS, interacciones a través de diferentes programas informáticos o uso de aplicaciones[2].

Un reciente metaanálisis evaluó la eficacia de diferentes intervenciones, concluyendo que los mensajes SMS mejoraban la adherencia cuando se añadían al

seguimiento clínico rutinario[3]. Además, múltiples intervenciones y no aquellas individuales promovían una mayor adherencia. En el caso de la supresión viral, sólo aquellas intervenciones cognitivo-conductuales y de apoyo parecían superiores a la práctica clínica habitual. No obstante, la eficacia de las intervenciones parecía disminuir con el paso del tiempo[3].

En la tabla 7 se resumen las intervenciones en adherencia más utilizadas en función de las causas asociadas.

Recomendaciones

1. *Las estrategias de intervención psicoeducativas y cognitivo-conductuales han demostrado ser eficaces para incrementar la adherencia al tratamiento antirretroviral (**A-I**).*
2. *La eficacia de las intervenciones disminuye con el paso del tiempo por lo que resulta fundamental seguir manteniendo una conducta clínica de promoción de una adecuada adherencia al tratamiento antirretroviral (**A-II**)*
3. *Deben implementarse dichas estrategias en los centros sanitarios, de forma pluridisciplinar, por parte de los profesionales sanitarios con responsabilidad en la atención a personas con infección por VIH (**A-III).***

Tabla 7. Resumen de intervenciones en adherencia

	Causas potenciales de adherencia inadecuada	Posibles intervenciones
Factores relacionados con el paciente	No aceptación. Rechazo del diagnóstico. Rechazo del tratamiento (creencias y actitudes) Olvidos y barreras. Insuficiente comprensión de la enfermedad y su tratamiento. Insuficiente entendimiento de la relación riesgo/beneficio. Motivos de dosificación y cumplimiento. Comorbilidad psiquiátrica. Uso y abuso de drogas.	Analizar relación paciente – profesional sanitario y mejorar la efectividad de la relación. Negociar y consensuar el plan terapéutico. Fomentar la percepción de indicadores de la necesidad de tratamiento. Informar sobre riesgos y beneficios del tratamiento. Asociar tomas de medicación con actividades cotidianas. Técnicas especiales y ayudas para el cumplimiento (alarmas, teléfonos, etc.). Mejorar la comunicación paciente – profesional sanitario. Información referente a la enfermedad y el tratamiento, motivo de la dosificación, riesgo del incumplimiento. Información oral y escrita. Verificar comprensión. Derivar para intervención psicológica en áreas disfuncionales o intervención psiquiátrica si se detecta patología psiquiátrica.

Factores sociales, económicos, educativos	Falta de apoyo social y/o familiar. Escasos recursos. Bajo nivel educativo.	Buscar alianza con familia y allegados. Conocer necesidades sociales. Reclutar organizaciones comunitarias. Educación intensiva , explicaciones claras y comprensibles y adaptadas.
Factores relacionados con el tratamiento	Efectos adversos, número de dosis diarias. Intrusismo en la vida del paciente. Falta de adaptación a las preferencias y necesidades del paciente.	Simplificar el régimen terapéutico. Individualizar tratamiento. Comorbilidad, preferencias, interacciones. Ayudar a desarrollar mecanismos de reacción (p.e. anticipación y manejo de efectos adversos)
Factores del equipo asistencial	Falta de recursos. Atención masificada e impersonal. Ausencia de coordinación entre diferentes servicios de apoyo a la asistencia. Insuficiente formación en terapia antirretroviral. Falta de accesibilidad. Deficiente formación en relación personal sanitario-paciente.	Accesibilidad y continuidad de la asistencia. Equipo multidisciplinar. Recursos materiales y humanos suficientes y coordinados. Formación sólida en terapia antirretroviral y en atención al paciente. Plantear terapia directamente observada en determinados ámbitos asistenciales.

Bibliografía

1. Torres-Robles A, Wiecek E, Tonin FS, *et al*. Comparison of Interventions to Improve Long-Term Medication Adherence Across Different Clinical Conditions: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2018; 9:1454.
2. Horvath KJ, Lammert S, MacLehose RF, *et al*. A Pilot Study of a Mobile App to Support HIV Antiretroviral Therapy Adherence Among Men Who Have Sex with Men Who Use Stimulants. AIDS Behav. 2019 Jul 15.
3. Kanters S, Park JJ, Chan K, *et al*. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. Lancet HIV. 2017; 4(1): e31-e40.

C. Estrategias en la pauta terapéutica. (Apartado nuevo)

Los esquemas de TAR han evolucionado en los últimos años a pautas con fármacos coformulados en un solo comprimido y con una farmacocinética que soporta el uso de una sola toma al día (QD)[1]. En la actualidad todos los esquemas preferentes y alternativos de las pautas de inicio son en QD, la mayoría de ellos en un solo comprimido[1]. La excelente tolerancia y la escasa toxicidad de estos tratamientos hacen que se facilite enormemente la adherencia con respecto a los esquemas de hace sólo unos años.

Por otra parte, pacientes que por razones múltiples vienen con esquemas de tratamiento más complejos se pueden beneficiar de simplificar su tratamiento asegurando la supresión virológica. El documento de consenso de GeSIDA/PNS sobre tratamiento antirretroviral tiene un capítulo dedicado a la simplificación que describe muy bien los posibles cambios de tratamiento, las ventajas para el paciente y el aval

que refrenda esos cambios en los diferentes ensayos clínicos. Es fundamental, y así lo refleja el documento, asegurar la supresión virológica a la hora de simplificar un régimen terapéutico para reducir la complejidad del mismo[1].

Un paso más viene de la mano de la nano-tecnología y la posibilidad de coformular principios activos en forma de nanopartículas. Son los tratamientos parenterales de larga duración (“*long acting”)*[2, 3]. Ya hay ensayos clínicos en los que pautas de dos fármacos por vía I.M. cada mes o cada dos meses demuestran la no inferioridad frente a esquemas en triple terapia por vía oral. Está por dilucidar qué tipo de pacientes se beneficiarían de estas pautas y cuál será el beneficio en la adherencia.

En resumen, en un futuro muy inmediato el TAR tendrá un amplio abanico de posibilidades desde pautas clásicas por vía oral, hasta tratamientos en *long acting* por vía I.M. o implantes subcutáneos[3].

Recomendaciones:

1. *Hay que adecuar el tratamiento a las características del paciente y simplificar en lo posible los esquemas de TAR (**A-II**).*
2. *En pacientes con supresión virológica mantenida con pautas complejas, puede considerarse simplificar el TAR a pautas más sencillas siempre y cuando se pueda asegurar la supresión virológica (**A-I**).*

Bibliografía

1. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2019. http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-vigentes/
2. Dionne B. Key Principles of Antiretroviral Pharmacology. Infect Dis Clin North Am. 2019; 33(3):787-805.
3. Gendelman HE, McMillan J, Bade AN, Edagwa B, Kevadiya BD. The Promise of Long-Acting Antiretroviral Therapies: From Need to Manufacture. Trends Microbiol. 2019; 27(7):593-606.

D. Estrategias TICs, TACs y 2.0. (Apartado nuevo)

Desde hace unos años, las intervenciones basadas en tecnología digital han surgido como una herramienta de utilidad para la asistencia al paciente con infección por el VIH a lo largo de su vida, combinadas con la asistencia estándar. Entre ellas, se

ha puesto en marcha multitud de iniciativas basadas en *e*Salud (utilización de Internet en el ámbito de la salud, como por ejemplo los registros médicos electrónicos o proyectos 2.0), *m*Salud (uso de dispositivos móviles, tales como teléfonos, teléfonos inteligentes o tabletas, con fines sanitarios) o telesalud (utilización de información en formato electrónico y tecnologías de la comunicación para dar soporte sanitario a larga distancia), demostrando potencial utilidad en diversos ámbitos como, entre otros, la adherencia al tratamiento, el acceso a poblaciones difíciles de alcanzar, promoción de pruebas diagnósticas, formación, información, prevención, soporte emocional, motivación para el paciente o la interacción y comunicación entre profesionales y pacientes[1-3].

En relación a la adherencia, además de para registrarla y medirla, existe consenso en considerar que la tecnología digital puede ser efectiva para mejorarla, si bien las evidencias publicadas ofrecen resultados contradictorios. En general, se considera que las intervenciones basadas en *m*Salud, especialmente a través de mensajes de texto o llamadas telefónicas, son las más eficaces. Algunas intervenciones basadas en vídeos, cuestionarios o iniciativas en entorno web también han demostrado su utilidad[2-5]. Por otra parte, diversos estudios llevados a cabo con poblaciones específicas (como hombres que tienen sexo con hombres o jóvenes y adolescentes) han demostrado que los usuarios demandan un perfil más social de las intervenciones, que permita la interacción entre iguales y con los profesionales sanitarios[4, 6]. En este sentido, algunas intervenciones basadas en redes sociales pretenden crear grupos y comunidades que sean de utilidad para motivar a los pacientes a mantener una buena adherencia al tratamiento[1]. Otra utilidad que pueden tener las redes sociales es como ayuda a la monitorización de la adherencia, ya que muchos pacientes comparten información personal (incluyendo comportamientos relacionados con el VIH y el tratamiento) que, analizada de forma agregada, puede aportar información valiosa para entender y predecir comportamientos en relación a la adherencia al tratamiento[7]. Otra posibilidad que brindan los canales digitales es la puesta en marcha de programas online entre iguales (programas de paciente experto) cuya eficacia sobre la mejora de la adherencia ha sido puesta de manifiesto en algunas evaluaciones preliminares[8-10].

Hay que ser conscientes de las limitaciones de las evidencias disponibles para evaluar la eficacia real de la tecnología digital en la mejora de la adherencia, ya que muchos de los estudios publicados presentan deficiencias metodológicas (estudios exploratorios y descriptivos, presencia de sesgos, diseño abierto) que dificultan extraer conclusiones robustas[1, 2]. Además, teniendo en cuenta que la infección por el VIH es

BORRADOR

una condición crónica, existe incertidumbre en relación al mantenimiento de la eficacia de las intervenciones a largo plazo[4]. También hay que tener en cuenta que las diferentes estrategias digitales pueden tener distinta eficacia en diferentes poblaciones, por lo que es necesario evaluarlas en cada una de ellas[2-4,11].

Recomendaciones

1. *Se sugiere poner en marcha estrategias digitales ya que, combinadas con la asistencia estándar, han demostrado que pueden ser eficaces para mejorar la adherencia al tratamiento (**A-III**).*
2. *Se deben considerar las intervenciones basadas en mSalud, especialmente a través de mensajes de texto o llamadas telefónicas, han demostrado ser las más eficaces (**A-II**).*
3. *Al implementar intervenciones en el entorno digital, se debe tener en cuenta el perfil social de las mismas, ya que los usuarios demandan que permitan la interacción entre iguales y con los profesionales sanitarios (**A-II**).*
4. *Se debe explorar el análisis agregado de la información compartida por los pacientes en redes sociales, ya que puede aportar información valiosa para entender y predecir comportamientos en relación a la adherencia al tratamiento (**B-III**).*

Bibliografía

1. Cao B, Gupta S, Wang J et al. Social Media Interventions to Promote HIV Testing, Linkage, Adherence, and Retention: Systematic Review and Meta-Analysis J Med Internet Res 2017;19(11):e394 URL: http://www.jmir.org/2017/11/e394/.
2. Vieira IC, Gimeniz MT, de Oliveira H. Information and communication technologies for adherence to antiretroviral treatment in adults with HIV/AIDS. International Journal of Medical Informatics 2016; 92:54–61.
3. Jongbloed K, Parmar S, van der Kop M et al. Recent Evidence for Emerging Digital Technologies to Support Global HIV Engagement in Care. Curr HIV/AIDS Rep 2015; 12: 451-61.
4. Muessig KE, LeGrand S, Horvath KJ et al. Recent mHealth interventions to support medication adherence among HIV-positive men who have sex with men. Curr Opin HIV AIDS 2017; 12(5):432-41
5. .Amico KR. Evidence for Technology Interventions to Promote ART Adherence in Adult Populations: a Review of the Literature 2012–2015. Curr HIV/AIDS Rep 2015; 12:441–50.
6. Mulawa MI, LeGrand S, Hightow-Weidman LB. eHealth to Enhance Treatment Adherence among Youth Living with HIV. Curr HIV/AIDS Rep 2018; 15(4): 336–49.
7. Bychkov D, Young S. Social media as a tool to monitor adherence to HIV antiretroviral therapy. Journal of Clinical and Translational Research 2017; 3(S3): 407-10.

BORRADOR

8. Simoni J, Huh D, Frick PA, Pearson CR et al. Peer support and pager messaging to promote antiretroviral modifying therapy in Seattle: a randomized controlled trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2009 Dec 01;52(4):465–73.
9. Horvath KJ, Oakes JM, Rosser S et al. Feasibility, Acceptability and Preliminary Efficacy of an Online Peer-to-Peer Social Support ART Adherence Intervention. AIDS Behav 2013; 17(6):2031–44.
10. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA. Desarrollo de un programa de paciente experto 2.0 para pacientes VIH+. Revista Multidisciplinar del Sida 2015; 1(6): 40-52
11. Simoni JM, Kutner BA, Horvath KJ. Opportunities and Challenges of Digital Technology for HIV Treatment and Prevention. Curr HIV/AIDS Rep 2015; 12: 437–40.

E. Estrategias para mejorar la adherencia a la PREP. (Apartado nuevo)

La eficacia de la PrEP está estrechamente vinculada a niveles elevados de adherencia[1].

Los ensayos sobre eficacia de la PrEP en las poblaciones diana, han medido de diversas formas esta adherencia, y en ocasiones ha resultado subóptima, por lo que es necesario desarrollar estrategias para mejorarla[1, 2].

La mayoría de las intervenciones o estrategias se han implementado principalmente en el colectivo de hombres gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres. Aunque actualmente están en marcha diferentes estudios experimentales[1], existen limitaciones en la fuerza de la evidencia sobre la eficacia real de estas intervenciones dado que hay pocos ensayos clínicos publicados hasta el momento (Tabla 8) Se han pilotado intervenciones de tipo cognitivo-conductual como el *counseling* y el seguimiento personalizado, que indican que este tipo de intervenciones influyen positivamente en la adherencia[2-7].

Tabla 8. Intervenciones para mejorar la adherencia a PrEP y sus efectos

Estudio	Tipo de Intervención	Descripción	Efecto
Partners PrEP Ancillary Adherence Study [4]	*Counseling* mejorado	Numero flexible de sesiones identificando barreras y facilitadores, incluyendo un componente opcional para parejas	La adherencia media durante el mes anterior a la intervención fue del 76% y aumentó significativamente al 84% en el mes posterior a la primera sesión de intervención (p <.001).
Project PrEPARE [5]	*Counseling* mejorado comentarios de adherencia y conducta	Cuatro sesiones semanales que abordaron barreras y facilitadores; la adherencia se midió con *Wisepill*[a] y el comportamiento sexual se evaluó con SMS	Sin beneficio; alta adherencia observada para todos los participantes

[a] *Dispensador de medicamentos habilitado para Internet, que permite la administración remota de medicamentos en tiempo real*

BORRADOR

iPrEx OLE [6]	*Counseling* mejorado	Las dos partes exploran facilitadores contextuales, barreras y necesidades individualizadas para mejorar la promoción de la salud sexual, la adherencia a la PrEP y el deseo de continuar con la PrEP	-
iText)[8]	*mSalud*	Sistema de apoyo basado en SMS	Para el número medio de dosis omitidas, RR = 0.5 (IC 95% 0.3–0.8, p = 0.008) por conteo de píldoras y RR = 0.5 (IC 95% 0.3–0.9, p = 0.023) por autoinforme

Adaptado de Haberer J. Current concepts for PrEP adherence in the PrEP revolution: from clinical trials to routine practice. Curr Opin HIV AIDS. 2016 Jan;11(1):10-17

Estudios cualitativos han encontrado que otras estrategias, como la integración de la PrEP en una rutina diaria, utilización de pastilleros, recordatorios a través de *smartphones*, llevar la medicación en todo momento o el apoyo de parejas o pares, tienen cierta efectividad. En función de las dificultades para una correcta adherencia, se podría considerar implementar en cada paciente una o varias de las estrategias mencionadas[7].

Las intervenciones del tipo *m*Salud, a través de mensajes de texto han logrado una buena aceptación de los usuarios y efectividad; observándose en algunos casos una disminución de hasta el 50% en el olvido de las tomas[8, 9]. Para una mayor aceptabilidad y eficacia es recomendable adaptar el mensaje de texto: proteger la privacidad utilizando lenguaje ambiguo, personalizar el envío, optimizar el hardware/software para minimizar los errores, reducir costes, elaborar protocolos de transferencia de datos seguros y desarrollar sintaxis de programación para facilitar el análisis diario de los datos[10].

Existen colectivos vulnerables, como las personas usuarias de drogas, con un mayor riesgo de mala adherencia, en los que se debe prestar una especial atención[11]. Es necesario desarrollar estrategias para mejorar la administración de la PrEP en inyectores de drogas, abordar las barreras multinivel que obstaculizan la adopción y el cumplimiento de la PrEP considerando entre otros puntos: la mejora en la información, el apoyo social y la promoción de cambios en el entorno. Además, al prescribir la PrEP se debe orientar al paciente en la toma de decisiones informadas sobre el uso del preservativo, e identificar estrategias individualizadas para maximizar la adherencia en este contexto[12]. En el caso de usuarios de chemsex, algunos estudios encuentran que

BORRADOR

una forma de favorecer la adherencia seria tener en cuenta los patrones de uso de drogas sexuales y recreativas, realizando una recomendación de PrEP personalizada[11, 12].

Otros colectivos en los que se ha encontrado una mayor frecuencia de interrupción de la PrEP, es el de mujeres y el de personas jóvenes. Según un estudio reciente, los menores de 29 años fueron más propensos a abandonar la PrEP que los mayores de 40 años[13].

Entre las principales razones de abandono en mujeres que participaron en el ensayo FEM PrEP, donde la adherencia fue menor al 40%, se señalaron la preocupación por la naturaleza de la investigación y los efectos secundarios de los fármacos, además de la falta de apoyo de su entorno[14].

En cambio las mujeres adherentes, indicaron, además de motivaciones personales como la reducción del riesgo y el interés por el resultado de la investigación, otras estrategias como recordatorios y el apoyo de su entorno familiar y comunitario[15].

A pesar de que los síntomas asociados con la PrEP se producen en una minoría de usuarios y suelen resolverse en pocos meses, otros estudios también encontraron que disponer de una mayor información sobre sus características puede mejorar la adherencia[16].

Existe cierta coincidencia en que la PrEP debe ser una intervención holística, evaluando, además del contexto socioeconómico y político, las necesidades de la población diana para maximizar así la aceptabilidad y adherencia[17]. Se deben tener en cuenta la dinámica de los comportamientos y el riesgo de adquirir infección por el VIH a la hora determinar la estrategia más adecuada para un individuo determinado, con intervenciones adaptadas que aborden, a diferentes niveles, las barreras a las que puedan enfrentarse los/las usuarios/as de PrEP[18].

En septiembre de 2019, se ha aprobado la inclusión de la PrEP en el SNS como herramienta de prevención[b]. Será importante hacer un seguimiento en las poblaciones clave, para determinar el nivel de adherencia, y en caso de ser subóptima, analizar las estrategias más adecuadas para mejorarla.

Recomendaciones

[b] https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_1943_web.pdf

BORRADOR

1. *La PrEP debe ser una intervención holística, evaluando, además del contexto socioeconómico y político, la dinámica del comportamiento y las necesidades de la población diana, con intervenciones adaptadas para abordar, a diferentes niveles, las barreras a las que puedan enfrentarse los usuarios de PrEP para maximizar así la aceptabilidad y adherencia.* ***(C-III).***

Bibliografía

1. Plan Nacional Sobre el Sida-Grupo de Expertos PrEP. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Profilaxis Preexposición al VIH en España. Enero 2018.
2. Haberer J. Current concepts for PrEP adherence in the PrEP revolution: from clinical trials to routine practice. Curr Opin HIV AIDS. 2016; 11(1):10-7.
3. Mayer KH, Safren SA, Elsesser SA, et al. Optimizing Pre-Exposure Antiretroviral Prophylaxis Adherence in Men Who Have Sex with Men: Results of a Pilot Randomized Controlled Trial of "Life-Steps for PrEP". AIDS Behav. 2017; 21(5):1350-1360
4. Psaros C, Haberer JE, Katabira E, et al. An intervention to support HIV preexposure prophylaxis adherence in HIV-serodiscordant couples in Uganda. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014; 66(5):522–9.
5. Mayer KH, Safren S, Haberer J, et al. HIV Research for Prevention. Cape Town, South Africa: 2014. Project PrEPARE: high levels of medication adherence with continued condomless sex in U.S. men who have sex with men in an oral PrEP adherence trial. Abstract OA07.06 LB)
6. Amico R, McMahan V, Goicochea P, et al. Supporting study product use and accuracy in self-report in the iPrEx study: next step counseling and neutral assessment. AIDS Behav. 2012; 16(5):1243–59.
7. Grov C, Flynn AWP, D'Angelo AB, et al. Gay and Bisexual Men's Strategies to Maintain Daily Adherence to Their HIV Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Medication: Results from a Qualitative Study. Prev Sci. 2019; 20(1):168-177.
8. Fuchs JD, Stojanovski K, Vittinghoff E, et al. A Mobile Health Strategy to Support Adherence to Antiretroviral Preexposure Prophylaxis .AIDS Patient Care STDS. 2018; 32(3):104-111.
9. Haberer JE. Current concepts for PrEP adherence in the PrEP revolution: from clinical trials to routine practice. Curr Opin HIV AIDS. 2016; 11(1):10-7.
10. Liu, A.; Stojanovski, K.; Lester, R., et al. Developing and implementing a mobile health (mHealth) adherence support system for HIV-uninfected men who have sex with men (MSM) taking pre-exposure prophylaxis (PrEP): the iText study; 8th International Conference on HIV Treatment and Prevention Adherence; Miami, FL. 2014. Abstract 165
11. Closson EF, Mitty JA, Malone J, et al. Exploring strategies for PrEP adherence and dosing preferences in the context of sexualized recreational drug use among MSM: a qualitative study AIDS Care. 2018; 30(2):191-198.
12. Storholm ED, Volk JE, Marcus JL, et al. Risk Perception, Sexual Behaviors, and PrEP Adherence Among Substance-Using Men Who Have Sex with Men: a Qualitative Study. Prev Sci. 2017; 18(6):737-747.
13. Ryan K et al. Results from a large Australian PrEP demonstration study: discontinuation and subsequent HIV and other sexually transmitted infection risk. Tenth International AIDS Society Conference on HIV Science, Mexico City, abstract MOAD0303, 2019
14. Corneli A, Perry B, McKenna K, et al. Participants' Explanations for Nonadherence in the FEM-PrEP Clinical Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;71(4):452-61
15. Corneli A, Perry B, Agot K, et al. Facilitators of adherence to the study pill in the FEM-PrEP clinical trial. PLoS One. 2015;10:e0125458
16. Glidden DV, Amico KR, Liu AY, et al. Symptoms, Side Effects and Adherence in the iPrEx Open-Label Extension. Clin Infect Dis. 2016;62(9):1172-7.
17. Sidebottom D, Ekström AM, Strömdahl S. A systematic review of adherence to oral pre-exposure prophylaxis for HIV - how can we improve uptake and adherence? BMC Infect Dis. 2018;18(1):581.]

18. Parsons JT, Rendina HJ, Lassiter JM, et al.Uptake of HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in a National Cohort of Gay and Bisexual Men in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;74(3):285-292]

VI. CIRCUITO ÓPTIMO DE PRESCRIPCIÓN, DISPENSACION Y SEGUIMIENTO

A. Introducción

Aunque en el momento actual los esquemas de tratamiento son pautas con pocos comprimidos, bien tolerados y con escasa toxicidad, el hecho de que por el momento el TAR sea indefinido y tengan que tomarlo sujetos asintomáticos no deja de ser un reto el seguimiento y la retención permanente de los pacientes.

El tiempo que transcurre entre el diagnóstico hasta la primera visita con el médico que va a evaluar a dicho paciente y le va a prescribir tratamiento debe ser corto. Se aconseja que sea inferior a dos semanas y lo óptimo sería menos de una semana. El acortar el tiempo desde el diagnóstico hasta la vinculación mejora la retención posterior, facilita el apoyo psicológico de forma rápida y el acceso a una información rápida y veraz. Se debe atender de forma rápida a la(s) pareja(s) y planificarse los estudios complementarios, analíticas y resto de pruebas, estudio de contactos, cribado de infecciones de transmisión sexual etc. También debe pactarse con el paciente la forma de comunicación en el futuro (vía teléfono, mail, mensajería electrónica etc.) Sería recomendable informar al Servicio de Farmacia de este nuevo diagnóstico con el fin de preparar adecuada y conjuntamente el inicio del tratamiento.

El siguiente punto es el inicio del TAR y aunque en algunas ocasiones se podría iniciar el primer día, las Guías recomiendan que se inicie cuando el paciente esté preparado, lo cual ocurre en la mayoría de los pacientes en la segunda visita.

Esta segunda visita no debería tampoco demorarse más de dos semanas entre otros motivos para disminuir lo antes posible el riesgo de transmisión. Durante estas dos visitas el médico ha podido comprobar si el paciente presenta un perfil que dificultará la adherencia y retención en el sistema: consumo activo de drogas, alcoholismo, enfermedad mental, deterioro cognitivo, síndrome depresivo, ciertos inmigrantes por su hábitos y costumbres, su movilidad o la barrera idiomática, ausencia de apoyo social o problemas de soledad[1]. Este subgrupo de sujetos en el que a priori puede ser más difícil su adherencia y retención, además de gestionar los problemas concretos, puede ser candidato a Consulta de Farmacia o Enfermería con

BORRADOR

atención prioritaria para reforzar la adherencia. La siguiente visita que podría ser telefónica sería para comprobar la adherencia, posibles efectos adversos, detección de nuevas interacciones y confirmar la eficacia del tratamiento (figura 1).

Tanto la Consulta Médica como la de Farmacia deberían estar coordinadas y compartir información para evitar visitas innecesarias o adicionales, es decir haciendo coincidir la consulta médica con la de recogida de la medicación y a ser posible con otras actuaciones como vacunaciones, extracciones sanguíneas, pruebas complementarias, visitas a otras consultas, etc.

Los sujetos con factores de mala adherencia merecen una mención especial. Es recomendable introducir herramientas informáticas de alerta activa a partir de los sistemas de información, prescripción y dispensación para identificar pacientes con adherencia subóptima. Dicha información debe compartirse entre todos los profesionales implicados en el seguimiento del paciente con infección por el VIH para establecer las medidas individualizadas más adecuadas para revertir dicha situación. Asimismo, debe estar establecida la forma de actuación: recordatorio telefónico, mensajería electrónica, mail etc. y haberse definido perfectamente la persona asignada para ello, que en unos casos será del Servicio de Farmacia y en otras de la consulta médica o de enfermería. Todo ello debe ser registrado en la historia clínica del paciente El objetivo es alertar al paciente y gestionar nuevamente, ya sea una cita o la recogida de medicación y evaluar las causas que han motivado la falta de adherencia a farmacia o a la consulta [2-4].

Figura 1. Diferentes puntos desde el momento de la infección hasta la vinculación y supresión virológica

*Los tiempos son estimativos y se pueden alargar por múltiples circunstancias relacionadas con la gestión de la consulta y/o del paciente
**La adherencia óptima al TAR se estima que debe de ser >90%

B. Dispensación de la medicación antirretroviral

La actuación farmacéutica para la mejora de la adherencia puede dividirse en tres etapas: 1) Valoración inicial del paciente, 2) educación terapéutica y 3) planificación personalizada del seguimiento.

1. Valoración inicial

En la valoración inicial del paciente, se debe tener en cuenta que una buena comunicación entre el farmacéutico y el paciente es un requisito necesario para lograr con éxito los objetivos farmacoterapéuticos propuestos.

A través de la entrevista con el paciente debe obtenerse información útil que pueda favorecer o comprometer los objetivos farmacoterapéuticos propuestos con el paciente. Estos datos pueden agruparse en socioeconómicos, clínicos (incluyendo comorbilidades y calidad de vida), farmacoterapéuticos, relacionados con el entorno sanitario y nivel de conocimiento sobre el tratamiento y la patología.

Esta valoración inicial permitirá detectar qué factores pueden dificultar la adherencia terapéutica.

2. Educación terapéutica

En el ámbito de la infección por el VIH, múltiples estudios han abordado las intervenciones conductuales y psicológicas para mejorar la adherencia y los resultados clínicos de los pacientes[5, 6]. El autocuidado es uno de los factores que ha demostrado mejorar la adherencia al tratamiento, incrementar los linfocitos CD4, disminuir la carga viral y disminuir los comportamientos de riesgo[7].

Un estudio reciente, demuestra la mejora de la adherencia utilizando el modelo CMO de Atención Farmaceútica en pacientes con infección por el VIH[8].

3. Planificación personalizada del seguimiento

Respecto a la personalización del seguimiento debe recordarse que la optimización de la adherencia terapéutica pasa por planificar las citas presenciales y no presenciales, intentando potenciar el acto único y las nuevas formas de comunicación. La dispensación no debe estar condicionada por el número de comprimidos de los envases de medicamentos sino por aspectos clínicos, personales y de la relación con el sistema sanitario (citas en el hospital, distancia al hospital, etc.). Así, varios estudios recomiendan la dispensación multimensual teniendo en cuenta la estabilidad de la enfermedad, la tolerancia al tratamiento, la localización de los

BORRADOR

servicios sanitarios y el tiempo en tratamiento antirretroviral, con el objetivo de disminuir las barreras de acceso al tratamiento, facilitar el cumplimiento y mejorar la respuesta virológica en pacientes con infección por el VIH9.

C. Seguimiento del paciente con infección por el VIH

El seguimiento farmacoterapéutico especializado permite valorar el alcance de los objetivos terapéuticos, analizar la seguridad y la adherencia, detectar potenciales interacciones farmacológicas y reorientar el plan farmacoterapéutico si fuera necesario. Para un correcto seguimiento resulta esencial la integración con el equipo multidisciplinar que atiende al paciente, comunicando la información relevante obtenida en la consulta, así como establecer un circuito óptimo para manejar los efectos adversos del tratamiento, la falta de adherencia al tratamiento, la pérdida de seguimiento del paciente y los reinicios de tratamiento.

El farmacéutico debe:

- Verificar que el paciente conoce cómo tomar correctamente el tratamiento y los posibles efectos secundarios y las medidas para evitarlos o minimizarlos.

- Valorar la adherencia según el registro de dispensaciones y según cuestionario específico y registrar esta información en la historia clínica del paciente.

-Desarrollar intervenciones individualizadas de mejora de la adherencia farmacoterapéutica.

-

- Revisar el tratamiento global del paciente para evitar efectos adversos o interacciones farmacológicas, así como valorar la desprescripción de fármacos no antirretrovirales.

- Analizar y documentar los resultados de efectividad y seguridad tanto los efectos adversos referidos por el paciente como las alteraciones analíticas detectadas

Además, en este seguimiento farmacoterapéutico, el *feedback* con los pacientes es un elemento muy importante, ya que permitirá adaptar el programa de seguimiento a sus necesidades y reorientar los objetivos farmacoterapéuticos. La evaluación de los *Patient-Reported Outcomes* (*PRO*) permite conocer los síntomas, estado funcional y estado de salud, CVRS (calidad de vida relacionada con la salud), bienestar o satisfacción respecto al cuidado o tratamiento recibido desde la perspectiva del paciente.

BORRADOR

En la figura 2 se establece el circuito óptimo de prescripción, dispensación y seguimiento.

En la figura 3 se muestra el algoritmo de actuación para la mejora de la adherencia en la dispensación.

BORRADOR

Figura 2. Circuito óptimo de prescripción, dispensación y seguimiento.

Primera fase (evaluación)

Consulta médica

Evaluación inicial
Gestionar citas y pruebas diagnósticas
Pactar forma de comunicación
Identificar posibles factores de baja adherencia

Segunda fase (prescripción y dispensación)

Consulta Médica ⟷ **Servicio de Farmacia**

Prescripción TAR
Indicaciones de prescripción:

- Dosis
- Horarios
- Restricciones
- Posibles efectos adversos
- Nueva cita

Dispensación del TAR

- Refuerza mensajes de la consulta médica
- Conservación de la medicación
- Interacciones
- Solventa dudas
- Cita de recogida de la medicación

Tercera fase (seguimiento, en todas las visitas)

Consulta Médica ⟷ **Servicio de Farmacia**

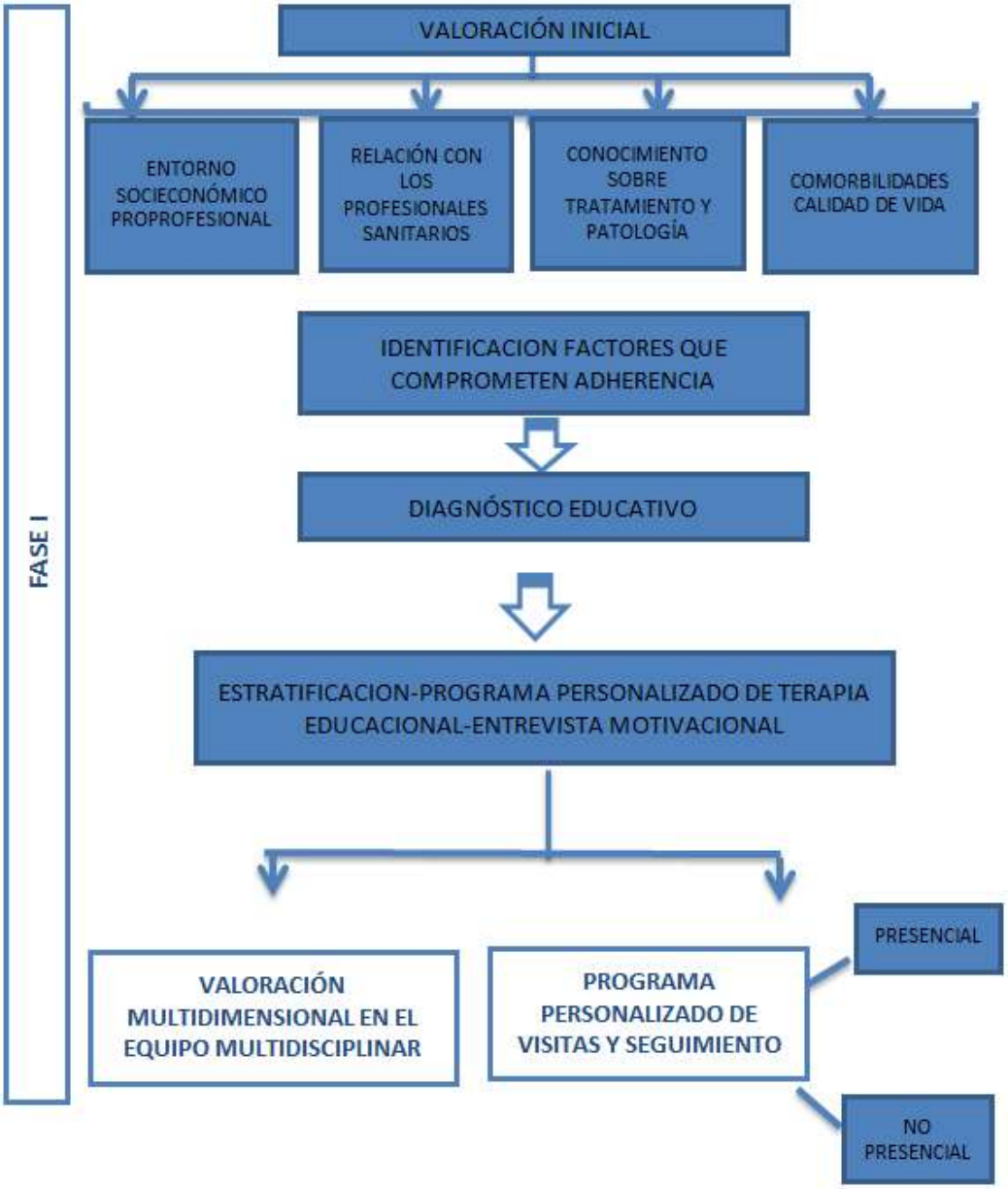
Evaluación de la eficacia
Evaluación de efectos adversos
Comprobar adherencia
Reforzar adherencia. No solo del TAR sino de toda la medicación prescrita.
Revisar posibles fármacos prescritos, que puedan suspenderse por no estar ya indicados

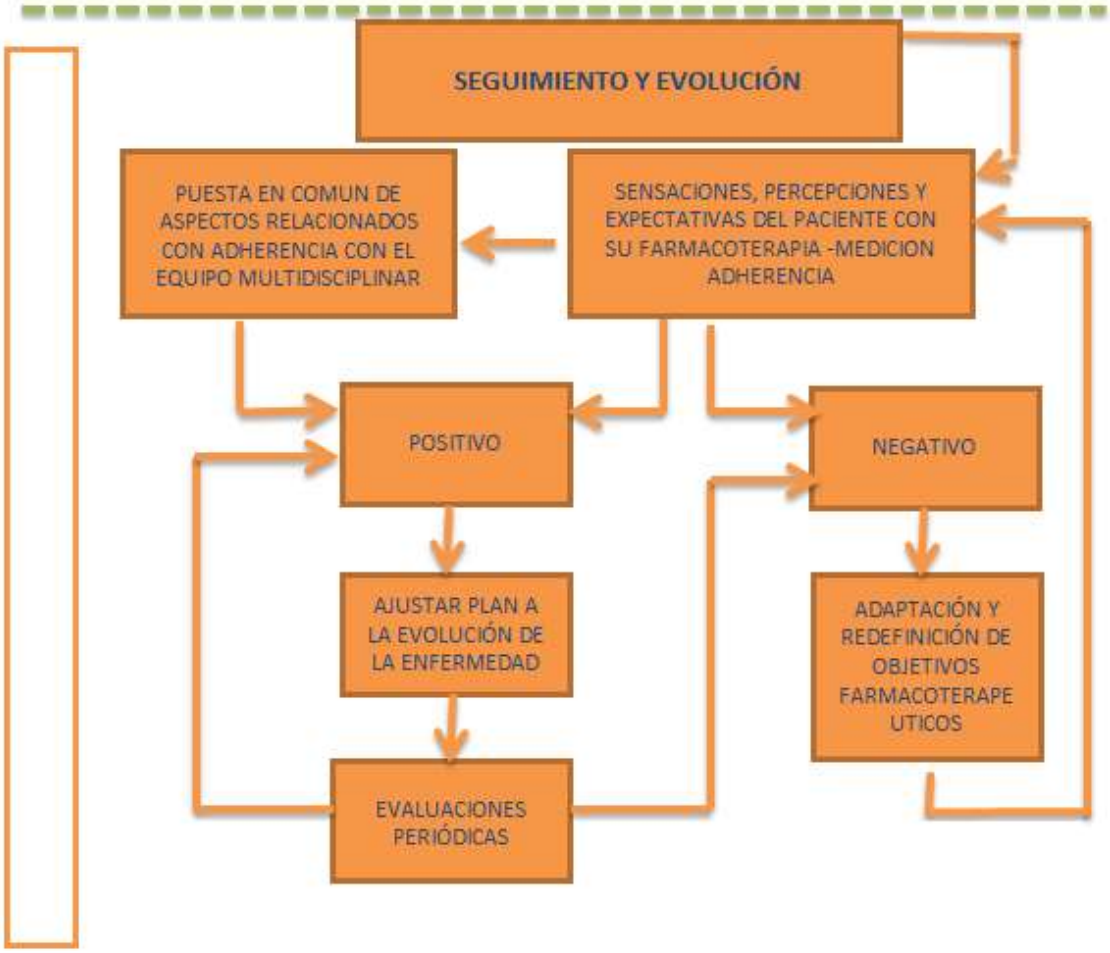
Establecer alertas
Compartir información
Rápida intervención en caso de pérdida de cita
Relación constante con la Consulta de Farmacia
Identificar factores de mala adherencia
Corregir en lo posibles esos factores

- Gestionar cita con la Consulta de Enfermería
- Cita para apoyo psicológico
- Atención toxicomanías
- Servicios sociales etc

Comprobar el TAR prescrito
Verificar conocimientos del paciente
Valorar la adherencia (2 métodos)
Refuerzo personalizado de la adherencia
Registrar datos de seguridad
Revisar tratamiento global
Asesorar sobre posibles interacciones
Evaluación PRO
Establecer alertas
Compartir información
Avisar si no recogida de la medicación
Relación constante con la Consulta médica
Aconsejar desprescripción si necesario

Figura 3. Algoritmo para la mejora de la adherencia





Bibliografía

1. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2109. http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-vigentes/
2. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med. 2016 Nov 29; 13(11):e1002183.
3. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. AIDS. 2018;32:17-23
4. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. JAMA. 2018; 320: 379–396.
5. Calleja MA, Morillo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Barcelona: Euromedice Vivactis; 2016.
6. Marshall R, Beach MC, Saha S, et al. Patient activation and improved outcomes in HIV-infected patients. J Gen Intern Med 2013; 28:668-674.
7. Hibbard JH, Stockard J, Mahoney ER, et al. Development of the patient activation measure (PAM): conceptualizing and measuring activation in patients and consumers. Health Serv Res 2004; 39:1005-26.

8. Morillo Verdugo R, Robustillo Cortés MA, et al. Influence of pharmacist intervention, based on CMO model, to improve activation in HIV patients. Rev Esp. Quimioter. 2019; 32:40-49.
9. Mutasa-Apollo T, Ford N, Wiens M, et al. Effect of frequency of clinic visits and medication pick-up on antiretroviral treatment outcomes: a systematic literature review and meta-analysis. J Int AIDS Soc. 2017 ;20(Suppl 4):2164.

BORRADOR