

TESI DOCTORAL

**Adhesió terapèutica
al tractament antiretroviral**



Albert Tuldrà
2005

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Psicologia
Departament de Psicologia Bàsica, Evolutiva i de l'Educació
2005

TESI DOCTORAL

**Adhesió terapèutica
al tractament antiretroviral**

Albert Tuldrà

Directors: Drs. Ramon Bayés* i Bonaventura Clotet**

*Departament de Psicologia Bàsica, Evolutiva i de l'Educació. **Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Psicologia
Departament de Psicologia Bàsica, Evolutiva i de l'Educació.
2005

Tesi Doctoral

Adhesió terapèutica al tractament antiretroviral

Programa de doctorat: Psicologia de l'aprenentatge humà

Doctorand : Albert Tuldrà

Directors: Drs. Ramon Bayés* i Bonaventura Clotet**

*Departament de Psicologia Bàsica, Evolutiva i de l'Educació.

**Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Aquest treball l'he de dedicar a totes les persones que viuen amb el VIH i a les que ens han deixat per culpa seva. Gràcies a elles l'he pogut tirar endavant i aprendre tot el que aquí s'exposa, entre moltes altres coses. El meu respecte i admiració per a totes elles. Compartir part de la seva lluita diària segur que m'ha fet millor persona.

Tanmateix, no seria just no agrair a moltes altres persones la seva col·laboració directa o indirecta. I agrair és també una forma de dedicar. Però hi ha tanta gent que és difícil enumerar les persones una per una. Potser podria concretar-ho en tres àmbits:

Gràcies...

...a la meua família: en especial als meus pares Joan i Encarna pel seu immens interès en la meua formació. Ells m'han permès aprendre que l'esforç acaba donant fruit. També a la meua dona Deborah perquè sempre, sempre, hi és, fins i tot quan jo no hi sóc. Perquè sense el seu suport no faria el que he fet... I perquè amb ella i el nostre fill Pau la vida té molt més sentit.

...a la gent de la Facultat de Psicologia: en especial, a en Ramon per despertar-me i guiar-me en el meu interès per la recerca i en aquesta malaltia; i al grupet de discussió: l'Anna, en David, l'Eli, i la Tatiana per despertar-me nous interrogants i qüestionar-ho tot.

...i a la gent de l'Hospital i la Fundació: en especial al Ventura per confiar -tant- en mi; a la Maria José, la Carmina, el Jose i el Roger per les seves idees i la seva paciència; també a tota la resta de l'equip de la Unitat clínica i del Laboratori, perquè tots i cada un formen part d'aquest treball.

El treball realitzat per l'autor en aquesta tesi ha estat possible gràcies a una beca de la Fundació de Lluita contra la SIDA de l'Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol".

ÍNDEX

Introducció	11
-------------------	----

PART TEÒRICA

1. La infecció pel virus d'immunodeficiència humana (VIH) i els seus tractaments.....	17
1.1 Situació epidemiològica	17
1.2 Transmissió del VIH	18
1.3 Característiques del VIH	19
1.4 El procés d'infecció	20
1.5 Els recursos terapèutics	21
1.5.1 Profilaxi i tractament de malalties oportunistes	22
1.5.2 Vacunes i immunomoduladors	22
1.5.3 Blancs terapèutics	23
1.5.4 Inhibidors de la transcriptasa inversa: anàlegs i no anàlegs de nucleòsids; anàlegs de nucleòtids	24
1.5.5 Inhibidors de la proteasa	25
1.5.6 Inhibidors de la fusió.....	26
1.5.7 Resistències a la medicació: dosis subòptimes i mutacions	26
2. El problema de l'adhesió terapèutica	28
2.1 Definició	28
2.2 Situació de l'adhesió al tractament farmacològic	29

2.3 Factors que afecten a l'adhesió	30
2.3.1 Factors relacionats amb la malaltia	31
2.3.2 Factors relacionats amb la medicació	31
2.3.3 Factors relacionats amb el pacient	32
2.3.4 Factors relacionats amb la situació social	34
2.3.5 Factors relacionats amb la relació entre el professional de la salut i el pacient	35
2.4 Aproximacions teòriques	36
2.5 Intervencions per a l'inici i el manteniment o millora de l'adhesió	39
2.6 Metodologia per a la recerca en adhesió	45
2.6.1 Quantificació del grau d'adhesió	45
2.6.2 Tècniques d'avaluació de l'adhesió	47
2.7 Adhesió i VIH	49

PART EMPÍRICA

3. Estudi 1. Situació de l'adhesió al tractament antiretroviral i variables relacionades.....	61
3.1 Objectius	61
3.2 Mètode	61
3.2.1 Subjectes	61
3.2.2 Instruments	61
3.2.3 Procediment	62
3.3 Resultats	63
3.4 Discussió	65

4. Estudi 2. Intervenció per a la millora de l'adhesió	
4.1 Objectius	69
4.2 Mètode	69
4.2.1 Subjectes	69
4.2.2 Instruments	70
4.2.3 Procediment	71
4.3 Resultats	74
4.4 Discussió	80
5. Estudi 3. Aplicabilitat, fiabilitat i utilitat d'un qüestionari per avaluar l'adhesió al tractament antiretroviral referida pel pacient. Estudi SERAD.	
5.1 Objectius	89
5.2 Mètode	89
5.2.1 Subjectes	89
5.2.2 Instruments	90
5.2.3 Procediment	92
5.3 Resultats	94
5.3.1 Estudi pilot	94
5.3.2 Validació multicèntrica	96
5.4 Discussió	104
6. Discussió general i conclusions	107
7. Conclusions	111
8. Referències	115

Apèndix 1: col·laboradors en els treballs empírics

Apèndix 2: qüestionari SERAD, instruccions, preguntes guia i correcció.

Introducció

Des de que l'any 1983 es va descriure el VIH com l'agent etiològic de la síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA) aquesta pandèmia ha afectat a milions de persones arreu del món. Segons dades de l'OMS, s'estima que l'any 2004 més de 40 milions de persones vivien infectades pel virus d'immunodeficiència humana (VIH) de les quals van morir més de 3 milions en aquest any. Aquesta infecció és especialment devastadora a l'Àfrica subsahariana i al sud-est asiàtic. En molts d'aquests països la tendència a l'augment de l'esperança de vida observada des dels anys 50, ha davallat de forma radical amb la propagació d'aquest virus. A Europa i als Estats Units, l'afectació ha estat també espectacular. D'un escenari on la medicina semblava tenir les infeccions prop d'una situació de control, la SIDA s'ha convertit en la primera causa de mort entre els joves. La península ibèrica ha estat la zona del vell continent més castigada per l'epidèmia. En ella, Catalunya, juntament amb Madrid, Balears i el País Basc té el dubtós honor de ser una de les zones amb les taxes d'incidència més elevades d'Europa, amb 14.568 casos de SIDA declarats.

Els inicis de l'epidèmia van ser desoladors. No existia pràcticament cap altre recurs terapèutic que el tractament de les infeccions oportunistes. L'any 1985 s'aprova l'ús del primer fàrmac contra el VIH, la zidovudina, el famós AZT. Aquest fàrmac esdevenia la primera esperança malgrat la seva utilitat limitada. Permetia augmentar la supervivència i la qualitat de vida de les persones afectades tot i que no era suficient per aturar el procés. Pocs anys després s'incorporen dos nous fàrmacs de la mateixa família que l'AZT: la zalcitabina i la didanosina. L'arsenal terapèutic augmentava però seguíem sense poder parlar d'un control real de la infecció. No va ser fins el 1996 en que una nova família de fàrmacs va provocar un canvi substancial en l'escenari de la infecció pel VIH. Eren els inhibidors de la proteasa. Aquests fàrmacs, utilitzats de forma conjunta amb els ja existents, van representar una autèntica revolució en el món de la SIDA.

L'eficàcia de les noves combinacions de tractaments, denominades habitualment HAART –de l'anglès *Highly Active Antiretroviral Therapy*–, queda ben palesa en la reducció del número

d'infeccions oportunistes i de nous casos de SIDA. Els diagnòstics de SIDA que havien augmentat progressivament al nostre país fins l'any 1994, comencen a davallar de forma ininterrompuda. La supervivència dels pacients augmenta també de forma progressiva. Es comença a parlar de la victòria a la SIDA.

Tanmateix, els nous tractaments no han trigat a mostrar el preu que exigeixen per a la seva eficàcia. Cal un consum pràcticament perfecte per tal que siguin realment eficaços. El compliment inadequat de les dosis i condicions de posologia facilita que hi hagi períodes de concentracions subòptimes dels fàrmacs en sang. Durant aquestes estones en que disminueix la pressió farmacològica, el virus es capaç de desenvolupar mutacions en la seva estructura que el faran resistent als fàrmacs que en aquell moment s'estan administrant i, en alguns casos, també a fàrmacs que encara no s'han provat. Això limita de forma molt important l'eficàcia del tractament, alhora que hipoteca les alternatives terapèutiques.

De nou ens trobem davant d'un dels vells problemes de la medicina: l'incorrecte seguiment de les prescripcions mèdiques. En aquest cas però la relació entre una mala adhesió terapèutica i el fracàs del tractament és especialment dramàtic. Al fracàs terapèutic que hem comentat, cal afegir el problema de salut pública que pot representar la transmissió a tercers d'aquestes soques de virus mutants, resistents a la medicació. L'experiència de la propagació de la tuberculosi ha d'alertar-nos dels riscos que pot representar no fer front des del començament a aquest problema.

Generalment, quan s'han estudiat els factors que poden determinar l'adhesió d'una persona a un tractament, s'han agrupat en cinc grans blocs: relacionats amb la malaltia, amb el tractament, amb el pacient, la situació social i la relació amb el professional sanitari. El cas de la medicació antiretroviral reuneix diverses característiques que fan especialment difícil l'adhesió: és un tractament crònic, amb diverses preses diàries i un elevat nombre de càpsules o comprimits. A més, generalment s'administra a pacients asimptomàtics en els que provoca efectes adversos que poden interferir seriosament la seva vida quotidiana. Tanmateix no es coneix amb precisió com aquests i altres factors influeixen en l'adhesió als HAART. De fet, el respecte a les prescripcions farmacològiques ha augmentat notablement respecte al que s'observava en els

tractaments contra el VIH previs a l'aparició dels HAART, amb una posologia més complexa. Aquest augment però, no ha estat suficient. Sembla que el consum de la medicació ha de ser pràcticament perfecte per a ser totalment eficaç.

Aquesta tesi es planteja en el context que descrivim. Va començar a plantejar-se a finals de l'any 1997, a la Unitat VIH de l'Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol", a partir de la visió anticipada del problema del cap de la Unitat, el Dr Bonaventura Clotet. Amb la col·laboració de la Maria José Ferrer, –probablement la psicòloga amb més llarga experiència en el món del VIH–, i del Dr Ramon Bayés –prou conegut també per ser també un dels pioners de la recerca en SIDA i psicologia– vam posar-nos en marxa. Es tracta d'un treball eminentment pragmàtic: calia donar resposta, des de la perspectiva d'un professional de la Psicologia de la Salut, a les necessitats que es generaven en un hospital de dia de VIH pel que fa a l'adhesió als tractaments contra el virus.

Així, el primer que va fer-se, gairebé de forma paral·lela a la documentació, va ser un estudi pilot on es poguessin conèixer els nivells d'adhesió reals d'aquella població i les principals variables implicades. Això sí, vam aprofitar per introduir una valoració de l'autoeficàcia seguint la teoria de Bandura i que, com veurem, va ser especialment útil.

A continuació, volíem comprovar experimentalment l'eficàcia d'una intervenció per millorar l'adhesió –la nostra prioritat en aquell moment–. No es tractava de validar un model, tot i que, com a qualsevol recerca, partíem d'una hipòtesi i unes premisses a partir de les teories que han presentat alguns autors i que comentarem en la part teòrica d'aquest treball. Proposàvem una intervenció psicoeducativa dirigida a millorar la informació i habilitats del pacient per afrontar el tractament. La seva eficàcia es comprovà en un estudi prospectiu en que els pacients són aleatoritzats en dos grups, un que rep la intervenció i l'altre com a control. L'èxit de la intervenció no depenia tant dels resultats observats a curt termini sinó del que succeïa després d'un període llarg de tractament. Calia observar també si l'obtenció d'uns nivells d'adhesió elevats es traduïen també en un millor control de la infecció. Es van controlar també una sèrie de variables que podrien ajudar a conèixer els factors que determinen el compliment de les prescripcions mèdiques.

Finalment, vam dissenyar un qüestionari per tal d'avaluar l'adhesió de forma referida pel pacient. Aquest qüestionari responia a la necessitat de sistematització en la recollida de dades sobre adhesió, sent comparable a altres mètodes d'avaluació i, sobretot, aplicable a la pràctica clínica.

El lector trobarà estructurada aquesta tesi de la següent manera:

Una primera aproximació teòrica, que revisa els aspectes propis del virus d'immunodeficiència humana, de la infecció que causa, el seu tractament farmacològic i el problema de l'adhesió terapèutica des d'un punt de vista general i en el cas del tractament del VIH en particular.

A continuació es presenten els tres treballs de recerca esmentats, cada un amb una discussió particular per evitar la dispersió.

Finalment es realitza una breu discussió global de tota la recerca realitzada i s'exposen les conclusions que es poden extreure del treball.

Esperem que la recerca realitzada, amb l'anàlisi experimental de la intervenció per la millora de l'adhesió, el disseny i validació del qüestionari i la determinació de la seva utilitat, permetrà respondre a la confiança que molts metges han dipositat en els psicòlegs de la salut, obrint les portes a un treball multidisciplinar que hauria de representar un benefici pels afectats per aquesta pandèmia.

Sant Cugat del Vallès, primavera de 2005

PART TEÒRICA

1. La infecció pel virus d'immunodeficiència humana (VIH) i els tractaments.

1.1 Situació epidemiològica

Actualment, es coneixen dos serotipus del VIH: el VIH-1 (predominant) i el VIH-2 (concentrat de forma especial a l'Àfrica). Tot i tenir particularitats diferents, els mecanismes de transmissió i l'evolució de la infecció són similars (Toro, Rodés, Poveda i Soriano, 2003).

Quan parlem de la situació epidemiològica del VIH hem d'establir clarament la distinció entre portadors del VIH i malalts de la síndrome d'immunodeficiència humana (SIDA) (veure apartat 1.4). Les estadístiques basades en casos declarats, únicament consideren els casos de SIDA. A partir d'aquests es fa una inferència del número possible de portadors, que generalment és el triple. Fins el juny de 2004 s'havien declarat a Espanya 68.788 casos de SIDA dels quals més del 60% han mort (Secretaria del Plan nacional sobre el SIDA, 2004). Durant el 2003 havien augmentat en uns 2.190 casos. D'aquests últims, el 79,7% són homes, i la mitjana d'edat és de 40 anys. La via de transmissió més freqüent havia estat l'ús de drogues per via parenteral, en un 49% dels casos (una via en constant decrement), seguit per un 27,9% de transmissions heterosexuales –en especial dones–, i un 15,1% en relacions sexuals entre homes. La distribució de la situació a Catalunya ha estat similar: el juny del 2004 s'havien diagnosticat 14.568 casos de SIDA al nostre país.

Des de l'any 1995, el nombre de nous casos de SIDA ha disminuït progressivament des de la incorporació dels tractaments antiretrovirals d'alta eficàcia, coneguts com a HAART per les seves inicials en anglès (Highly Active Antiretroviral Therapy). Aquests tractaments combinen diferents tipus d'antiretrovirals i es componen generalment d'un mínim de tres antiretrovirals. La utilització d'aquest tipus de combinacions va canviar la situació de forma notable. No només es va reduir el nombre de nous casos de SIDA sinó també el de noves infeccions oportunistes, alhora que s'observava un augment en l'esperança de vida dels afectats

(Katzstein, 1997; Palella, Delaney, Moorman, Loveless, Fuhrer, Satten, Aschman i Holmberg, 1998, Secretaría del Plan nacional sobre el SIDA, 2004)

1.2 Transmissió del VIH

El VIH és un agent infecció que requereix per ser transmès d'unes condicions clarament definides. Si bé es pot detectar la seva presència pràcticament en tots els fluids d'una persona portadora, només la sang, els fluids sexuals (semen i secrecions vaginals), la llet materna i el líquid cefaloraquídi poden contenir una quantitat suficient per una transmissió. Quan un d'aquests fluids té una via d'entrada al torrent sanguini d'una persona pot produir-se la infecció (Tor i Muga, 1998). Aquestes vies d'entrada són:

- a. La transmissió vertical, de mare a fill: durant l'embaràs, el part o la lactància.
- b. Compartir objectes que permetin l'entrada de sang infectada al torrent sanguini (agulles, fulles d'afaitar, aparells de tatuatge, raspalls de dents,...). Transfusions de sang infectada (actualment totes les donacions als països d'occident se sotmeten a una revisió).
- c. Les relacions sexuals amb penetració sense la protecció d'un preservatiu.

Tanmateix no es pot oblidar que no sempre que hi ha una d'aquestes situacions hi ha una transmissió i a més, el percentatge de risc varia segons les pràctiques. (Bayés, 1995). Això pot donar sovint una falsa sensació de seguretat. Com diu Bayés (1995), la infecció pel VIH és, pel que fa a la seva transmissió, una malaltia essencialment conductual. Per aquest motiu, l'abordatge preventiu de la malaltia s'haurà de fer des del coneixement profund dels mecanismes reguladors de la conducta humana. La informació per exemple, és una condició necessària però no suficient. Cal valorar les habilitats de la persona, tant físiques com relacionals, els mecanismes de motivació, la percepció de risc dels individus,... Sabem la dificultat que té la modificació de conductes a nivell de tota la població. Per aquest motiu, esperar l'eradicació del VIH per la via de la desaparició de noves infeccions és absolutament ingenu. Malgrat que cal seguir fomentant la prevenció amb tots els recursos al nostre abast, cal avançar també en el tractament dels ja afectats fins arribar al control del procés d'infecció.

1.3 Característiques del VIH

El virus d'immunodeficiència humana pertany a la família dels retrovirus. Aquests agents infecciosos tenen com a característica principal la seva estructura genètica formada per àcid ribonucleic (ARN). Poden incorporar la seva informació genètica a l'àcid desoxiribonucleic (ADN) d'una cèl·lula, en un procés al revés del que és habitual, d'aquí la seva denominació "retrovirus".

La partícula viral del VIH té una forma esfèrica, d'uns 100 nm de diàmetre. L'embolcall extern està format per una bicapa de fosfolípids. Associades a aquesta bicapa hi ha dues glicoproteïnes virals: la gp41 i la gp120. Per mitjà d'aquesta darrera, la partícula viral s'uneix al receptor cel·lular per infectar una nova cèl·lula. També en aquesta proteïna es troben els locus d'unió dels anticossos que inactiven el virus. Per aquest motiu, aquesta proteïna és clau en el possible desenvolupament de vacunes. A l'interior de la partícula viral trobem la càpsida que conté la nucleocàpsida, en la que està el material genètic. Aquest es compon de dues còpies idèntiques de ARN genòmic. Unides a elles es troben diversos enzims: la transcriptasa inversa, la proteasa i la integrasa. (Carrasco, 1996; Medrano, Thomson, Delgado i Nájera, 2002, Rodés i Soriano 1999). Aquests enzims seran clau en l'atac farmacològic contra el VIH, com veurem en l'apartat 1.5.1.

Com tots el virus, el VIH envaeix les cèl·lules per poder multiplicar-se, impedit finalment la funció d'aquestes. El seu atac es concentra especialment –no exclusiva– contra els limfòcits CD4, també anomenats T4 o *col·laboradors*. Si no s'atura la seva acció, els valors d'aquests limfòcits aniran disminuint progressivament fins arribar a ser insuficients per defensar l'organisme de les infeccions denominades *oportunistes* (veure apartat 1.4) (Alcamí, 1999; Alcamí, Rullas, Bermejo, Alonso, García, González, Beltrán, i Sánchez-Palomino, 2002).

1.4 El procés d'infecció

Quan el VIH entra al cos humà hi ha un primer moment de gran replicació. El virus s'estén per tot el cos i aquest prova de defensar-se sintetitzant anticossos. Aquests tenen una baixa efectivitat contra el VIH, i poden trigar entre dues setmanes i sis mesos a generar-se. En aquest primer moment d'infecció, la persona pot presentar el que s'anomenen símptomes de primoinfecció, similars a una grip o mononucleosi, que remetran sense deixar senyals visibles que indiquin la presència de la nova infecció. L'única forma en aquest moment de detectar aquest virus és a través de proves específiques per a la detecció del genoma viral –PCR, LCR, TAS– (de Mendoza, Toro i Soriano, 2003) o a través d'una determinació d'anticossos anti-VIH –proves ELISA o Western-Blott– (Soriano, Holguín, Gutiérrez, Machuca, Rodríguez-Rosado i González-Lahoz, 1998). Així, la persona portadora del VIH no tindrà cap símptoma durant anys, encara que no rebi tractament farmacològic (Blanco, Mallolas, Pérez-Cuevas, i Gatell, 2002).

El VIH però, actua des del primer moment. Tot i que la persona pot trigar uns 8-10 anys de mitjana a presentar simptomatologia definitiva de SIDA (WHO, 1993), durant aquest temps el virus anirà envaint limfòcits CD4 i reduint el seu número progressivament. La velocitat amb la que actuarà s'ha relacionat de forma especial amb la concentració de virus existent (Mellors, Muñoz, Giorgi, Margolick, Tassoni, Gupta, Kingsley, Todd, Saah, Detels, Phair, i Rinaldo, 1997; O'Brien, Hartigan, Martin, Esinhart, Hill, Benoit, Rubin, Simberkoff, i Hamilton, 1996; Romeu, Balagué, Ruiz, Marfil, Puig, Arnó, Veny, Tural, Sirera, i Clotet, 1998). La determinació d'aquesta concentració és el que es coneix com "càrrega viral" i es realitza a través de proves que multipliquen els fragments d'ARN viral, permetent així una quantificació dels nivells de virus en plasma (proves PCR, LCR, TAS abans citades). Així, quan l'acció del VIH faci que la persona redueixi els seus CD4 fins valors propers a les 200 cèl·lules/mL podrà presentar determinats símptomes persistents: febre, suors nocturnes, augment del volum dels ganglis, pèrdua de pes superior al 10% del pes corporal, diarrea i aparició de determinades formes d'herpes. Aquests símptomes no són específics de la infecció pel VIH però poden servir d'avís per detectar-ne la presència en persones que no es coneixien portadores. Durant tot aquest període en que no ha aparegut cap infecció,

direm que la persona és seropositiva al VIH, sense que hagi desenvolupat la SIDA. La Síndrome d'Immunodeficiència Adquirida es diagnostica quan un portador del VIH desenvolupa una infecció anomenada *oportunist*. Les infeccions oportunistes estan determinades en un llistat mundialment acceptat on es defineixen vint-i-sis tipus concrets de malalties que es relacionen amb la immunodepressió que causa el VIH (Centers for Disease Control and Prevention, 1992). Es considera que aquestes infeccions només poden aparèixer en sistemes immunològics deprimits, que han disminuït fins a xifres de CD4 properes o inferiors a les 200 cèl/mL. A diferència d'Europa, als Estats Units es considera també amb SIDA la persona seropositiva al VIH que presenta un recompte de CD4 inferior a les 200cèl/mL, encara que no hagin aparegut infeccions oportunistes (Gatell, 2003).

Durant el procés d'infecció haurem de distingir dos valors clau: els valors del recompte de limfòcits CD4 i el valor de la càrrega viral en sang. Els primers ens indiquen el camí que ha fet el virus en el seu atac al sistema immunològic. La càrrega viral indicarà –independentment del moment d'infecció on estem– amb quina velocitat i agressivitat actua el virus. Podem dir que esdevé un marcador pronòstic de progressió. Quan més elevat és el valor, pitjor pronòstic de supervivència.

1.5 Els recursos terapèutics

La primera estratègia terapèutica que es va utilitzar contra la SIDA va ser precisament el tractament de les infeccions oportunistes que apareixien després de la immunodepressió causada pel VIH. De fet, encara avui moltes persones descobreixen la seva seropositivitat al VIH quan desenvolupen una d'aquestes infeccions. Si el diagnòstic es realitza prèviament a l'aparició d'alguna d'aquestes malalties, però les xifres de CD4 estan en nivells en els quals és freqüent l'aparició de determinades infeccions, es donarà tractament profilàctic per prevenir la seva aparició. Tanmateix, aquestes estratègies terapèutiques no solucionen el problema original: la davallada de CD4 causada per la presència del virus. Cal atacar directament el VIH perquè deixi de perjudicar el sistema immunològic. Per aconseguir això

podem utilitzar medicaments antiretrovirals o potenciar l'acció del propi sistema immunitari contra el virus amb immunomoduladors.

1.5.1 Profilaxi i tractament de malalties oportunistes

Com ja hem comentat, des del 1993 es consideren vint-i-sis malalties oportunistes definitòries de SIDA (Centers for Disease Control and Prevention, 1992). La majoria d'elles són infeccions per bacteries, virus o fongs. Es consideren també una sèrie de neoplàsies, com són el Sarcoma de Kaposi o alguns limfomes. Totes aquestes patologies eren conegudes abans de l'aparició de la SIDA, tot i que lògicament, moltes no tenien la incidència actual. El tractament d'aquestes malalties va ser la primera estratègia de lluita contra la SIDA. Actualment, el seu abordatge està especialment desenvolupat. Hi ha diferents manuals que descriuen de forma detallada l'abordatge terapèutic de les diferents infeccions o neoplàsies (Gatell, Clotet, Podzamczar, Miró i Mallolas, 2002; Libman i Witzburg, 1996; Soriano, González-Lahoz, 2003; USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group, 1999). A mesura que s'ha conegut el curs de la síndrome, s'ha avançat també en la profilaxi de les infeccions oportunistes. Així, existeixen directrius que indiquen la necessitat d'introduir tractament antibiòtic profilàctic contra la pneumònia per *pneumocystis carinii* en valors de CD4 inferiors a les 200 cèl/mL o el citomegalovirus per sota de 50 cèl/mL (Podzamczar, Consiglio, Rufi, Gudiol, Masini i Macias, 2002). També cal realitzar proves diagnòstiques per detectar la presència de determinats agents infecciosos que potencialment poden causar noves patologies quan existeixi una immunodepressió determinada (Clotet i Romeu, 2002).

1.5.2 Vacunes i immunomoduladors

Una altra estratègia per atacar el VIH és enfortir el sistema immunològic per tal que sigui aquest mateix que es defensi del nou hoste. Aquest intent no ha demostrat resultats tan espectaculars com els fàrmacs antiretrovirals però sembla ser una opció complementària

important a aquests medicaments. De tota manera, darrerament, aquesta línia de recerca està adquirint un protagonisme especial a causa precisament de l'estabilització de moltes persones infectades. En elles, un cop controlat el virus, passa a tenir molta importància la reconstitució del sistema immunològic. D'altra banda, uns estudis especialment interessants però encara molt preliminars, avaluen l'eficàcia d'interrupcions programades de tractament quan la persona té una càrrega viral no detectable (Ruiz, Martínez-Picado, Romeu, Paredes, Zayat, Marfil, Negrodo, Sirera, Tural i Clotet, 1999). Aquestes aturades permeten que el limfòcits puguin activar-se quan el VIH emergeix de nou però podent-se aturar l'acció del virus reiniciant el tractament farmacològic. Es tracta d'alguna manera de "ensenyar" al sistema immunològic a lluitar contra el seu hoste.

Fins el moment s'han fet estudis dirigits a potenciar la reconstrucció del sistema immunològic amb l'estimulació de producció de limfòcits (interleukina) (Arnó, Ruiz, Juan, Jou, Balagué, Zayat, Marfil, Martínez-Picado, Martínez, Romeu, Pujol-Borrell, Lane, i Clotet, 1998), o potenciant l'acció del sistema amb estímuls antigènics com és la inoculació de virus morts, de forma similar a l'acció de les vacunes (Esparza i Osmanov, 2003).

Per altra banda, també s'han començat a plantejar estudis de vacunes amb voluntaris humans no infectats a Tailàndia (Francis, Gregory, McElrath, Belshe, Gorse, Migasena, Kitayaporn, Pitisuttitham, Matthews, Schwartz i Berman, 1998). És un tema que ha generat fortes controvèrsies ja que si bé per una banda és urgent la necessitat de crear aquest tipus de vacunes –especialment pel control de la infecció als països no desenvolupats– d'altra banda, sembla que el coneixement actual no garanteix l'eficàcia i per tant existeix el risc d'infectar els voluntaris.

1.5.3 Blancs terapèutics

Fins el moment, l'estratègia terapèutica que s'ha demostrat més efectiva contra l'acció del VIH ha estat el control de la seva replicació. Aquesta acció es pot realitzar per diferents vies, tenint en compte el cicle de reproducció del VIH. Bàsicament es tracta d'inactivar algun dels enzims implicats en aquest procés.

Com ja hem comentat, el VIH no té capacitat per multiplicar-se aïlladament, per fer-ho necessita introduir-se a les cèl·lules. En primer lloc reconeix el receptor del limfòcit CD4 i es fusiona amb ell per mitjà de la glicoproteïna gp120. A continuació, un enzim anomenat *transcriptasa inversa* transforma l'ARN víric en ADN proviral. Aquest s'integra a l'ADN cel·lular mitjançant un altre enzim: *la integrasa*. Un cop integrats, els gens vírics s'activen per fer una transcripció en ARN genòmic i missatger, que es tradueix en proteïnes virals. Finalment, aquestes proteïnes són desdoblades per mitjà de l'enzim *proteasa* en noves proteïnes enzimàtiques i estructurals del VIH que s'ensamblen i s'alliberen del CD4 per gemació, produint una nova generació de virions (Alcamí, 1999; Alcamí et al., 2002).

La inhibició d'un o més enzims que permeten el cicle de la replicació viral permetrà enlentir o aturar el procés d'invasió de nous limfòcits. Aquest control però requereix l'acció conjunta de diferents fàrmacs antiretrovirals per tal que sigui realment eficaç. Aquesta va ser l'autèntica revolució en el tractament de la infecció pel VIH a partir de l'any 95: la coadministració dels inhibidors de la transcriptasa inversa amb els de la proteasa que permetia un control de la multiplicació del virus que no era possible amb cap d'aquests fàrmacs de forma aïllada. A més a aquest arsenal terapèutic, a partir de l'any 2003 s'hi afegeix el enfuvirtide, un nou fàrmac pertanyent a una nova família: els inhibidors de la fusió (Lazzarin, Clotet, Cooper, Reynes, Arasteh, Nelson, Katlama, Stellbrink, Delfraissy, Lange, Huson, DeMasi, Wat, Delehanty, Drobnis i Salgo, 2003). A continuació analitzem aquestes famílies amb més detall.

1.5.4 Inhibidors de la transcriptasa inversa: anàlegs i no anàlegs de nucleòsids; anàlegs de nucleòtids.

Van ser els primers fàrmacs antiretrovirals (Fundación Wellcome España, 1997). Inhibeixen la transcriptasa inversa de forma que el material genètic del virus no pot integrar-se en el de la cèl·lula. Es distingeixen tres tipus, depenent del seu mecanisme d'acció per inhibir l'enzim: anàlegs i no anàlegs de nucleòsids i anàlegs de nucleòtids. Del primer grup, el primer comercialitzat va ser la zidovudina o AZT. Van seguir-la la zalcitabina o ddC, la didanosina o

ddI, la lamivudina o 3TC, l'estavudina o d4T i l'abavavir, (González-Lahoz, 2003). Els no anàlegs de nucleòsids han estat desenvolupats posteriorment. Actualment es disposa de dos d'aquests fàrmacs comercialitzats: la nevirapina i l'efavirenz (Martín-Carbonero, Soriano i González-Lahoz, 2003). La seva acció combinada amb els anàlegs de nucleòsids en molts casos és equiparable a la d'aquests darrers amb els inhibidors de la proteasa. Això és especialment interessant perquè, en general, facilita la reducció en el número total de càpsules o comprimits. En aquesta línia de simplificació de la presa, algunes companyies han fet presentacions inclús de dos o tres fàrmacs en un sol comprimit i també cada vegada són més comunes també les presentacions d'una sola dosi diària (Maggiolo, Ripamonti, Gregis, Quinzan, Callegaro, Arici, Ravasio i Suter, 2003; Dando i Wagstaff, 2004; Negrodo, Moltó, Muñoz-Moreno, Pedrol, Ribera, Viciano, Galindo, Miralles, Burger, Rodríguez Fumaz, Puig, Gel, Rodriguez, Videla, Ruiz i Clotet, 2004)

Dins dels inhibidors de la transcriptasa inversa també s'inclouen els anomenats anàlegs de nucleòtids. Actualment el tenofovir és l'únic comercialitzat (Gallant i Deresinski, 2003).

1.5.5 Inhibidors de la proteasa

Existeixen sis fàrmacs d'aquest tipus comercialitzats: el saquinavir, l'indinavir, el ritonavir, nelfinavir, lopinavir i atazanavir. La proteasa ha estat un altre dels enzims als que s'ha dirigit l'atac. Inhibint-la, s'ha aconseguit millor control de la replicació viral que amb els anteriors (Barreiro, Arribas, Soriano, 2003). La màxima inhibició però, s'obté quan es combinen diversos inhibidors, en general un mínim de tres. Tanmateix l'experiència amb aquests fàrmacs i la necessitat de trobar alternatives terapèutiques eficaces per alguns pacients politractats fan que les possibilitats de tractaments siguin molt nombroses i contínuament canviant. Existeixen diversos documents de consens per establir les directrius de tractament que haurien de seguir els clínics que tracten pacients seropositius, materials que es renoven periòdicament –alguns inclús s'editen abans a través de les pàgines d'internet de les institucions promotores que amb paper– (Yeni, Hammer, Hirsch, Saag, Schechter, Carpenter, Fischl, Gatell, Gazzard, Jacobsen, Katzenstein, Montaner, Richman, Schooley,

Thompson, Vella i Volberding, 2004; Pozniak, Gazzard, Anderson, Babiker, Churchill, Collins, Fisher, Johnson, Khoo, Leen, Loveday, Moyle, Nelson, Peter, Phillips, Pillay, Wilkins, Williams, Youle, 2003).

L'aparició de la síndrome de lipodistròfia (Carr, Samaras, Burton, Law, Freund, Chisholm i Cooper, 1998), un efecte secundari atribuït en un principi als inhibidors de la proteasa va ser també un factor que va contribuir a la recerca de noves combinacions que no incloguessin aquests fàrmacs (Ruiz, Bonjoch, Paredes, Johnston, Arnó, Romeu, Balagué, Sirera, Tuldrà, Fumaz i Clotet, 1999). Aquesta síndrome provoca una redistribució dels greixos corporals, alteracions analítiques dels lípids, i canvis en l'aspecte físic de la persona que poden ser molt importants. En general hi ha una pèrdua de massa grassa a extremitats, cara i glutis, mentre que augmenta el tamany d'abdomen i, en el cas de les dones, les mames. Posteriorment però s'ha anat evidenciant que els inhibidors de la proteasa no són possiblement els responsables directes d'aquest procés i que inclús alguns anàlegs tenen una relació molt més directa.

1.5.6 Inhibidors de la fusió

L'any 2003 es va comercialitzar una nova generació d'antiretrovirals que impedeixen la replicació del VIH evitant la seva fusió amb el nucli del limfòcit CD4 (Lazzarin, et al., 2003). L'enfuvirtide ha estat el primer a sortir al mercat. Combinat amb els fàrmacs existents esdevé un potent inhibidor de la replicació del virus, sent especialment útil en aquells casos de limitades opcions de tractament. La seva via d'administració –intramuscular– representa però una dificultat afegida per a la seva adhesió.

1.5.7 Resistències a la medicació: dosis subòptimes i mutacions

Les combinacions d'antiretrovirals va obrir noves esperances en el tractament de la infecció per VIH. Els valors de càrrega viral poden davallar en poc temps fins a nivells no detectables i el número de limfòcits CD4 s'estabilitza o inclús augmenta (Palella et al., 1998)

Aquesta excel·lent situació es veu enterbolida per l'aparició de soques de virus resistents a la medicació (Richmann, 1996; Clotet, Menéndez-Arias, Schapiro, Ruiz, Kuritzkes, Burger, Tural, Brun-Vezinet, Loveday, Boucher, D'Aquila i Richman, 2004). Les resistències apareixen a causa de mutacions en el genoma viral que impedeixen l'acció de la medicació. Tot i que els motius que poden causar la mutació són diversos, un dels més habituals són les dosis subòptimes de medicació durant un determinat període de temps (Hirsch, Conway, D'Aquila, Johnson, Brun-Vezinet, Clotet, Demeter, Hammer, Jacobsen, Kuritzkes, Loveday, Mellors, Vella i Richman, 1999). En aquests períodes en els que no hi ha inhibició de la replicació, el virus genera mutacions. Lògicament, un dels motius més habituals que afavoreixen aquestes dosis subòptimes és la manca d'adhesió al tractament, ja sigui no consumint determinades preses o ingerint menys quantitat de la necessària. Les mutacions a més, poden ser comunes a més d'un fàrmac, de manera que la persona que es fa resistent a un medicament en concret pot perdre també la possibilitat d'utilitzar altres drogues de les quals encara no s'ha beneficiat (Mehta, Moore i Graham, 1997).

2. El problema de l'adhesió terapèutica

2.1 Definició

El terme que millor defineix el fenomen de la presa correcta o incorrecta dels tractaments farmacològics ha estat motiu de polèmica: *adhesió* (adherence) o *compliment* (compliance) terapèutic (Erwin, 1998). Al nostre entendre, els dos termes coincideixen en l'objectiu final que es pretén assolir però expressen diferents mètodes per obtenir-lo. Epstein i Cluss (1982) defineix de forma precisa el que seria l'objectiu darrer: “*la coincidència entre el comportament d'una persona i els consells de salut o prescripcions que ha rebut*”. Tanmateix l'assoliment d'aquest objectiu es pot realitzar de dues maneres bàsicament: implicant de forma activa al pacient en el seu tractament o deixant-lo en una posició passiva. En el primer cas, el professional de la salut implica a l'afectat en la seva teràpia, ja sigui fent-lo participar en l'elecció del tractament, en la confecció dels horaris de presa, ensenyant-li el seu maneig, etc. El que es pretén no és únicament que la persona consumeixi la medicació o segueixi les prescripcions de salut, sinó que les assumeixi com a seves. Aquest procediment pretendria obtenir una *adhesió* de la persona. En el segon cas, quan l'afectat queda en una posició passiva, rep les instruccions o és obligat a seguir-les (com en el cas del tractament observat directament –TOD– en que la persona ha de consumir la medicació davant un professional). En aquest cas, podria assolir-se un bon compliment del tractament però no es garanteix que el pacient el faci seu, és a dir, s'hi *adhereixi*. No hem de considerar però que aquest sistema sigui negatiu en si mateix. De fet, en el tractament contra la tuberculosi el TOD s'ha demostrat com el sistema més eficaç (Bishai, Graham, Harrington, Pope, Hooper, Astemborski, Sheely, Vlahov, Glass, i Chaisson, 1998). Tanmateix, la medicació antiretroviral té unes peculiaritats que fan aquest sistema difícilment aplicable.

La definició que hem comentat, no descriu únicament el consum dels tractaments farmacològics. És una definició àmplia que inclou també el seguiment d'aquelles recomanacions de salut que s'hagin pogut realitzar (exercici físic, dietes alimentàries,...). Tot

i que el respecte d'aquestes altres prescripcions és un element essencial per al manteniment d'una salut global, en aquesta tesi ens centrarem de forma especial en el seguiment de les prescripcions farmacològiques.

2.2 Situació de l'adhesió al tractament farmacològic

El nivell precís d'adhesió als tractaments és difícil de determinar. Meichenbaum i Turk (1991) fan una revisió del problema molt il·lustrativa. Es situa la mitjana d'adhesió als tractaments entre el 30 i el 60%. El problema és generalitzat en totes les patologies: un 43% de les pacients amb quimioteràpia autoadministrada pel càncer de mama no assolien una adhesió satisfactòria (Lebovits, Strain, Schleifer, Tanaka, Bhadwaj i Messe, 1990). Més de la meitat dels pacients amb hemodiàlisi no consumia ni la meitat del seu tractament oral (De la Fuente, 1997). El problema pot començar inclús abans d'obtenir el fàrmac: entre un 2 i un 20% dels pacients als que se'ls prescriu un tractament no arriben a retirar-lo de la farmàcia (González, Orero y Prieto, 1997a).

Quan parlem de medicació profilàctica aquestes xifres encara disminueixen més, situant-se entre el 30 i 35% dels casos. Es calcula també que entre el 20 i el 60% dels pacients deixaran de prendre el tractament abans que se'ls indiqui, entre un 19 i un 74 % no seguirà les instruccions que se'ls dona, i entre un 25 i 60% tindrà errors en l'autoadministració (Meichenbaum et al., 1991).

En general es coincideix a situar la mitjana de compliment dels tractaments a llarg termini sobre el 50% (Eraker, Kirscht, i Becker, 1984; Guillum i Barsky, 1974; Herruzo, 1990; Wright, 1993). Aquest valor sembla disminuir de forma proporcional amb el pas del temps (Meichenbaum et al., 1991).

En el cas del tractament antiretroviral amb teràpies únicament amb inhibidors de la retrotranscriptasa, els índex són similars, situant-se entre un 42 i un 67% (Eldred, Wu, Chaisson, i Moore, 1998; Knobel, Serrano, Hernández, Pavesi i Díez, 1997; Muma, Ross ,

Parcel , i Pollard , 1995; Samet, Libman, Steger, Dhawan, Chen, Shevitz, Dewees-Dunk, Levenson, Kufe i Craven, 1992; Singh, Squier, Sivek, Wagener, Hong Nguyen, i Yu,1996). La incorporació del inhibidors de la proteasa, va augmentar lleugerament aquestes xifres tot i que encara resten lluny dels valors que caldria esperar com a ideals (Heinasmaki, Shi, Creagh, Mathur-Wagh, Marshak, Kanmaz i Mildvan, 1998; Jiménez, Rodríguez, Anton, Soriano i González-Lahoz, 1998; López, Fernández, Pérez i Girón, 1998; Tuldrà, Ferrer, Fumaz, Bayés, Paredes, Burger i Clotet, 1999).

Tanmateix, aquestes dades s'han d'interpretar amb prudència. Les xifres no sempre responen a una mateixa metodologia d'avaluació, alhora que els criteris per definir l'adhesió poden ser diferents. A l'apartat 2.6 analitzarem amb més detall els diversos sistemes d'avaluació i quantificació de l'adhesió.

2.3 Factors que afecten a l'adhesió

S'han citat innumerables factors que poden influir sobre l'adhesió als tractaments farmacològics així com altres que no semblen ser determinants. Tanmateix, aquest problema, com tots aquells relacionats amb el comportament humà, no està determinat únicament per un factor sinó que serà la combinació de diversos el que condicionarà el resultat final. A més, aquests factors poden variar a mesura que passi el temps que la persona està prenent el tractament (Tuldrà, Fumaz i Ferrer, 1999).

Podem agrupar les diferents variables en cinc grans grups. Aquelles relacionades amb la pròpia malaltia que tractem o prevenim, relacionades amb el tractament, amb el pacient, amb la situació social –ja sigui de l'entorn de la persona o del context social general–, i amb la relació que s'estableix entre el pacient i el professional sanitari (Tuldrà, Ferrer i Rodríguez, 1998).

2.3.1 Factors relacionats amb la malaltia

Les diferents patologies tenen característiques que poden determinar de forma decisiva l'adhesió al tractament. Un dels elements més determinants serà la presència de símptomes que interfereixin en la vida de l'afectat. Si aquests es reconeixen fàcilment i resulten desagradables, facilitaran un consum de la medicació.

La gravetat objectiva de la malaltia serà també un factor a considerar. Tanmateix no sembla que patologies amb desenllaç molt greu o fatal determinin una millor adhesió. Vincent (cifr Meichenbaum et al, 1991) descriu una mostra de pacients tractats de glaucoma. Aquests pacients havien de posar-se gotes sota l'amenaça de quedar-se cecs si no ho feien. El 58% no va seguir amb la freqüència adequada la teràpia. Quan estaven propers a quedar-se legalment cecs d'aquell ull, l'adhesió només augmentava un 16%, passant del 42% al 58%. En altres casos, els símptomes de la pròpia malaltia poden limitar el seguiment del tractament. És el cas dels malalts esquizofrènics que tenen una percepció inadequada de la realitat, o el que també es pot observar en el cas de l'anorèxia nerviosa.

La cronificació del procés pot resultar també determinant. Com ja hem comentat, l'adhesió disminueix en la mesura que el procés s'allarga. Si el tractament fa desaparèixer la simptomatologia però el guariment total del procés requereix el seu perllongament més enllà –com en el cas dels antibiòtics– la presa de medicació també es pot veure interrompuda (González, Orero i Prieto, 1997b).

2.3.2 Factors relacionats amb la medicació

Com a premissa general podem dir que quan més complexes siguin les demandes del tractament, més difícil serà l'adhesió (Eldred, Wu, Chaisson i Moore, 1997). Aquesta idea pot complementar-se amb el concepte d'*intrusivitat*. Aquest, indicaria en quina mesura els requeriments de la teràpia interfereixen en la vida quotidiana de la persona i del seu entorn.

Lògicament, règims terapèutics intrusius tindran un pitjor seguiment (Meichenbaum et al, 1991).

Aspectes com el tamany, el gust i el color poden tenir també una incidència important. El nombre de cops al dia que cal prendre el tractament sembla més determinant que el conjunt total de píndoles que es consumeixen (Kruse, Rampmaier, Ullrich, i Weber 1994; Samet et al, 1992). Les condicions de posologia també poden ser determinants: hi ha medicacions que precisen ser consumides juntament o separada del menjar; altres cal que siguin consumides en un lapse de temps determinat, com poden ser els antibiòtics o els antiretrovirals. Tot i que la tendència és que quantes més condicions tingui el tractament més difícil serà la seva adhesió, també pot succeir el contrari. La nostra experiència ens mostra que persones amb un bon compliment de règims complexos, quan passen a un de més senzill tenen més oblitats a causa de la disminució de l'atenció que els requereix el nou tractament.

Els efectes adversos són un element al que generalment s'ha donat molta importància quan es relaciona amb l'adhesió. Sembla però que només quan aquests efectes són realment greus, esdevenen un impediment pel seguiment del tractament (Meichenbaum et al, 1991). En una enquesta realitzada entre portadors del VIH i metges especialitzats, quan es preguntava quina creien que era la principal raó que dificultava el consum del tractament, el percentatge de metges que consideraven que eren els efectes adversos doblava al dels pacients (Gallant i Block, 1998).

La durada del tractament juga també un paper important. Règims terapèutics amb una durada limitada són consumits millor que els de durada indefinida o els crònics. En el cas de tractaments profilàctics amb durades llargues és on es donen pitjors nivells d'adhesió (Meichenbaum et al, 1991).

2.3.3 Factors relacionats amb el pacient

Les variables socio-demogràfiques no semblen ser excessivament determinants: l'adhesió

sembla millorar amb l'edat, amb una certa davallada en ancians (Mehta, Moore i Graham, 1997; Gordillo, del Amo, Soriano i González-Lahoz, 1999; Park, Morrell, Frieske i Kincaid, 1992; Conn, Taylor i Kelley, 1991). Els homes en alguns casos semblen ser menys adherents (Mehta et al., 1997) tot i que en la majoria d'estudis no es troben diferències (Eldred et al, 1997; Kastrissios, Suárez, Katzenstein, Girard, Sheiner i Blaschke, 1998; Samet et al, 1992; Singht et al, 1996). En alguns casos la raça apareix com un factor rellevant. Tanmateix és difícil separar-la de factors socio-econòmics en el context on es realitza la investigació (Bangsberg, Tulsy, Hecht i Moss, 1997; Singh et al., 1996; Mehta et al.,1997). Aquests darrers aspectes sí poden resultar importants: no poder pagar la medicació, el transport a l'hospital, o la presència de necessitats més immediates (menjar, no tenir un lloc per dormir,...)

La presència de patologia psiquiàtrica, problemes psicològics i alteracions emocionals també han estat estudiades. En el cas de la patologies psicòtiques, existeix una coincidència en afirmar que aquesta esdevé en si mateixa un problema per al correcte seguiment dels tractaments. De fet, és recomanable una supervisió per part d'una altra persona del tractament psiquiàtric (Lynn Besch, 1995; Meichenbaum et al., 1991). La depressió pot dificultar també el compliment de règims terapèutics: resultaria una paradoxa que algú que no té motivació per viure seguis a la perfecció un tractament que el que li assegura és precisament la vida (Wilkinson, Allen, Marshall, Walker, Browne i Mann, 1993).

Però no només la psicopatologia pot determinar el consum correcte de la medicació. Alteracions emocionals més subtils, com són estats d'ànim amb presència d'ansietat i de depressió poden ser rellevants (Mehta et al., 1997; Meichenbaum et al., 1991; Muma et al., 1995; Singh et al., 1996).

Un altre aspecte que cal considerar de forma especial són les creences que té el pacient sobre la malaltia o el tractament. En nombroses ocasions, les idees sobre l'origen, la gravetat o el possible curs de la malaltia, difereixen de les del professional de salut. Sovint serà més important la creença que té la persona sobre el seu estat de salut que la situació objectiva de la malaltia (Eraker et al., 1984; Lynn Besch, 1995). Les creences sobre el

tractament determinaran també en gran mesura l'adhesió. Així, en funció d'aquestes conviccions ens podem trobar persones que modifiquin arbitràriament les dosis prescrites. En l'apartat 2.4 sobre aproximacions teòriques, analitzarem de forma més detallada el paper que poden jugar en l'adhesió les diferents creences.

La gènesi d'aquestes cognicions pot ser molt diversa. Experiències prèvies, ja siguin pròpies o vicàries, generalitzacions o inclús supersticions poden contribuir-hi (Harkaway i Madsen, 1989). Donat l'important paper que poden jugar aquestes creences, és important que els professionals les explorin per evitar dissonàncies que finalment resultaran en un incompliment de les prescripcions (Meichenbaum et al., 1991).

2.3.4 Factors relacionats amb la situació social

Al nostre entendre, els aspectes referits a la situació social es poden dividir en dos grups: aquells relacionats amb l'entorn immediat del pacient, que en podríem anomenar “micro”, i uns altres que sobrepassen aquest cercle com poden ser temes culturals o polítiques governamentals, que en podríem anomenar “macro”.

Entre els primers podem considerar l'existència o no de suport per seguir el tractament. En molts casos, com ja hem comentat amb el tema de la patologia psicòtica, l'existència d'una persona que ajudi a l'afectat a seguir la teràpia contribuirà en gran manera a l'adhesió. La relació amb altres afectats o la participació en grups d'ajuda poden ser de gran ajuda ja que, al compartir les mateixes experiències, permeten una identificació que disminueix la sensació d'aïllament. Serà també important la informació que tingui l'entorn sobre la situació. Si la família o les persones amb les que es conviu habitualment coneixen el problema i el tractament, poden col·laborar amb el pacient, recordant-li els moments de consum o motivant-lo (Christensen, Wiebe, Smith i Turner, 1994). D'altra banda, resultarà especialment difícil prendre un tractament a casa si l'entorn no està informat de la situació i cal fer-ho d'amagat.

Els factors macro influeixen en la persona d'una forma més indirecta. Es tracta d'elements que afecten a tot un col·lectiu i poden crear actituds però també condicionar aspectes molt concrets. Com a exemple, podem considerar la informació que ofereixen els mitjans de comunicació (Ambland i Lovell, 1997) o l'actitud social existent cap als afectats d'una determinada malaltia. És evident que enmig d'un àpat de negocis, no és el mateix prendre unes pastilles per la hipertensió arterial que per l'epilèpsia. Les polítiques sanitàries i la corresponent assignació de recursos, així com les recomanacions institucionals sobre l'ús i maneig dels tractaments poden determinar de forma molt específica l'ús de la medicació. És molt diferent que un tractament sigui finançat totalment per la Seguretat Social d'un que no es subvenciona. El preu del tractament o la publicitat també pot esdevenir rellevant: diferents marques comercials del mateix principi actiu poden generar diferents actituds i conductes.

Per últim, tot i que poden existir molts altres factors, hem de considerar les polítiques i dinàmiques de la indústria farmacèutica, sotmesa també als interessos que comporta qualsevol empresa. Així, en alguns casos han existit interrupcions de tractament per falta de subministrament a les farmàcies.

2.3.5 Factors relacionats amb la relació entre el professional de la salut i el pacient

Des de la Grècia clàssica s'ha parlat de la importància de la relació entre el metge i el pacient. Sovint el lligam establert entre ambdós esdevé part essencial de la intervenció terapèutica.

Tanmateix, abans de considerar la relació interpersonal, cal analitzar el context on aquesta es desenvolupa. El problema comença inclús abans de que el pacient arribi a la consulta: si el temps transcorregut entre la sol·licitud de la visita i el dia assignat és llarg, augmenta la probabilitat de que no s'acudeixi a la cita. També la demora entre l'hora de la cita i l'atenció afecta negativament. D'altra banda, s'ha pogut comprovar que el pacient és més adherent quan el metge que li fa la prescripció és sempre el mateix. La unitat de criteris entre els

diferents professionals de la salut que treballen amb aquell pacient és també un element necessari (Meichenbaum et al., 1991).

Pel que fa a l'entrevista, el temps de durada és important. És necessari un temps determinat, adaptat a les necessitats de cada pacient, i no necessàriament és millor una visita més llarga. De fet, és més important la percepció que el pacient té del temps que se l'ha dedicat que el temps real transcorregut durant l'entrevista (Geersten, Gray i Ward, 1973 cifr. Meichenbaum et al, 1991). La informació ha de ser també la necessària, ni més ni menys. Evidentment, la manca d'instruccions impedeix el seguiment correcte del tractament ja que el pacient desconeix com fer-ho. Però un excés d'informació pot ser també contraproductiu ja que augmenta la probabilitat d'oblit. Generalment, es recorda millor el que es diu en primer lloc i el que el pacient considera més important. Per això és útil destacar a l'inici de l'entrevista aquells aspectes que són més essencials, subratllant els punts que calgui no oblidar. El llenguatge ha de ser adaptat al pacient, evitant la terminologia tècnica que pot interferir la comunicació. Per facilitar el record pot proporcionar-se informació escrita o gràfica que permeti resoldre els dubtes que es plantegi el malalt quan arribi a casa.

L'actitud del professional sanitari pot ser decisiva en la implicació del pacient en la seva teràpia. Els elements que poden dificultar la comunicació són nombrosos: actuar de forma excessivament formal, sense demanar l'opinió del pacient, mostrar pressa o desinterès –ja sigui verbalment o amb el llenguatge no verbal–, no tenir en consideració les creences o preocupacions de l'afectat, no donar la informació que sol·licita o espera, no establir un règim clar de tractament, acabar de forma sobtada l'entrevista,... (Bimbela, 1994)

2.4 Aproximacions teòriques

L'abordatge teòric del problema de l'adhesió terapèutica, s'ha realitzat bàsicament des de quatre models: el Model de Creences de Salut (Health Believes Model), la teoria de l'autoeficàcia de Bandura, la teoria de l'aprenentatge social de Rotter i el Model

d'Informació-Motivació-Habilitats conductuals dels germans Fisher (Tuldrà i Wu, 2002).

El Model de Creences de Salut ha estat aplicat específicament a l'adhesió terapèutica (cifr Meichenbaum et al, 1991). En ell, es proposa que els comportaments d'adhesió són determinats per:

- a) creences sobre la susceptibilitat o vulnerabilitat a la malaltia, a les seves conseqüències, o inclús, d'estar-la patint ja.
- b) creença que la malaltia o les seves conseqüències poden tenir un important impacte negatiu sobre la pròpia vida.
- c) creença que seguir determinades instruccions o recomanacions redueix l'amenaça o gravetat de la malaltia.
- d) creença que els beneficis obtinguts pel seguiment de les recomanacions superen el cost o esforç de realitzar-les.

Aquest model ha mostrat una utilitat limitada quan es consideren únicament les variables inicials. El seu poder predictiu millora quan s'afegeixen altres com poden ser la motivació general per la salut, la relació amb el professional sanitari, i l'estructura del règim de medicació, entre d'altres. Eraker, Kirscht i Beckert (1984) proposen una adaptació d'aquest model en el que anomenen "*model de decisions de salut*". Aquests autors, emfatitzen la importància de les decisions que la persona pren sobre la cura de la seva salut. Té en compte les variables incloses en el primer model, així com les preferències personals, l'experiència, coneixements i factors socio-culturals. La novetat del model és el seu dinamisme, ja que incorpora una retroalimentació dels diferents elements, incloent les experiències que comporta l'execució de la pròpia conducta d'adhesió.

La Teoria de l'autoeficàcia proposada per Bandura (1982) incorpora dos conceptes: les *expectatives d'eficàcia* (judicis individuals sobre la pròpia capacitat per realitzar una determinada conducta) i les *expectatives de resultats* (judicis individuals sobre les possibles conseqüències de la conducta referida). Una autoeficàcia elevada seria necessària però no suficient per aconseguir una determinada conducta. Existeixen altres determinants com són

les subhabilitats, la manca d'incentius situacionals, la manca d'equipament o de recursos materials necessaris per realitzar la conducta, així com les restriccions físiques i socials que limiten l'acció. Sembla que la utilitat d'aquest model és superior a l'anterior, especialment quan la demora entre l'emissió del judici d'autoeficàcia i la realització de la conducta és curta (Demarbre, 1994).

Una altra teoria que considera les expectatives com a predictores de la conducta d'adhesió ha estat la Teoria de l'aprenentatge social de Rotter (1966, 1975). Dins d'aquesta, el seu concepte de *locus de control de reforçament* ha estat estudiat de forma especial, sense aportar però una utilitat clara en estudis sobre adhesió (Kaplan, Atkins i Reinsch, 1984; Beck i Lund, 1981). El locus de control és una expectativa generalitzada respecte les característiques personals i/o les accions i els resultats experimentats. És a dir, una expectativa de control extern és una creença en que els resultats tenen poc a veure amb l'esforç personal invertit, mentre que per contra, una expectativa de control intern és la creença que els resultats són contingents a les accions (Lefcourt, 1981).

El model d'Informació-Motivació-Habilitats conductuals (Figura 1) és el més recent dels presentats (Fisher i Fisher, 1992). Pretén ser un model d'intervenció que promou i permet avaluar el canvi conductual en pràctiques de risc per la infecció pel VIH. Considera que el canvi és una funció de la informació que la persona té sobre la infecció, la seva motivació per reduir el risc d'infecció i les seves habilitats per portar-ho a la pràctica. És, segurament, una aproximació teòrica molt pragmàtica que es basa en els tres nivells de resposta humana però la seva senzillesa és el que el fa especialment atractiu en el disseny d'intervencions.

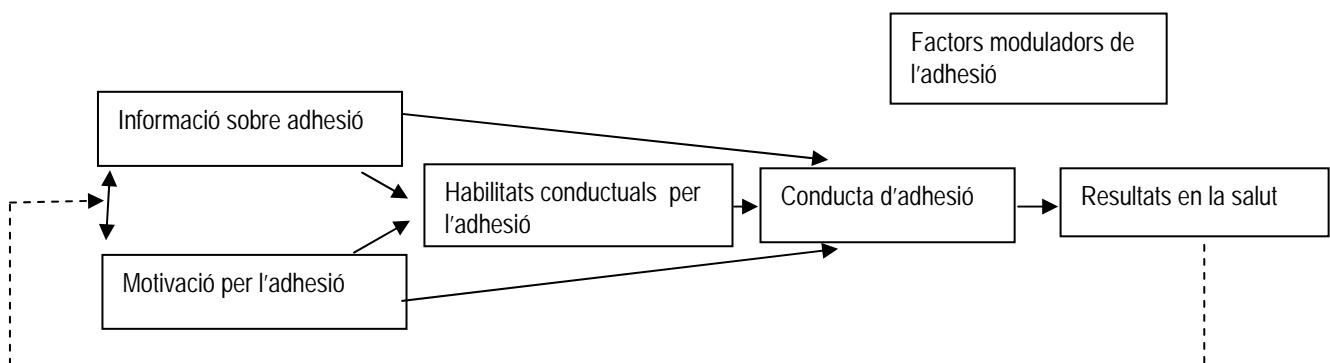


Figura 1. Model de Fisher i Fisher.

2.5 Intervencions per a l'inici, manteniment o millora de l'adhesió

Les intervencions dirigides a millora de l'adhesió terapèutica hauran de considerar necessàriament els diversos factors que ja hem comentat i que, d'una forma o altra, poden afectar el compliment del tractament. Dificilment una intervenció resultarà eficaç si no repercuteix, de forma simultània, en els diversos grups de variables que poden estar intervenint.

Per plantejar la intervenció, un primer element important a considerar és si es tracta d'un tractament agut o crònic. En el primer cas, en tractaments d'una durada limitada, les intervencions poden ser més directives, cercant més el *compliment* que l'*adhesió*. Així, complementàriament a la implicació del propi pacient, poden resultar efectives estratègies més externes a ell com pot ser el control per part d'un familiar, o de forma més institucionalitzada, els tractaments directament observats (TOD). Aquests tipus d'intervencions s'han demostrat com les més eficaces en patologies com la tuberculosi (Bishai et al., 1998), sent recomanades inclús pels CDC americans (American Thoracic Society and Centers for Disease Control, 1994).

En el cas dels tractaments crònics, resulta més efectiva la implicació del propi afectat. En primer lloc caldria que tant el metge com el pacient estiguessin convençuts de la necessitat del tractament i que la persona serà capaç de seguir les prescripcions. En el cas que el pacient no tingui autonomia per assumir aquesta responsabilitat, ha d'existir algú que jugui aquest paper i en el que s'aplicaran les recomanacions que en un principi anirien dirigides a l'afectat. La implicació del pacient en el seu tractament ha de considerar els tres nivells de resposta humana: cognitiu, conductual i emocional.

A nivell cognitiu, cal que la persona disposi de la informació suficient i adequada a les seves necessitats i capacitats. El mínim imprescindible són les instruccions de com prendre aquell tractament. La prescripció ha de detallar:

??

- a) fàrmacs que caldrà consumir
- b) número de dosis diàries, setmanals o mensuals
- c) número de comprimits, càpsules, vials,... per dosi
- d) via d'administració (oral, tòpica, intravenosa,...)
- e) condicions de la presa: amb menjar o sense, coincidint o no amb altres tractaments,...
- f) durada del tractament (o períodes temporals si no hi ha una continuïtat)
- g) què fer en cas de no consumir una presa
- h) efectes adversos més freqüents i maneig dels mateixos

Complementàriament a aquestes instruccions, és positiva una explicació dels motius que fan necessari el tractament i quina és la seva funció. Això influeix sobre les creences del pacient, evitant idees distorsionades o errònies o permetent la reformulació d'aquestes. En el cas dels tractaments antibiòtics per exemple, si la persona únicament es guia per la simptomatologia, probablement deixarà el tractament abans que finalitzi el període indicat, entenent que ja està guarit (González, Orero i Prieto, 1997b). Una explicació addicional sobre l'acció de la medicació, tot i que no assegura la conducta, augmenta les possibilitats de que es finalitzi el cicle recomanat.

Generalment els problemes per seguir els tractaments són deguts a una informació insuficient. Tanmateix, en alguns casos, un excés pot resultar també contraproduent. Com és sabut, a més quantitat d'informació, més dificultats de record. Alhora, cal considerar que el nivell d'atenció disminueix amb la durada de l'entrevista. Per això, és important que el metge no aporti informació innecessària i que comenti la més important al principi de la visita. Com sempre, cal ajustar la quantitat i tipus d'informació al pacient. Alguns autors han senyalat l'existència de persones "cercadores" d'informació i altres "evitadores" (Nimir, Wolcott, Fawzy i Alumbaugh, 1987). La identificació d'aquest perfil pot ajudar al clínic a realitzar una entrevista adequada.

Com ja hem comentat, el llenguatge amb que s'aporta la informació és una de les claus de l'èxit de l'adhesió. L'ús de metàfores pot ser un bon recurs en el cas de nens o persones amb una

educació limitada. És també útil donar informació per escrit, que permeti al pacient recordar les instruccions rebudes en cas de dubtes. Una forma complementària de resoldre aquests dubtes és la facilitació de l'accés al metge o a un professional sanitari especialitzat sigui per telèfon o amb visites no programades.

Un segon nivell de resposta on caldrà intervenir és el conductual (Epstein et al, 1982). La persona ha de tenir les habilitats necessàries per poder seguir el tractament (Luciano i Herruzo, 1992). Moltes vegades aquest no té cap complexitat però en altres cal dissoldre comprimits o cal una determinada quantitat de mil·lilitres que fan recomanable una certa instrucció del pacient. Una anècdota il·lustrativa d'aquest problema és el cas d'alguns pacients que no han iniciat un tractament per no saber obrir un pot de medicació amb tap de seguretat per a infants. El maneig del tractament estaria també en aquest nivell d'habilitats conductuals. Saber com actuar quan per exemple hi ha un oblit, quan no es disposa d'alguns dels elements del règim necessaris,... (Tuldrà, Ferrer i Rodríguez, 1998).

Finalment, un tercer nivell a considerar és l'emocional. Aquest és potser el menys abordat tot i la seva clara importància. Hi ha persones que no es veuen capaces de prendre un tractament, ja sigui per la quantitat o pels efectes adversos potencials. En el cas de persones seropositives al VIH asimptomàtiques sovint no volen prendre medicació perquè és precisament el tractament el que els fa recordar que tenen una malaltia. En molts d'aquests casos, els sentiments de les persones no coincideixen amb les cognicions –ja saben que el tractament és necessari–. Per això resulta poc útil intentar abordar el problema només amb informació.

Un cop exposats al pacient tots els requeriments del tractament, comprovades les habilitats i avaluat el seu estat emocional, caldrà veure si ell mateix es veu capaç de fer-ho, és a dir les seves expectatives d'autoeficàcia. Una forma senzilla de valorar-la és per mitjà d'una escala anàleg-visual (VAS) (Tuldrà et al., 1998a; Tuldrà et al., 1999b), responnent a la pregunta “en quina mesura es veu capaç de consumir la medicació tal i com li he explicat”. Quan la persona no es vegi capaç d'iniciar el tractament amb les condicions que requereix, el metge haurà de valorar el risc-benefici d'un tractament seguit de forma incorrecta. Hi ha medicacions que encara que siguin consumides d'una forma irregular no produeixen conseqüències negatives i s'obté un

cert benefici terapèutic (Meichenbaum et al., 1991). Altres, en canvi, resulten contraindicades si no es segueixen de forma correcta, com és el cas dels tuberculostàtics, o la medicació antiretroviral. En aquests darrers, resultarà més beneficiós retardar l'inici del tractament fins que el pacient estigui convençut de ser capaç de seguir correctament el tractament. Durant aquesta demora, caldria seguir treballant amb el pacient, comentant els aspectes que no queden clars, o bé derivar-lo a un altre professional en el cas que els motius que dificulten l'inici no siguin directament abordables pel metge. Sovint els problemes estan relacionats amb temes socials, que cal que treballi el professional del treball social (persones que viuen al carrer i la seva primera prioritat és trobar el menjar diari,...). El psicòleg pot intervenir proporcionant més informació, treballant aspectes emocionals o psicopatològics, o aplicant diferents tècniques que permetin augmentar les expectatives d'autoeficàcia del pacient. La idea és treballar els tres nivells de resposta, personalitzant la intervenció per afavorir l'èxit.

L'inici del tractament esdevé essencial en qualsevol teràpia a llarg termini. De fet és equivalent al moment d'adquisició d'un hàbit. Cal un esforç especial per automatitzar la conducta però finalment aquesta es realitza sense dificultats. Així, una bona adquisició afavorirà la futura adhesió (Tuldrà, Fumaz i Ferrer, 1999). En aquest inici cal una adaptació del règim terapèutic a la vida quotidiana del pacient, confeccionant un horari que faciliti el seu consum, al relacionar-lo amb activitats quotidianes. Per fer-ho, cal demanar a la persona quina és la seva rutina diària, incloent també els caps de setmana o festes, on aquesta rutina canvia. Sobre aquest horari es situen les preses de medicació amb els seus requeriments d'ingesta amb la col·laboració del pacient, que és qui millor jutjarà la idoneïtat de cada moment. Això farà que el tractament sigui menys intrusiu. Caldrà també explicar a la persona el millor maneig del tractament en els dies en que la rutina es trenca, sigui per vacances, problemes sobtats,... En aquelles persones en que la seva vida quotidiana no segueix un horari regular, pot facilitar-se el record de les preses amb avisadors acústics com pot ser l'alarma d'un rellotge. La premissa en la confecció d'aquest horari seria la simplificació. Generalment és millor consumir la medicació al domicili, evitant les preses fora de casa. Quan això no resulta factible, l'ús de pastillers pot esdevenir molt útil ja que permeten a la persona transportar la seva medicació amb facilitat. Hi ha una gran quantitat de models que s'adapten a moltes necessitats. Alguns inclús disposen de rellotge amb alarmes o d'un dipòsit per transportar aigua.

L'oblit és un del motius més comuns per no consumir els tractaments (Gallant i Block, 1998). La persona ha de recordar dues coses: els moments en que cal prendre el tractament i què ha de prendre cada vegada. La confecció de l'horari que hem comentat és una primera estratègia. Per facilitar el record del moment de les preses és important relacionar-les amb hàbits ja adquirits, com puguin ser els àpats, l'hora de marxar o arribar a casa, l'hora de plegar de la feina,... Determinats els moments del dia en que s'ha de consumir la medicació, calen estímuls discriminatius que ajudin a identificar-los. L'ús de cartells o notes situades en llocs fàcilment visibles poden ser una bona estratègia. Una altra opció és situar la medicació al costat d'objectes que s'usen en determinats moments del dia (la panera en els àpats, la pica del bany,...). L'ús d'alarmes s'ha demostrat útil (Samet et al., 1992) ja que recorden al pacient el moment de prendre la medicació i alhora li aporten la tranquil·litat necessària per no estar contínuament pendent.

Per recordar el contingut del que cal prendre a cada presa poden utilitzar-se esquemes amb diferents pictogrames que representin els medicaments i els moments de consum. Els pastillers amb compartiments permeten l'organització i distribució de la medicació, facilitant així la identificació de les preses consumides o les oblidades. En aquesta línia, la indústria farmacèutica té un important paper pel que fa al sistema d'envasat dels seus productes. Les medicacions envasades en "unidosi" i inclús preparada en *blisters* setmanals o mensuals, tipus anovulatoris orals són una altra estratègia. Hi ha centres que quan els fàrmacs no estan preparats amb aquest sistema, consideren la possibilitat de reenvasat. L'ús de pastillers també contribueix a evitar una de les causes d'oblit i incompliment més freqüent com és no disposar del tractament en el moment de la presa (Gallant i Block, 1998).

L'inici de qualsevol hàbit requereix un esforç especial a l'inici del tractament que precisa més atenció, més memòria i motivació. Per ajudar en aquest procés es pot considerar l'ús de l'autoregistre. L'eficàcia d'aquest mètode és ben coneguda. En l'autoregistre el pacient rep un *feed-back* de la seva conducta, observant els seus avanços que actuen de reforç. Per contra, si existeixen dèficits o errors pot identificar-los fàcilment i ser-ne conscient per tal de modificar-los.

La reducció del nombre de fàrmacs i preses segons les possibilitats dels tractaments és un element bàsic a l'inici de qualsevol teràpia. És preferible que el pacient segueixi un tractament encara que no sigui en les condicions ideals, que pretendre el compliment d'un tractament en les seves condicions exactes de posologia però excessivament complex per ser seguit. Per això és millor suprimir els suplementes vitamínics o tractament profilàctics que no siguin estrictament necessaris (Tural, Romeu, Sirera, Andreu, Conejero, Ruiz, Arnó i Clotet, 1998). Això requereix un diàleg entre el clínic i el pacient, exposant quines són les necessitats terapèutiques i quines les possibilitats de la persona.

El suport de terceres persones, encara que l'afectat estigui suficientment capacitat per fer-se càrrec sol del tractament pot augmentar les garanties que aquest sigui seguit correctament.

En el cas de persones que han de seguir un tractament i tenen una patologia psiquiàtrica de base, haurà d'assegurar-se que tenen un bon control d'aquesta darrera per evitar que interfereixi negativament en l'adhesió (Meichenbaum et al., 1991).

Les tècniques de modificació de conducta han estat també utilitzades per millorar l'adhesió. Als ja comentats autoregistres, Meichenbaum et al. (1991) hi afegeixen l'establiment de fites, el *feed-back* correctiu, contractes conductuals, procediments per enfortir el compromís i sistemes de reforçament (contractes conductuals...). Els resultats han estat desiguals. Epstein i Cluss (1982), fan una excel·lent revisió de l'eficàcia de diverses tècniques conductuals. El *feed-back* dels nivells plasmàtics i el reforçament del consum de medicació són especialment efectius.

Per afavorir el manteniment de l'hàbit de consum de la medicació poden utilitzar-se altres estratègies. La periodicitat de les cites amb el professional sanitari hauria de ser prou freqüent per evitar que el pacient relativitzi la importància de l'adhesió. En especial, és interessant que la primera visita després de l'inici del tractament no es demori excessivament, ja que és un bon moment per analitzar els problemes que hagin pogut existir, ja siguin efectes adversos, horaris,... La resolució d'aquests problemes aviat evitarà la seva instauració o el seu efecte negatiu en l'adhesió del pacient. També és efectiu el reforçament de la conducta adequada del

pacient (Epstein et al., 1982). Aquest reforç es pot realitzar de molt diverses maneres, ja sigui verbalment, o en premis materials (especialment en els cas dels nens). Els resultats analítics són un altre indicador positiu. No s'ha d'oblidar que no sempre és necessària una millora, ja que un manteniment sense empitjorament pot ser també una bona notícia.

Hi ha persones que deixen el seu tractament perquè els crea una sensació de dependència que no poden resistir. Aquesta sensació pot ser reformulada amb tècniques cognitives. Tanmateix, per evitar convertir la medicació en una obsessió també és important intentar automatitzar-la tant com sigui possible. Les tècniques d'aturada de pensament poden resultar d'utilitat per trencar el cercle viciós en que es converteixen aquestes idees. Se sap que un mal estat emocional pot interferir negativament en l'adhesió (Singh et al, 1996). Per aquest motiu, de forma indirecta, podem afavorir el seu manteniment potenciant estratègies que millorin l'estat d'ànim com poden ser l'exercici físic, la relaxació, ...

L'esforç que realitza el pacient per seguir el tractament pot ser un bon predictor de problemes d'adhesió en el futur. Encara que la persona estigui consumint molt correctament el seu tractament en el present, si l'esforç que realitza és elevat poden aparèixer abandonaments en poc temps. La identificació d'aquests pacients pot ser útil per tal de dedicar-los una atenció especial (Tuldrà, Fumaz, Ferrer et al, 1999).

2.6 Metodologia per a la recerca en adhesió

2.6.1 Quantificació del grau d'adhesió

Un dels primers problemes que cal resoldre quan hom es proposa realitzar una recerca en adhesió, és la quantificació de la mateixa. Sovint es treballa amb valors percentuals sense detallar com han estat calculats. Una fórmula senzilla per calcular el percentatge de compliment d'una persona durant un determinat període de temps és:

Percentatge d'adhesió= (Núm pastilles consumides / Núm pastilles prescrites) × 100

Aquesta càlcul es limita però al consum de la quantitat de medicació prescrita, sense tenir en compte les condicions com s'ha realitzat (Piñeiro, Gil, Donis, Orozco, Pastor i Merino, 1997). Però l'eficàcia d'un tractament dependrà també en gran mesura del compliment d'aquestes condicions. El respecte a la posologia ha de considerar els intervals temporals amb que el fàrmac ha de ser consumit, així com les condicions d'ingesta, sigui amb menjar o sense. Altres condicions poden fer referència a la via d'administració, la necessitat de consumir-se conjuntament o separada d'altres fàrmacs, i altres peculiaritats. El compliment de les condicions de presa es podria quantificar amb una fórmula igual a la citada, considerant el nombre de preses que la persona hauria d'haver realitzat en un període de temps i el nombre de vegades que s'han respectat les condicions.

Sovint podem llegir dades presentades en forma de percentatges de pacients que han assolit un determinat nivell d'adhesió. El punt de tall on s'estableix aquest nivell hauria de ser el percentatge de medicació necessària per obtenir un benefici terapèutic. Tanmateix aquest valor no sempre es coneix i aleshores s'opta per un criteri subjectiu. Aquest és el cas dels antiretrovirals. Alguns autors han utilitzat el criteri del 80 % (Samet et al., 1992; Eldred et al., 1998). La introducció dels tractaments HAART han fet aquests valors més exigents, situant-se al voltant del 90%. Tot fa pensar però que aquesta xifra és encara insuficient i caldrà exigir valors superiors al 95% (Haubrich, Little, Currier, Forthal, Kemper, Beall, Johnson, Dube, Hwang i McCutchan, 1999; Paterson, Swindells, Mohr, Brester, Vergis, Squier, Wagener, i Singh, 2000).

La quantificació de l'adhesió estarà íntimament lligada al mètode que s'hagi utilitzat per valorar-la. Hi ha sistemes que permeten una quantificació exacta mentre que altres poden ser utilitzats com un sistema de control però no permeten un càlcul.

2.6.2 Tècniques d'avaluació de l'adhesió

No existeix un mètode definitiu per a mesurar l'adhesió. El mètode ideal hauria de ser quantificable, proporcionant un valor amb exactitud, fàcil d'obtenir, econòmic i, sobretot, fiable. Ara per ara, únicament la combinació de diverses estratègies proporciona tots aquests requeriments. A continuació detallem alguns dels mètodes més utilitzats habitualment .

Referit pel pacient al clínic. el pacient informa al metge de la seva adhesió. Els inconvenients són que generalment la persona acostuma a sobreestimar el compliment i que a més, no pot saber-se amb seguretat si està dient la veritat. Malgrat les seves limitacions, és un mètode que sempre hauria de ser utilitzat, respectant algunes normes que milloren la seva fiabilitat. És preferible preguntar sempre per un període de temps determinat. Quant més recent i curt sigui aquest període, gaudirà de més fiabilitat i tindrà més qualitat. Generalment, la informació dels darrers dies pot fer-se extensiva a la resta. És important també formular preguntes que no culpabilitzin al pacient. Una bona estratègia és fer explícita la intenció d'ajudar i no de controlar quan es fa la pregunta.

Autoregistre de les preses. el pacient ha d'apuntar les pastilles que consumeix, l'hora i aquelles altres dades que es considerin rellevants, en un registre diari. Aquest mètode permet una descripció detallada de com la persona consumeix el tractament en el temps. És força eficaç però té també inconvenients. No tothom està disposat a anotar diàriament el que pren, i hi ha persones que no saben llegir ni escriure. Pel que fa a la seva utilització en recerca, també pot tenir l'inconvenient que el simple fet de ser realitzat millora l'adhesió, com qualsevol altra conducta que sigui sotmesa a autoregistre. Pot ser falsejat.

Recompte de la medicació sobrant. és el mètode més utilitzat en els assaigs clínics de fàrmacs. La persona ha de retornar la medicació sobrant i, a partir de la medicació dispensada, es calcula el consum. És un mètode útil quan hi ha un bon control de la dispensació, ja sigui perquè es realitza en farmàcia hospitalària o es tracta precisament d'un assaig clínic. Requereix però un considerable esforç: cal saber exactament el dia i presa amb la que es va començar el

tractament, assegurar-se que no s'ha consumit més medicació per vòmits per exemple, o que cap altra persona hagi utilitzat la medicació d'aquell pot. També pot ser manipulat pel pacient, amb el propòsit de simular una adhesió correcta (buidant el pot abans d'acudir a la consulta mèdica).

Sistemes electrònics de recompte. coneguts amb el nom de MEMS[®]. Són pots amb un dispositiu electrònic que registra el número de pastilles que s'extreuen, el dia i l'hora en que es fa. Com avantatge té la precisió de la informació que aporta Tanmateix és un sistema considerablement car ja que, a part del seu preu, requereix també un *software* per analitzar la informació registrada en el pot. Són doncs difícilment aplicables fora de la recerca, especialment si el règim terapèutic conté més d'un tipus de fàrmac. No es pot oblidar tampoc que l'extracció de l'envàs no és una garantia del consum.

Anàlisi dels nivells de fàrmac en sang o marcadors bioquímics. És potser el mètode més objectiu per verificar la informació que ens aporta la persona. Si es coneix la corba d'absorció del fàrmac i el temps que ha transcorregut entre el consum i l'extracció podrà determinar-se amb una considerable precisió si la persona ha consumit el fàrmac tal com ens refereix (Hugen, Verweij-Van Wissen, Burger, Wuis, Koopmans i Hekster, 1998). Altres estratègies consideren els metabolits produïts pel fàrmac i que generalment es detecten a l'orina, o bé alteracions en els paràmetres analítics normals. És el cas de l'augment del volum corpuscular mig que produeix el consum de la zidovudina (Muma et al, 1995). L'objectivitat d'aquest mètode es veu limitada per la capacitat d'informar-nos únicament del moment en que es va obtenir la mostra. No permet tampoc una quantificació del consum global. No sempre és factible de ser realitzat, sigui per les possibilitats tècniques o pel cost que pot arribar a representar.

Eficàcia terapèutica del fàrmac. s'infereix l'adhesió en funció de l'evolució clínica del pacient o inclús per l'aparició de determinats efectes adversos. Aporta una informació molt poc detallada i amb una utilitat clarament limitada. Tanmateix té l'avantatge de ser molt fàcil d'obtenir i pot ser força il·lustratiu en el cas de fàrmacs amb àmplia experiència sobre la seva eficàcia i/o efectes adversos. No té sentit en assaigs clínics on precisament es

comprova l'eficàcia d'un determinat fàrmac, ni en el cas de medicacions on l'eficàcia es pot veure limitada per altres factors diferents a una mala adhesió.

Tots aquests mètodes poden complementar-se amb el seguiment de l'adhesió per part d'una tercera persona, diferent al clínic habitual. D'aquesta forma, en una situació de confidencialitat, pot facilitar-se que la persona expressi els problemes que hagi pogut tenir, sense temor a la reacció del professional.

2.7 Adhesió i VIH

Com hem comentat, en els darrers anys, hem pogut assistir a un canvi espectacular en el tractament de la infecció pel VIH. L'ús generalitzat de combinacions de diferents fàrmacs antiretrovirals en forma dels anomenats tractaments HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) ha permès un control de la replicació del virus que ha augmentat la supervivència dels afectats fins extrems no imaginables fa pocs anys (Palella et al., 1998). Però malgrat aquest evident benefici, aquests tractaments tenen alguns dels principals inconvenients que fan difícil l'adhesió. Són tractaments que sovint inclouen un nombre important de càpsules o comprimits, així com diverses preses diàries (tot i que actualment existeixen règims terapèutics molt simplificats, a mesura que la persona va canviant de tractament, aquest tendeix a ser cada vegada més complex). A més, poden provocar efectes secundaris amb una considerable freqüència. Això cal contextualitzar-ho en el tipus de pacients que reben aquestes teràpies –generalment joves– i que inicien els HAART en un període assintomàtic de la infecció. Passaran de no tenir cap mena de molèstia a haver de seguir un règim terapèutic força intrusiu i que els produeix efectes adversos. Lògicament, l'adaptació a la medicació no serà fàcil. Resulta també complicat consumir en públic un tractament contra una malaltia socialment estigmatitzada. A més, pel moment, la durada de la teràpia és indefinida, amb les conseqüents possibilitats que apareguin problemes a llarg termini.

Tanmateix, les implicacions d'una adhesió insuficient als fàrmacs antiretrovirals són greus:

??

la primera, el fracàs terapèutic, secundari a l'aparició de soques de virus mutant resistents a la medicació (Wainberg i Friedland, 1999). En segon lloc s'afegirà la dificultat de trobar noves combinacions farmacològiques eficaces davant aquestes resistències (Hirsch et al., 1998). Cal considerar també el problema de salut pública que pot representar que aquestes soques resistents es transmetin a altres persones, hipotecant d'entrada el futur del seu tractament, en una situació similar a la que s'observa en el tractament de la tuberculosi (Senak, 1997).

Així, el consum de la medicació antiretroviral es converteix en una opció de "tot o res". La figura 2 il·lustra un model teòric de la relació que podria haver entre el percentatge d'adhesió i l'aparició de mutacions. Si la persona no consumeix res, encara que òbviamment no obté cap benefici terapèutic, no genera mutacions en el genoma viral. Si es consumeix el 100% de la medicació és esperable que el VIH no es faci resistent a cap fàrmac. El pitjor dels casos seria el consum mig ja que la pressió contra el VIH seria insuficient per controlar la replicació però en canvi es facilitaria l'aparició de mutacions específiques contra aquella medicació.

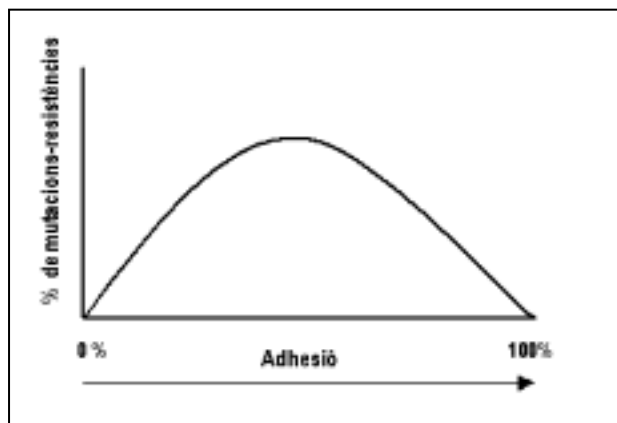


Figura 2 Corba teòrica de mutacions i resistències en funció de l'adhesió

Els nous tractaments antiretrovirals reformulen les velles preguntes que ens fèiem sobre l'adhesió: Com mesurar-la? Quanta és necessària? Quins factors la determinen? Què fer per millorar-la? Mentre que alguns d'aquests interrogants romanen sense resoldre's, altres comencen a tenir respostes. És el cas del nivell d'adhesió necessari per obtenir el màxim benefici terapèutic. En un estudi realitzat per Paterson et al. (2000) el 81% dels pacients amb una adhesió superior al 95% assolien nivells de càrrega viral no detectables. Entre els que consumien entre el 90 i el 95% de les dosis, el percentatge disminuïa fins el 64%,

abaixant-se fins el 50% en aquells que complien entre el 80 i 90% de la prescripció.

Pel que fa a les variables més rellevants en l'adhesió als tractaments HAART, s'han senyalat l'edat (Gordillo et al., 1999; Mehta et al., 1997), la història de consum de drogues per via intravenosa (Gordillo et al., 1999; Samet et al., 1992) i la depressió (Singh et al., 1996). Malgrat tot, encara haurem d'esperar nous estudis per poder definir clarament un perfil del pacient amb més dificultats de compliment.

No tenim constància de l'existència d'estudis en que s'avaluin estratègies per millorar o garantir l'adhesió als antiretrovirals a llarg termini. S'han presentat intervencions a nivell de la farmàcia hospitalària en períodes de fins a sis mesos amb una eficàcia significativa en la millora de l'adhesió (Knobel, Carmona, Grau, Saballs, Gimeno i López, 1998). Tanmateix el percentatge de pacients que superen el 90% de consum de les preses arriba només fins el 77%, valor que ens ha d'esperonar a seguir treballant en aquesta línia. Altres estudis han valorat l'aplicació d'estratègies des dels centres de dispensació de metadona, amb resultats modestos fins el moment (Sorensen, Mascovich, Wall, dePhilippis, Batki i Chesney, 1998). Rigsby, Rosen, Beauvais, Cramer, Rainey, O'Malley, Dieckhaus, i Rounsaville (2000) van realitzar una intervenció en la que s'associaven avisos a les preses de medicació i s'utilitzaven pots amb un dispositiu electrònic que registrava l'obertura. Posteriorment els pacients rebien un *feed-back* a través de la informació recollida al pot sobre la seva adhesió. Un altre grup afegia un reforç econòmic si la informació del pot confirmava la seva adhesió. Únicament van obtenir millor resultats en el grup amb reforçament econòmic i, a més, només mentre aquest va estar present.

La correcta avaluació del compliment terapèutic dels pacients al seu règim antiretroviral és també un aspecte pendent d'abordatge. Una referència adequada sobre l'adhesió dels pacients ajudaria els metges a conèixer les dificultats que té la gent amb el seu tractament (Meichenbaum i Turk, 1991). En aquest sentit, sembla de màxima importància poder establir si un règim de HAART no és prou efectiu o bé no s'ha pres adequadament. En determinats casos, el fet de conèixer el grau d'adhesió també pot ser determinant per decidir si s'intensifica el HAART, per definir noves prescripcions o bé per prendre decisions com ara ajornar o

interrompre el tractament (Tuldrà, Fumaz, Ferrer, Paredes, Romeu, Ruiz, Bayés i Clotet, 2001).

Per desgràcia, encara no s'ha trobat un mètode ideal per avaluar l'adhesió al tractament antiretroviral (Paterson, Potoski i Capitano, 2002). En aquests moments, les estratègies més emprades per determinar-la són el recompte de pastilles, els nivells plasmàtics de fàrmac, el control electrònic (eDEM™, MEMS™), els càlculs del metge i la informació aportada pel mateix pacient (Kruse, Koch-Gwinner, Nikolaus, Oster, Schlierf, i Weber, 1992; Tuldrà, Fumaz, Ferrer, Bayés, Arnó, Balagué, Bonjoch, Jou, Negredo, Paredes, Ruiz, Romeu, Sirera, Tural, Burger i Clotet, 2000). Com ja s'ha analitzat amb anterioritat, totes elles tenen avantatges i inconvenients (Meichenbaum et al, 1991), tot i que el mètode més viable i menys car és probablement el de les pròpies referències del pacient. Tanmateix, el grau de fiabilitat queda limitat per la mena de preguntes i el context en el qual s'utilitza (Paterson et al, 2002). Tot i que s'han proposat alguns qüestionaris per sistematitzar les preguntes de l'entrevistador sobre adhesió (Morisky, Green, Levine, 1986; Wall, Sorensen, Batki, Delucchi, London i Chesney, 1995; Knobel, Alonso, Casado, Collazos, González, Ruiz,, Kindelan, Carmona, Juega, Ocampo i el GEEMA Study Group, 2002; Duong, Piroth, Grappin, Forte, Peytavin, Buisson, Chavanet i Portier, 2001; Ickovics, Cameron, Zackin, Bassett, Chesney, Johnson, Kuritzkes, i l'Adult AIDS Clinical Trials Group 370 Protocol Team, 2002; Godin, Gagne, Naccache, 2003), deixant de banda la seva utilitat clínica, aquestes propostes (excepte Godin et al, 2003) no permeten una valoració quantitativa del consum de pastilles en un determinat període de temps comparable als resultats que ofereixen altres mètodes com el control electrònic o la dispensació farmacèutica. Qualitativament, alguns d'aquests mètodes ofereixen informació sobre el respecte de les condicions d'ús del medicament i els motius de la manca d'adhesió, però no en permeten una quantificació exacta (Godin et al (2003) no valora la posologia). En alguns estudis s'ha avaluat l'adhesió referida pel mateix pacient de manera quantitativa, però les preguntes utilitzades són bastant diferents entre elles. En altres estudis es pregunta als pacients sobre la medicació consumida (Gordillo et al., 1999; Eldred et al, 1997) durant els set dies anteriors i en altres sobre les pastilles no consumides en les darreres quatre setmanes (Tuldrà et al., 2000). Una altra possibilitat és que el pacient faci una estimació del percentatge de medicació consumida durant el mes anterior entre diferents intervals

(Haubrich et al., 1999).

Com a conclusió d'aquesta part teòrica, podem dir que la falta d'adhesió als tractaments no és res especialment nou sinó que és un dels principals problemes que des de sempre ha tingut la medicina. L'aparició de noves estratègies terapèutiques contra el VIH no ha fet altra cosa que posar-lo de relleu de forma més evident. En aquest cas, la situació és especialment dramàtica perquè estem davant un tractament capaç de controlar la pitjor epidèmia al món dels darrers temps i el seu consum inadequat pot conduir a una extinció de les alternatives terapèutiques i conseqüentment, a la mort. Així, com en altres ocasions, la medicina precisa aportacions des de les ciències del comportament que donin resposta a un problema bàsicament conductual. Aquest ha estat el propòsit del treball que hi ha darrera d'aquesta tesi doctoral.

Tot i que la situació des de que vam començar a treballar-hi ha millorat –nous tractaments, noves presentacions dels fàrmacs amb menys unitats i posologies més senzilles, etc.–, estem molt lluny de poder donar-nos per satisfets. Són encara molt pocs els hospitals que han implantat una intervenció de suport a l'adhesió de forma sistemàtica. El poc temps del que es disposa no s'utilitza de forma optimitzada, identificant els pacients amb més dificultats i concentrant els esforços en ells. A més, la cronificació del tractament està fent emergir nous problemes per seguir correctament les prescripcions als que haurem de donar una resposta específica, diferent a la dels primers moments.

Per acabar, no volem deixar de recordar que si el problema de l'adhesió és especialment important a occident, com ho serà als països en vies de desenvolupament o al tercer món. Encara que demà les companyies farmacèutiques regalessin els medicaments a tot el planeta, el correcte consum d'aquests esdevindria la clau pel control de l'epidèmia. Per tant, és indubtable que el problema és molt més gran del que la nostra perspectiva benestant pot copsar i les necessitats per poder-hi fer front, enormes.

PART EMPÍRICA

A continuació es presenten tres estudis corresponents a la part empírica d'aquesta tesi. Com ja s'ha comentat a la introducció, aquesta recerca es situava en un escenari eminentment pragmàtic. Calia donar resposta al problema que havia generat en l'adhesió la generalització de les teràpies altament eficaces contra la infecció pel VIH. Per donar resposta ens vam proposar tres objectius generals:

1. Avaluar quina era l'adhesió als tractaments antiretrovirals en el context de la pràctica clínica real i quines eren les variables que més s'hi relacionaven.
2. Definir una intervenció que assegurés una adhesió suficient per garantir l'eficàcia dels tractaments
3. Dissenyar un instrument que ens permetés avaluar l'adhesió de forma ràpida i quantitativa, en el context clínic i d'investigació i que fos comparable amb altres sistemes d'avaluació.

El primer és un petit estudi pilot, que pretenia respondre ràpidament a la primera de les preguntes que ens fèiem quan començàvem a treballar en adhesió als tractaments antiretrovirals: *Quins nivells d'adhesió tenen els nostres pacients i quins factors estan relacionats amb aquesta?* Com veurem, els nivells d'adhesió que vam detectar eren força considerables en la majoria dels casos, tot i que es podien identificar clarament pacients on calia realitzar una intervenció per tal de millorar-la. Les principals variables relacionades amb l'adhesió que s'hi van identificar eren la percepció d'autoeficàcia i l'esforç subjectiu per seguir el tractament. Això va determinar el tipus d'intervenció que es va dissenyar. Aquesta primera aproximació empírica es va publicar a *Archives of Internal Medicine* el juny de 1999, una revista amb un factor d'impacte de 6,74 (Tuldrà et al, 1999).

La segona pregunta era la més urgent en el context on es desenvolupava la recerca: *com podem intervenir per millorar l'adhesió?* Basant-nos, com hem dit, en les principals variables relacionades amb l'adhesió trobades a l'estudi pilot, vam desenvolupar una intervenció dirigida a millorar la percepció d'autoeficàcia i a reduir l'esforç que representava seguir el

tractament. La intervenció va demostrar la seva eficàcia a llarg termini, mostrant-nos com és d'important no concentrar els esforços només a l'inici dels tractaments. Els principals resultats es van publicar a *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, amb un factor d'impacte de 3,68 el novembre del 2000 (Tuldrà et al, 2000). Com en el cas del primer estudi, l'autor d'aquesta tesi va ser el primer signant i líder de l'estudi.

Finalment vam voler respondre a una darrera qüestió pràctica: *com avaluar l'adhesió a la pràctica clínica?* Segurament hagués estat més lògic definir abans l'instrument que la intervenció. Tanmateix la realitat que vivíem no ens ho va permetre ja que era més urgent intervenir encara que els instruments d'avaluació no fossin els ideals (per això la intervenció va incloure diferents mètodes d'avaluació). En el projecte de validació del qüestionari es van implicar onze hospitals de l'estat espanyol i va rebre el suport d'un projecte de la Fundación para la investigación y la prevención del SIDA en España (FIPSE). El resultat va ser el qüestionari SERAD que permet una ràpida avaluació i es comparable a altres mètodes utilitzats generalment per avaluar l'adhesió als tractaments. Aquesta part constitueix el nucli inèdit d'aquesta tesi.

ESTUDI 1

Situació de l'adhesió al tractament antiretroviral i variables relacionades

3. Estudi 1. Situació de l'adhesió terapèutica al tractament antiretroviral i variables relacionades

3.1 Objectius

En aquesta primera recerca pilot es van proposar els següents objectius:

- a) Conèixer els nivells d'adhesió al tractament antiretroviral dels pacients visitats a un hospital de dia de VIH d'un hospital de referència.
- b) Descriure les variables relacionades amb l'adhesió al HAART.

3.2 Mètode

3.2.1 Subjectes

Es va recollir informació de 100 pacients visitats a les consultes externes de l'hospital de dia de VIH de l'Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol" de Badalona, un hospital de tercer nivell que dona servei a l'àrea nord de Barcelona i Maresme, tot i que rep pacients d'arreu de l'estat espanyol. Seixanta cinc pacients (65%) eren homes. La seva mitjana d'edat era de 35 anys (DE=10). La via de transmissió havia estat el contacte heterosexual en el 31% dels casos, 27% per relacions sexuals entre homes, un 24% per compartir xeringues i un 1% per transfusió d'hemoderivats.

3.2.2 Instruments

Els pacients van ser avaluats en una entrevista estructurada en la que l'adhesió era valorada a través del nombre de càpsules o comprimits que el pacient referia no haver consumit el darrer mes. A partir d'aquí es calculava el percentatge d'adhesió dividint el nombre de medicació consumida (càpsules o comprimits prescrits – no consumits) pel nombre de medicació prescrita i multiplicant per 100 el resultat.

Per a l'avaluació de les creences sobre el propi estat de salut es va utilitzar una escala tipus Likert de 10 punts, que valorava des del “pitjor estat possible” fins “excel·lent”.

Les expectatives d'autoeficàcia per seguir el tractament es van avaluar amb una escala de cinc opcions que oscil·laven entre “Gens capaç” fins “Absolutament capaç”.

Per avaluar l'estat emocional dels pacients es va utilitzar la versió “A” reduïda del qüestionari Profile of Mood States (POMS) adaptada al castellà per Fuentes, García-Merita, Meliá i Balaguer (1994). Aquest qüestionari aporta una puntuació total i cinc subescales: “depressió”, “vigor”, “còlera”, “tensió” i “fatiga”.

També es va avaluar l'esforç que li representava al pacient seguir correctament el tractament (en una escala anàleg-visual –VAS– de 100 mm amb els extrems “gens” i “moltíssim”)

L'establiment de nivells de fàrmac en plasma es va realitzar als laboratoris de farmacologia clínica de la Universitat de Nijmegen (Holanda) amb la tècnica *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) descrita per Huguen et al. (1998).

Els valors d'ARN del VIH-1 a plasma es van realitzar dins la rutina analítica del laboratori de l'hospital amb la tècnica Amplicor-Roche, amb un nivell de detecció de 400 còpies/mL. També es van determinar a l'hospital els recomptes de limfòcits CD4+.

3.2.3 Procediment

Durant el mes d'abril de 1998, vam realitzar un estudi pilot, transversal, en el que un psicòleg format en la infecció pel VIH avaluava el primer pacient que es visitava cada hora a l'Hospital de dia de VIH, de dilluns a dijous.

Després de sol·licitar el seu consentiment informat, els pacients eren entrevistats abans de la visita amb el metge. La durada de l'entrevista era d'uns cinc minuts. Dotze pacients van

rebutjar ser entrevistats.

Per tal d'avaluar la veracitat de la informació sobre el consum del tractament, es van realitzar a l'atzar 25 determinacions de nivells plasmàtics d'inhibidors de la proteasa amb la tècnica descrita a l'apartat anterior.

Anàlisi estadística

L'adhesió es van dicotomitjar en dos nivells: $\geq 95\%$ versus $< 95\%$. El punt de tall del 95% es va escollir segons el que ha estat descrit com el nivell més adequat d'adhesió per obtenir el màxim benefici dels HAART (Haubrich et al., 1999; Paterson et al., 2000). Es va utilitzar una prova de χ -quadrat per establir la relació entre les variables avaluades i l'adhesió. Les variables significatives a l'anàlisi multivariant es van incloure en un model de regressió lineal on la adhesió era la variable dependent.

3.3 Resultats

Els pacients havien estat rebent tractament antiretroviral una mitjana de 44 setmanes (DE=33) i el 37% estaven prenent el seu primer tractament contra la infecció pel VIH.

La mitjana de limfòcits CD4 era de 423 cèl·lules/ml (DE=245) i la mediana de càrrega viral va ser de 1.400 (rang 20-1.935.227).

La mitjana d'adhesió era del 89% (DE=26) i el 77% dels pacients tenia una adhesió superior al 95%. Les variables que van mostrar una relació significativa amb l'adhesió, tal com es mostra a la taula 1, van ser: la via d'infecció, l'estat emocional, l'esforç per prendre el tractament i la capacitat percebuda per prendre el tractament correctament.

Variable	% de pacients amb ≥95% adhesió	significació*
Sexe		
Home	77%	
Dona	77%	
Edat		
>35 anys	75%	
≤35 anys	78%	
Via d'infecció		0.018
Heterosexual	87%	
Homosexual	78%	
Ús drogues via parenteral	54%	
Temps amb el tractament actual (setmanes)		
>44	79%	
≤44	69%	
Creença del seu estat respecte VIH (escala 10 punts)		
≥7	80%	
<7	73%	
Suport per prendre tractament		
Sí	81%	
No	73%	
Núm de dosis/dia		
Dos	73%	
Tres	81%	
Situació emocional (qüestionari POMS)		0.005
Millor	89%	
Pitjor	66%	
Esforç subjectiu per prendre tractament (escala 100 punts)		0.0002
Més esforç (>36)	60%	
Menys esforç (≤36)	91%	
Capacitat percebuda per prendre adequadament el tractament (autoeficàcia) (escala 5 punts)		0.01
<4	55%	
≥4	83%	

* valors pel test de Chi-quadrat

Taula 1: Característiques dels pacients amb adhesió ≥95%

Un cop introduïdes aquestes variables a l'anàlisi de regressió lineal, el millor model explicava el 47% de la variança i considerava dues variables: la capacitat percebuda per seguir correctament el tractament i l'esforç subjectiu

Els nivells plasmàtics dels inhibidors de proteasa van coincidir amb el que referien els pacients en un 88% dels casos.

3.4 Discussió

Tot i que en aquest primer estudi es constata que l'adhesió als tractaments antiretrovirals no era la idònia, en molts casos aquesta sí era suficient. La identificació dels pacients amb uns nivells d'adhesió insuficients pot ser doncs una estratègia per optimitzar els recursos existents i dirigir les intervencions precisament als pacients que més les necessiten.

Els resultats obtinguts a l'anàlisi multivariant ajudaven a aquest plantejament. ***D'acord a aquests, sembla recomanable que a cada visita amb el pacients se'ls preguntí sobre la capacitat percebuda per seguir el tractament. Si el nivell és baix, se'ns estarà indicant la necessitat de treballar més acuradament sobre els motius i les formes de solució. De la mateixa manera, si l'esforç per seguir el tractament és massa elevat, també s'està identificant l'existència de possibles limitadors de l'adhesió.*** Un baix estat emocional o la història d'ús de drogues per via parenteral podrien alertar de forma genèrica sobre possibles problemes relacionats amb l'adhesió, complementant les dues preguntes assenyalades.

En conclusió, el nostre primer estudi ens permetia concloure que ***existien pacients amb necessitat de suport per tal de tenir una adhesió adequada, però que no tots tenien aquesta necessitat.*** L'autoeficàcia i l'índex d'esforç eren dos preguntes ràpides que podien permetre identificar-los a la pràctica clínica i avaluar l'eficàcia de la intervenció. Aquest va ser l'objectiu del segon treball empíric, prospectiu i aleatoritzat.

ESTUDI 2

Intervenció per a la millora de l'adhesió

4. Estudi 2. Intervenció per a la millora de l'adhesió

4.1 Objectius

En aquesta recerca es van proposar els següents objectius:

- a) Comprovar l'eficàcia d'una intervenció psicoeducativa per assegurar el manteniment de l'adhesió als tractaments antiretrovirals altament actius (HAART) durant un període de 48 setmanes.
- b) Observar la relació entre la intervenció i l'assoliment de nivells d'ARN VIH-1 plasmàtic no detectables.
- c) Observar la relació entre l'adhesió i l'assoliment de nivells de càrrega viral del VIH-1 no detectables.
- d) Descriure les variables relacionades amb l'adhesió al HAART a llarg termini.

4.2 Mètode

4.2.1 Subjectes

Es van estudiar 116 pacients visitats a la Unitat VIH de l'Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol". Aquests pacients iniciaven el seu primer o segon HAART, independentment d'altres tractaments antiretrovirals previs. La selecció de la mostra va ser realitzada escollint el primer pacient del dia al que se li prescrivia el tractament, entre juliol del 97 i febrer del 98. La mitjana

d'edat va ser de 39 anys. El 75% dels pacients eren homes. Pel que fa a la via d'infecció del VIH, el 38% eren persones amb història d'ús de drogues per via parenteral, un altre 38% eren homes que mantenien relacions sexuals amb altres homes, mentre que en un 21% havia estat a través de relacions heterosexuals. El 3% restant eren persones hemofíliques que havien rebut transfusions d'hemoderivats o altres que desconeixien la via d'infecció. No van haver persones que es neguessin a participar en un principi a l'estudi.

4.2.2 Instruments

L'avaluació de variables es va realitzar a través d'una entrevista semiestructurada en la que el pacient aportava la majoria de la informació requerida. Per a l'avaluació de les creences sobre el propi estat de salut es va utilitzar una escala tipus Likert de 10 punts, que valorava des del "pitjor estat possible" fins "excel·lent". Les creences sobre l'eficàcia del tractament es valoraven en una escala de set opcions graduals que incloïen les següents opcions: "crec que eliminarà del tot el VIH", "crec que es capaç d'aturar el progrés de la malaltia i fer-la crònica", "crec que de moment pot aturar la malaltia però no es sap quan de temps", "crec que es capaç de fer més lent el progrés de la malaltia", "crec que té pocs efectes", "No espero gaire d'ella", "no tinc prou informació per opinar"

Les expectatives d'autoeficàcia per seguir el tractament es van avaluar amb una escala de cinc opcions que oscil·laven entre "Gens capaç" fins "Absolutament capaç".

Per avaluar l'estat emocional dels pacients es va utilitzar la versió "A" reduïda del qüestionari Profile of Mood States (POMS) adaptada al castellà per Fuentes, García-Merita, Melià i Balaguer (1994). Aquest qüestionari aporta una puntuació total i cinc subescales: "depressió", "vigor", "còlera", "tensió" i "fatiga". Es va valorar també l'ansietat dels pacients amb la versió castellana del qüestionari STAI (State-Trait Anxiety Inventory) de Spielberg (1970).

La satisfacció amb la relació establerta amb el clínic s'establí amb una escala de cinc punts (de "gens satisfet" fins a "molt satisfet"). La satisfacció amb la informació rebuda es va valorar

dicotòmicament: “suficient” o “insuficient”.

També es va avaluar l'esforç que li representava al pacient seguir correctament el tractament (en una escala anàleg-visual –VAS– de 100 mm amb els extrems “gens” i “moltíssim”)

L'adhesió referida pels pacients es va avaluar segons el nombre de càpsules o comprimits que el pacient referia no haver consumit durant el mes anterior. A través d'aquesta informació es calculava el percentatge d'adhesió dividint el nombre de medicació consumida (càpsules o comprimits prescrits – no consumits) pel nombre de medicació prescrita i multiplicant per 100 el resultat.

L'establiment de nivells de fàrmac en plasma es va realitzar als laboratoris de farmacologia clínica de la Universitat de Nijmegen (Holanda) amb la tècnica *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) descrita per Huguen et al. (1998).

Els valors d'ARN VIH-1 plasmàtic es van realitzar dins la rutina analítica del laboratori de l'hospital amb la tècnica Amplicor-Roche, amb un nivell de detecció de 400 còpies/mL. També es van determinar a l'hospital els recomptes de limfòcits CD4+.

4.2.3 Procediment

Es va realitzar un estudi empíric, prospectiu, amb dos grups aleatoritzats, un com a grup d'intervenció i l'altre com a control.

Els pacients d'ambdós grups van ser entrevistats per a la recollida de variables a les setmanes de seguiment 0, 4, 24 i 48, considerant la setmana 0 el dia de la visita amb el metge en que es prescrivia el nou tractament. Després d'aquesta visita s'aleatoritzava al pacient i es realitzava la visita amb el psicòleg. Aquest informava dels objectius i procediment de l'estudi i obtenia el seu consentiment informat. Els pacients del grup experimental abans de ser avaluats, rebien la intervenció psicoeducativa que es detalla més endavant, addicionalment al seguiment habitual

??

que rebien els pacients del grup control.

Variables avaluades

En la primera visita es recollien les següents variables:

- a) *relacionades amb la malaltia*: data de diagnòstic VIH+, valor de recompte de limfòcits CD4+ i nivells plasmàtics de ARN-VIH-1, estadi CDC, i infeccions oportunistes prèvies.
- b) *relacionades amb la medicació*: medicaments antiretrovirals prescrits, número de pastilles i preses diàries, altres medicacions i medicació antiretroviral prèvia.
- c) *relacionades amb el pacient i el suport social*: edat, gènere, via d'infecció, anys d'escolarització, creences sobre l'estat de salut (avaluades en una escala del 0 –pitjor estat– al 10 –excel·lent estat–), creences sobre l'eficàcia de la medicació (escala amb 7 opcions), creença d'autoeficàcia per a seguir correctament el tractament (escala de 5 punts), i existència de suport social en la presa de medicació. L'estat emocional es va avaluar amb l'escala reduïda del POMS (Profile of Mood State scale) ja utilitzada en altres estudis d'adhesió als antiretrovirals. L'ansietat es va avaluar amb l'escala STAI (State-trait Anxiety Inventory).
- d) *relacionades amb la relació metge-pacient*: valoració en una escala de 5 punts de la relació amb el metge, i satisfacció de la informació rebuda.

Les setmanes 4, 24 i 48 s'avaluaven les variables citades així com l'adhesió referida pels pacients. Es van considerar complidors aquells que referien un consum superior al 95% de la prescripció. També s'avaluava l'esforç que li representava al pacient seguir el tractament.

Com a mesura de control de l'adhesió referida pel pacient es van obtenir mostres de plasma del 40% dels participants per tal de determinar la presència de nivells dels fàrmacs inhibidors de la proteasa. L'obtenció d'aquestes mostres es realitzava separant una part del plasma obtingut en les analítiques habituals de manera que el pacient no pogués conèixer amb antelació la intenció de l'extracció. En el moment de l'extracció es preguntava al pacient el temps transcorregut des del darrer consum del fàrmac que es pretenia determinar. Les mostres es conservaven congelades a –80°C fins el moment del seu enviament al laboratori. Es van establir dos nivells de presència de l'inhibidor de la proteasa en sang: nivell I quan era superior a 0.01mg/L i nivell II quan era inferior a aquest valor, considerant que els pacients eren adherents en el nivell I.

Intervenció psicoeducativa

La intervenció psicoeducativa es va realitzar a partir d'alguns elements de la Teoria de l'Autoeficàcia de Bandura (1982). La intenció bàsica era millorar les habilitats i la informació dels pacients per tal de millorar les seves expectatives d'autoeficàcia.

El grup control va rebre el seguiment habitual dels pacients visitats a la Unitat i complementàriament l'entrevista amb el psicòleg per a l'avaluació de les variables després de cada una de les visites mèdiques.

El grup experimental addicionalment a aquest seguiment, rebia una explicació complementària sobre les raons que justificaven la necessitat d'iniciar el tractament i la importància d'una correcta adhesió per evitar mutacions en el virus que el fessin resistent a la medicació. Es resolien els dubtes que es poguessin tenir sobre aquests temes i a continuació es passava a fer un repàs de les condicions de consum de cada un dels fàrmacs prescrits: número de pastilles per presa, intervals horaris entre elles, condicions d'ingesta i interaccions. Amb aquesta informació es confeccionava un horari de consum dels fàrmacs, personalitzat segons la rutina diària que explicava el pacient, intentant fer coincidir les preses amb hàbits ja establerts, especialment àpats. Tanmateix aquesta coincidència es feia en funció de les preferències de la persona. Es realitzava també un horari adaptat als dies de festa o als que la rutina diària es trencava. S'ensenyava als pacients a saber com actuar davant de situacions que podien donar-se amb una certa facilitat: com reaccionar si s'oblidaven una presa, si es retardava, davant de determinats efectes adversos, etc. Finalment es proporcionava un número de telèfon per posar-se en contacte amb la unitat del VIH per si apareixien més dubtes o consultes abans de la següent visita. A les visites de seguiment, l'adhesió correcta es reforçava verbalment i es resolien aquells problemes que els pacients tenien. Algunes de les estratègies més freqüents per resoldre aquests problemes van ser: dissenyar un nou horari de presa de medicació, més adaptat a les necessitats observades, potenciació de l'adquisició d'hàbits de consum de la medicació, intentant al màxim l'automatització de les preses, o l'aportació d'algunes estratègies pel maneig dels

efectes adversos lleus.

Anàlisi estadística

Els valors d'adhesió es van dicotomitjar en dos nivells: $\geq 95\%$ versus $< 95\%$. El punt de tall del 95% es va escollir subjectivament segons el que ha estat descrit com el nivell més adequat d'adhesió per obtenir el màxim benefici dels HAART (Haubrich et al., 1999; Paterson et al., 2000). Es va utilitzar una prova exacta de Fisher per establir la relació entre el percentatge de pacients als dos grups d'estudi amb una adhesió superior al 95% i amb un nivell de càrrega viral inferior a les 400 còpies/mL. Les variables contínues es van dicotomitjar per tal de calcular els Odds Ratio (ORs) i els intervals de confiança del 95% (ICs) amb una regressió logística simple, on la adhesió era la variable dependent.

Les variables que van mostrar una relació significativa a l'anàlisi univariant es van incloure en un model de regressió logística multivariant utilitzant la tècnica *stepwise*. Amb aquest mètode també es van calcular els ORs i els ICs del 95%. Les variables que finalment presentem són aquelles del model final que van mostrar significació.

4.3 Resultats

Finalment, van ser inclosos a l'estudi 116 pacients VIH-1+. Les característiques a la visita basal es resumeixen a la Taula 2. No hi havia diferències significatives entre els dos grups en cap d'aquestes característiques. La mitjana de recompte de limfòcits CD4+ era de 355 cèl/mL. Més de la meitat dels pacients havien rebut tractaments antiretrovirals prèviament a la participació en aquest estudi.

La majoria dels règims de tractament (68%) eren administrats dos cops al dia (BID). Tanmateix la mitjana de preses de medicació per dia augmentava fins a tres cops (TID) quan incloïem altres tractaments no antiretrovirals. La mitjana de càpsules i comprimits per dia era de 15.

L'inhibidor de proteases més habitual va ser indinavir (37%), encara que el 19% va rebre

simultàniament dos fàrmacs d'aquesta família (ritonavir+saquinavir; indinavir+saquinavir o nelfinavir+saquinavir). El 14% dels pacients va prendre nevirapina, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleòsid que començava a utilitzar-se en aquella època.

Taula 2. Característiques sociodemogràfiques i clíniques dels subjectes a l'inici de l'estudi^a

	Total	Grup experimental (N=55)	Grup control (N=61)	Valor p
Mitjana d'edat	39±8	39±10	38±7	ns
Gènere N (%)				
Homes	88 (75)	40 (73)	48 (79)	ns
Dones	28 (25)	15 (27)	13 (21)	
Via d'infecció N (%)				
Rels sexuals entre homes	44 (38)	23 (41.8)	21 (34.4)	
Ús de drogues per via parenteral	44 (38)	18 (32.7)	26 (42.6)	ns
Rels heterosexuales	24 (21)	12 (21.8)	12 (19.7)	
Altres	4 (3)	2 (3.7)	2 (3.3)	
Mitjana d'anys d'estudis	10±3	10±4	10±3	ns
Tractament antiretroviral previ N (%)	78 (67)	38 (69)	40 (65)	ns
Mediana de setmanes amb tractaments previs (rang)	36 (1-265)	38 (1-265)	34 (1-85)	ns
Tipus de règim HAART N (%)				
BID	79 (68)	40 (72)	39 (64)	ns
TID	37 (32)	15 (28)	22 (36)	
Mitjana del núm. total de pastilles/dia	15 ±4	15±4	15±4	ns
Mitjana del núm. total de dosis/dia	3±2	4±2	3±1	ns
Mediana de càrrega viral (rang)	10.404 (20-530.000)	7.700 (20-480.000)	16.000 (20-530.000)	ns
Mitjana de limfòcits CD4+	355±202	351±169	357±229	ns
Mitjana d'anys des del diagnòstic VIH+	6±4	6±4	7±4	ns
Inhibidors de proteases utilitzats N (%)				
Ritonavir	19 (16.4)	7 (12.7)	12 (19.7)	ns
Nelfinavir	25 (21.6)	10 (18.2)	15 (24.6)	ns
Saquinavir	6 (5.2)	3 (5.5)	3 (4.9)	ns
Indinavir	43 (37.1)	21 (38.2)	22 (36.1)	ns
Ritonavir+saquinavir	16 (13)	11 (20)	5 (8.2)	ns
Indinavir+saquinavir	2 (1.7)	0	2 (3.3)	ns
Ritonavir+nelfinavir	5 (4.3)	3 (5.5)	2 (3.3)	ns
Pacients amb nevirapina N (%)	16 (14)	6 (11)	10 (16)	ns

^a Percentatges per categoria

Pel que fa a les variables personals, no es van trobar diferències significatives en l'estat

??

emocional (POMS), o l'ansietat (STAI) entre el grup experimental i el grup control. Les expectatives d'autoeficàcia no van mostrar diferències significatives tampoc entre ambdós grups.

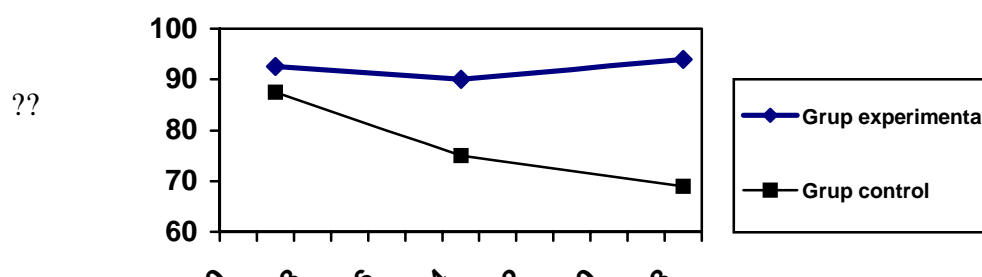
En el conjunt de l'estudi, un 11% dels pacients va interrompre l'estudi a causa de la toxicitat del règim (6 pacients al grup experimental i 7 al control). Quatre pacients van abandonar el tractament (2 a cada grup). Tres pacients en cada grup van interrompre el seu seguiment mèdic a la Unitat i 16 pacients (8 en cada grup) no van completar el seguiment de les 48 setmanes de l'estudi. No hi ha diferències entre grups pel que fa a subjectes que no van finalitzar l'estudi.

Evolució de l'adhesió

La mitjana d'adhesió (\pm desviació estàndard) a les setmanes 4, 24 i 48 va ser respectivament 97 ± 10 , 95 ± 11 i 95 ± 13 . En els mateixos períodes el 72 (90%), 52 (82%), i 57 (81%) dels pacients van mostrar una adhesió igual o superior al 95%.

Pel que fa als dos grups d'estudi, a la setmana 4, 37 pacients (92,5%) al grup experimental i 35 (87,5%) del control van mostrar un nivell d'adhesió superior al 95% ($p=ns$). El percentatge de pacients amb adhesió superior al 95% va disminuir progressivament al grup control mentre que va tendir a mantenir-se al grup amb intervenció (figura 3, taula 3). A la setmana 24, les diferències entre grups van augmentar fins a 28 pacients (90%) en el grup experimental davant 24 en el grup control (75%) que superaven el 95% de les prescripcions ($p=ns$). Finalment, a la setmana 48, les diferències augmentaven fins arribar a ser significatives estadísticament. Trenta-dos pacient del grup experimental (94%) mantingueren una adhesió superior al 95% davant de 25 (69%) en el grup control ($p=0.008$).

Figura 3. Percentatge de pacients amb adhesió $\geq 95\%$ en les diferents setmanes de seguiment.



Adhesió i nivells de ARN VIH-1

La comparació de les diferències entre el percentatge de pacients amb nivells d'ARN VIH-1 menors a 400 còpies/mL entre els dos grups (Taula 3) van mostrar diferències significatives només a la setmana 48, amb un 89% de pacients al grup experimental davant de només un 66% dels controls que obtenien nivells de càrrega viral no detectable ($p=0.026$).

Quan es va estudiar la relació entre càrrega viral i adhesió, independentment del grup d'estudi, va poder observar-se que 25 pacients (61%) amb una adhesió major al 95% davant un sol dels pacients (33%) amb adhesió menor al 95% tenien nivells de càrrega viral no detectable a la setmana 4 ($p=ns$). A la setmana 24, aquest percentatge va augmentar fins 30 pacients adherents (75%) davant 4 no adherents (50%) amb càrrega viral <400 còpies/mL ($p=ns$). La major diferència es va observar a la setmana 48, amb 47 pacients adherents (85%) davant 5 (45%) de no adherents ($p=0.008$).

Il·lustrativament, podem veure com a la setmana 48, la mitjana d'adhesió dels pacients amb càrrega viral <400 còpies/mL era de $98\pm 4\%$. Els pacients amb càrrega viral detectable tenien una mitjana d'adhesió del $91\pm 13\%$ ($p=0.048$). En les visites prèvies aquestes diferències no eren significatives: a la setmana 24 la mitjana d'adhesió dels pacients amb <400 còpies/mL era de 98 ± 6 davant un $90\pm 20\%$ en aquells que tenien la càrrega viral per sobre dels límits de detecció. A la setmana 4, les mitjanes van ser respectivament 98 ± 6 davant el 97 ± 9 .

Taula 3. Comparació de l'adhesió i de nivells no detectables de càrrega viral entre el grup experimental i el control.

??

	Pacients amb adhesió $\geq 95\%$ <i>N</i> (%)			Pacients amb HIV-RNA ≤ 400 còpies <i>N</i> (%)		
	Grup experimental	Grup control	valor p	Grup experimental	Grup control	Valor p
Setmana 4	37 (92.5)	35 (87.5)	ns	12 (48)	15 (75)	Ns
Setmana 24	28 (90)	24 (75)	ns	22 (79)	17 (65)	Ns
Setmana 48	32 (94)	25 (69)	0.008	32 (89)	25 (66)	0.026

Adhesió referida davant nivells plasmàtics dels inhibidors de la proteasa

A la finalització de l'estudi, es van analitzar les mostres obtingudes de 44 pacients per tal de determinar la presència de nivells de fàrmacs inhibidors de la proteasa. D'acord amb l'estratificació de nivells establerta, van trobar-se nivells no detectables de fàrmac en 3 casos (7%). Aquests resultats mostren una coincidència en el 93% dels casos entre la informació referida pel pacient i les determinacions plasmàtiques de nivell de fàrmac amb la tècnica HPLC.

Variables relacionades amb l'adhesió

L'anàlisi univariant, va indicar la relació entre les variables estudiades i l'adhesió a la setmana 48. Les variables que van mostrar una relació significativa van ser les següents: haver rebut la intervenció psicoeducativa (OR=7.03; $p=0.01$), expectatives d'autoeficàcia per prendre correctament el tractament (OR=7.3; $p=0.03$ a la setmana 24 i OR=21; $p=0.01$ a la setmana 48), l'índex d'esforç per prendre la medicació (OR=8.9; $p=0.01$ a la setmana 48) i l'edat ≥ 35 anys (OR=6.16; $p=0.01$). (Taula 4).

Tot i no ser significatives, altres variables mostraven una certa relació amb l'adhesió a la setmana 48: l'estat emocional mesurat amb el qüestionari POMS ($p=0.095$ a la setmana 48), menors nivells d'ansietat (qüestionari STAI) ($p=0.066$ a la setmana 48) i existència suport social per prendre el tractament ($p=0.09$).

Taula 4. Anàlisi univariant de les variables associades a una bona adhesió ($\geq 95\%$) a la setmana 48.

Variable	OR	IC 95 %	Valor p
Autoeficàcia >3 (set. 24)	7.3	1.2-45.0	0.03
Autoeficàcia >3 (set. 48)	21	1.8-236	0.01
Índex d'esforç <25 (set. 48)	8.9	1.55-51.9	0.01
Edat ≥ 35	0.16	0.04-0.65	0.01
Grup amb intervenció	0.14	0.03-0.72	0.01
Càrrega viral (set. 24)	7.5	1.26-44	0.03
Càrrega viral (set. 48)	7.04	1.7-28.70	0.006
Adhesió $\geq 95\%$ (set. 4)	12.25	1-151	0.05
Adhesió $\geq 95\%$ (set. 24)	39.99	3.5-449.99	0.02

A la taula 5 es mostren les variables significatives seleccionades al model d'anàlisi multivariant. La intervenció psicoeducativa mostra una relació independent amb una adhesió elevada. L'autoeficàcia, l'esforç per seguir el tractament i la intervenció són els únics factors que predirien una bona adhesió al tractament.

Taula 5. Variables associades de forma independent amb bona adhesió ($\geq 95\%$) a la setmana 48, analitzat amb un model de regressió logística (mètode stepwise).

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Autoeficàcia >3 (set. 48)	13.76	1.0-188.12	0.04
Índex d'esforç <25 (set. 48)	5.38	1.14-25.39	0.03
Grup amb intervenció	6.58	1.09-39.48	0.03

4.4 Discussió

Durant aquests darrers anys alguns autors han destacat la importància de mantenir uns alts nivells d'adhesió per obtenir el màxim benefici dels HAART. Tot i la constatació d'aquesta

necessitat, encara no es coneixen estratègies que de forma clara ajudin mantenir el compliment de les prescripcions d'antiretrovirals a llarg termini (Altice i Friedland, 1998; ; Erwin, 1998; Kelly, Otto-Salaj, Sikkema, Pinkerton i Bloom, 1998; Lerner, Gulick i Neveloff, 1998; Macilwain, 1997; Mehta et al., 1997; Senak, 1997; Williams i Friedland, 1997; Zuger, 1997). Habitualment, els estudis sobre adhesió als HAART són talls transversals o estan realitzats de forma retrospectiva (Broers, Morabia i Hirschel, 1994; Eldred et al., 1998; Gordillo et al., 1999; Kastrissios, Suárez, Hammer, Katzenstein i Blaschke, 1998; Knobel, Carmona, Grau, Pedro-Botet, i Díez, 1998; ; López et al., 1998; Muma et al., 1995; Samet et al., 1992; Singh et al., 1996; Vanhove et al. 1996). Tanmateix, no tenim notícia de cap estudi que analitzi l'eficàcia d'una intervenció específica per millorar l'adhesió als antiretrovirals en un període llarg de temps –com a mínim un any–. La recerca que aquí presentem mostra –amb un seguiment prospectiu– com amb una intervenció psico-educativa és possible mantenir una bona adhesió, que alhora repercutirà en una millor evolució del control de la infecció pel virus d'immunodeficiència humana.

Les dades obtingudes coincideixen amb altres estudis que demostren la relació entre els nivells d'adhesió i la supressió de la replicació viral. Després d'un any de seguiment, el 85% dels pacients que consumien més del 95% de la medicació prescrita assolien nivells de càrrega viral indetectable. Entre els pacients que tenien una adhesió menor al 95%, només el 45% arribava a aquest objectiu de control de la infecció. Paterson et al. (2000) descriu unes dades molt similars en el seu col·lectiu de pacients americans, amb un 81% de pacients avirèmics quan el compliment superava el 95%. Haubrich et al. (1999), tot i obtenir unes dades en la mateixa direcció, només observen un 47% de pacients amb càrrega viral indetectable, entre els que compleixen el 100% del tractament, davant del 0% dels que tenen una adhesió menor al 80%. Aquestes diferències poden ser explicables pels diferents mètodes d'avaluació utilitzats, pel període de seguiment i pel fet que els pacients de Haubrich eren pretractats mentre que els de Paterson eren *naïve* a la medicació. Tanmateix, davant aquests estudis no és agosarat afirmar que la modificació experimental de l'adhesió pot ser una estratègia per obtenir millor eficàcia virològica dels tractaments antiretrovirals.

De fet, el nostre treball mostra que el percentatge de pacients que arriben a una càrrega viral ≤ 400 còpies/mL a la setmana 48, és significativament més gran en el grup experimental que en el control (89% versus 66% respectivament). Això mostra la importància d'aplicar estratègies per millorar l'adhesió en el seguiment clínic habitual dels pacients VIH+ per tal d'aconseguir els millors beneficis de la teràpia que reben. Fins el moment, pocs estudis han analitzat l'eficàcia d'intervencions per millorar l'adhesió als HAART (Knobel et al., 1998; Sorensen et al., 1998; Wall et al., 1995). Sorensen va avaluar l'eficàcia de dues intervencions per millorar l'adhesió a la zidovudina en usuaris de drogues per via intravenosa que participaven en un programa de manteniment amb metadona. Un d'ells consistia en proporcionar la medicació antiretroviral en el mateix centre de dispensació de metadona. Hi havia una millora en l'adhesió mentre es continuava el programa però aquesta disminuïa quan el pacient finalitzava el seguiment. La segona tècnica consistia en un seguiment més individualitzat. Encara que els resultats que presentava eren preliminars, s'observaven uns millors resultats pel que fa a manteniment de l'adhesió en els pacients que rebien la intervenció. Aquest tipus d'intervenció és més similar a la realitzada per nosaltres i sembla que els resultats obtinguts apunten en la mateixa direcció. Altres estratègies com la teràpia directament observada (TOD) han demostrat la seva eficàcia en altres patologies com la tuberculosi (Bishai, et al. 1998) però són de difícil adaptació en règims terapèutics com són els HAART que no tenen un període de durada definit i, a més, inclouen nombroses dosis per dia (Mitty, Mckenzie, Stenzel, Flanigan i Carpenter, 1999)

Curiosament, en el nostre estudi, l'eficàcia de la intervenció en la millora de l'adhesió no queda clarament demostrada fins passat un any des de l'inici de l'estudi. Encara que no s'observen diferències estadísticament significatives entre els dos grups durant els primers sis mesos, els nivells d'adhesió en ambdós són especialment elevats comparats amb altres resultats observats en altres estudis fets amb pacients amb HAART (Tuldrà et al, 1999b). Aquest fenomen podria explicar-se per un efecte indirecte del seguiment realitzat amb els pacients inclosos en l'estudi, encara que fos en el grup control. Però el que també s'observa en el nostre estudi és que els elevats nivells d'adhesió dels primers mesos de teràpia disminueixen si no es realitza la intervenció i el seguiment. Al grup control, el percentatge de pacients que consumeix més del 95% del tractament al cap d'un any és considerablement menor que a l'experimental (69% vs

94%). Tanmateix, el percentatge observat al grup control no és particularment baix. El que resulta interessant és l'elevat valor del grup experimental. De fet, els resultats del grup control a la setmana 48 són similars als que s'observen en altres estudis en que els pacients no han estat sotmesos a cap tipus d'intervenció (Haubrich et al. 1999). ***Aquesta observació ens ha d'alertar de la necessitat de no confiar en bons compliments a l'inici dels tractaments. El que caldria és que quan s'observen aquests bons nivells a l'inici, es realitzés alguna mena de suport específic per assegurar el manteniment, d'una forma similar a la realitzada en la nostra experiència.***

Al nostre entendre, el consum dels tractaments hauria de convertir-se en un hàbit. Això implicaria un primer moment en el que s'adquireixen els comportaments però també una sèrie de reforçaments posteriors que asseguressin el seu manteniment. Per a l'adquisició d'aquest hàbit els pacients han de saber *per què* i *com* han de prendre la seva medicació. Alhora també necessitaran una sèrie d'habilitats per prendre el tractament adequadament. Finalment, també la situació emocional de la persona sembla tenir un paper rellevant per afavorir la conducta desitjada. Reeixir en aconseguir una alta adhesió als tractament a curt termini és un primer pas. Però el que realment serà important en el tractament antiretroviral serà mantenir uns alts nivells d'adhesió de forma indefinida.

Per tal de monitoritzar l'adhesió en el temps, sembla que pot ser útil el control de les variables més relacionades amb el consum correcte del tractament. El nostre estudi identifica algunes d'elles. A la setmana 24, dues variables ens permeten identificar aquells pacients que tindran més dificultats en l'adhesió sis mesos després. Són l'esforç realitzat per prendre el tractament i les expectatives d'autoeficàcia. Aquestes variables ja han demostrat la seva utilitat en estudis anteriors (Tuldrà et al, 1999b). Quan el pacient necessita fer un esforç especial per seguir el seu tractament és més probable que tingui problemes en el futur per continuar correctament la teràpia. Per tant, la identificació de pacients que estan realitzant un esforç elevat per seguir el seu tractament, ha de servir com a indicador de la necessitat d'un suport addicional o, en cas que ja s'estigui realitzant, una intensificació d'aquesta intervenció. De forma similar, davant un pacient amb unes expectatives d'autoeficàcia baixes, caldrà prendre la mateixa actitud. És cert

que aquestes percepcions d'esforç o autoeficàcia estan influïdes per múltiples motius. Tanmateix, molts d'aquests motius poden ser abordats en una intervenció del professional de la salut, modificant-se així la percepció d'esforç o d'autoeficàcia.

A part d'aquestes variables que tenen una relació amb l'adhesió des de la setmana 24, també s'ha identificat una altra que mostraria la seva rellevància des del mateix inici de la teràpia. Es tracta de l'edat dels pacients. Aquells amb més de 35 anys semblen ser millor adherents al tractament. Això confirma una tendència ja observada en altres estudis, en la que també les persones més joves tenen més dificultats per seguir les seves teràpies (Gordillo et al., 1999).

Alguns autors destaquen l'estat emocional com una variable especialment rellevant pel que fa a l'adhesió. En el nostre estudi, l'estat emocional avaluat amb els qüestionaris STAI i POMS no sembla jugar un rol determinant en l'evolució de l'adhesió, encara que sí podrien ser d'utilitat per acabar de definir el perfil dels pacients amb problemes de compliment. Un mal estat emocional, per exemple, podria modificar la percepció que els pacients tenen de l'esforç per seguir el tractament o de les seves expectatives d'autoeficàcia. És sabut que el llindar de tolerància al dolor o malestar disminueix quan l'estat emocional empitjora (Milani, Lavie i Cassidy, 1996). De la mateixa manera, els pacients amb pitjor estat emocional podrien tenir més dificultats per tolerar els efectes adversos o molèsties del tractament, així com, podria disminuir la confiança en ells mateixos per enfrontar-se a determinades tasques.

L'anàlisi multivariant mostra la rellevància de les expectatives d'autoeficàcia. En aquest sentit els nostres resultats corroborarien un dels aspectes de la teoria de Bandura. Aquest model proposa que una conducta determinada està condicionada bàsicament per dos factors: les expectatives d'eficàcia i les expectatives de resultat (veure part teòrica). Aquesta segona variable però no mostra una relació significativa en el nostre estudi. En canvi, l'esforç per seguir el tractament correctament –un concepte que inclouen altres teories com el Model de Creences de Salut (Lynn Besch, 1995)– sí aporta una millora predictiva a l'autoeficàcia.

Seria esperable que la intervenció educativa actués modificant alguna de les variables anteriors. Tanmateix l'anàlisi multivariant mostra la seva capacitat predictiva independent d'elles. A més,

no hi ha diferències en autoeficàcia ni índex d'esforç en funció del grup d'estudi. Per tant, encara que el benefici de la intervenció psicoeducativa realitzada sembla clar, els mecanismes pels quals aquesta funciona són més difícils de determinar. Al nostre entendre, l'efecte de la intervenció actua sobre una miscel·lània de variables interrelacionades, algunes d'elles no controlades per nosaltres. En psicologia i també en medicina ens trobem sovint amb aquest problema: alguna tècnica funciona però no podem determinar per què (Marks, 1987). La determinació dels mecanismes que expliquen l'eficàcia de la intervenció queda doncs pendent, malgrat la seva importància per poder fer encara més eficaç i simple –si s'escau– l'estratègia validada en aquesta recerca. Serà necessari realitzar nous estudis amb major nombre de pacients i de variables controlades per poder definir millor com funciona la intervenció. Malgrat això, el disseny prospectiu i l'aleatorització realitzada permet demostrar l'eficàcia d'aquesta intervenció. Potser el número de subjectes perduts és també un dels obstacles que no permeten trobar diferències entre els dos grups en les variables estudiades. Tanmateix, la distribució equilibrada d'aquests subjectes perduts permet descartar la possibilitat d'un biaix en la selecció o en el seguiment.

El sistema de mesurar l'adhesió és una de les qüestions metodològiques que es volia treballar en el nostre estudi. Per això es comparava el compliment referit pels pacients amb la presència de fàrmac en plasma. ***La coincidència de les dues mesures en el 93% dels casos estudiats sembla un bon senyal. Els resultats obtinguts en supressió de la replicació viral també sembla donar suport a la sinceritat dels pacients, ja que s'observa una estreta relació entre bona adhesió referida i càrrega viral indetectable.*** Sabem que l'autoinforme és una estratègia susceptible de ser modificada i tendeix a la sobreestimació (Heinasmaki et al., 1998; Paterson et al., 2000). Però malgrat aquestes limitacions, els nostres resultats semblen demostrar la utilitat, si més no clínica, d'aquest mètode d'avaluació (Haubrich et al., 1999). ***Probablement, la imprecisió que ha demostrat aquest sistema en altres estudis, pot ser explicada en part per com són formulades les preguntes al pacient i en quin context es realitza la interacció entre el pacient i el professional de la salut.*** Malgrat tot, altres estratègies més objectives com poden ser la determinació de nivells plasmàtics o bé l'ús de sistemes electrònics com pot ser els MEMS[®] són de difícil aplicació a la pràctica clínica habitual tant pels seus requeriments tècnics com pel seu elevat cost. Evidentment són sistemes

que hem de tenir presents quan ens plantegem la recerca en adhesió (Babiker, Jerrom i McInerney, 1994, Hugon et al., 1999; Lynn-Besch, 1995; Bernard, Peytavin, Vuagnat, de Truchis i Perronne, 1998). El següent treball empíric intenta aportar informació respecte aquest darrer aspecte. Es compara un instrument que avalua l'adhesió referida amb els MEMS[®], els nivells plasmàtics i la medicació retornada a la farmàcia hospitalària (aquest darrer, el mètode més comunament utilitzat als assaigs clínics amb antiretrovirals).

ESTUDI 3

Aplicabilitat, fiabilitat i utilitat d'un qüestionari per avaluar l'adhesió al tractament antiretroviral referida pel pacient. Estudi SERAD.

***Aquest estudi ha estat finançat amb la subvenció 2155/00 de la FIPSE (Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España, una institució privada del Ministeri de Sanitat i Consum espanyol i Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol Mayer Squibb, GlaxoSmithKline i Roche).*

5. Estudi 3. Aplicabilitat, fiabilitat i utilitat d'un qüestionari per avaluar l'adhesió al tractament antiretroviral referida pel pacient. Estudi SERAD.

5.1 Objectius

En aquest darrer estudi es pretén:

- a) Dissenyar un sistema estandarditzat per avaluar l'adhesió al tractament referida pel pacient que permeti comparar dades entre centres o diferents estudis.
- b) Crear un qüestionari fiable i útil, que sigui aplicable tant en l'entorn clínic (facilitant informació perquè els professionals de la salut puguin intervenir de manera eficaç en l'adhesió) com en el context dels estudis farmacològics (oferint informació quantitativa).

Per demostrar-ne la fiabilitat, s'han comparat les dades obtingudes a partir del qüestionari amb les de tres altres sistemes d'avaluació de l'adhesió: el recompte de pastilles, el control electrònic i els nivells plasmàtics de fàrmac.

5.2 Mètode

Es van planificar dos estudis comparatius prospectius d'observació. Per detectar possibles problemes del qüestionari, primer es va dur a terme un estudi pilot en un sol centre. Un cop analitzats els resultats es va iniciar un estudi multicèntric.

5.2.1 Subjectes

Els subjectes van ser seleccionats entre els pacients VIH+ visitats a les consultes externes dels hospitals, des de l'agost fins al setembre de 2000 en l'estudi pilot i des del juny de 2001 fins a l'abril de 2002 en el cas de l'estudi multicèntric. En el segon estudi van participar onze hospitals espanyols. Els criteris d'inclusió van ser pacients de 18 anys o més amb un diagnòstic confirmat de VIH i tractats amb una combinació HAART. Es considerà un règim HAART

quan aquest tenia un mínim de tres antiretrovirals. Els criteris d'exclusió incloïen els pacients incapaços d'entendre i seguir les instruccions de l'estudi.

5.2.2 Instruments

Per avaluar l'adhesió dels pacients es van utilitzar quatre sistemes: el qüestionari SERAD (veure annexos), el recompte de medicació sobrant, els nivells plasmàtics de fàrmac i els pots amb dispositiu electrònic de control d'obertura (eDEM™).

Qüestionari SERAD. Aquest qüestionari consisteix en un sol full amb una taula de catorze columnes en la qual els investigadors han de registrar les dades indicades pel pacient (disponible als annexos i a www.fl sida.org/serad). L'entrevistador té una guia de preguntes per poder preguntar als pacients, d'una manera estàndard, sobre: a) l'horari habitual de consum de la medicació i dels menjars; b) les dosis no consumides de cada medicament en la darrera setmana i el darrer mes i per quins motius; c) el nombre de vegades en què no es van respectar les condicions de consum de cada medicament i per quins motius durant la darrera setmana i darrer mes. Els motius de no adhesió estan codificats en 13 possibilitats, seleccionades a partir dels motius més habituals adduïts pels pacients en la pràctica clínica habitual. El qüestionari permet calcular diferents resultats: el percentatge d'adhesió durant la darrera setmana/el darrer mes, el percentatge de motius de no adhesió durant la darrera setmana/el darrer mes; el percentatge de vegades que no es van complir les condicions de consum durant la darrera setmana/el darrer mes; i el percentatge de motius per no prendre la medicació. També es supervisa si l'horari habitual de medicació és l'adequat.

Recompte de la medicació sobrant. En els assaigs clínics, el recompte de pastilles a la farmàcia és el sistema més usual per controlar l'adhesió al tractament. En aquest cas, es va registrar la medicació subministrada en la visita inicial i els pacients van rebre instruccions de retornar la medicació que els sobrés en la visita següent. Es va assumir que els pacients havien consumit la medicació no retornada. A partir d'aquestes dades, es va calcular un percentatge d'adhesió per a cada medicament en les darreres 4 setmanes fent servir la fórmula següent: (unitats de medicació consumides/ unitats de medicació prescrites) \times 100.

Pots amb dispositiu electrònic de control d'obertura. Es va fer servir també un dispositiu de control electrònic d'obertura dels pots de medicació al fàrmac (eDEM™, AARDEX Ltd., Zug, Suïssa, www.aardex.ch.). Aquest sistema consisteix en un flascó estàndard de plàstic amb una tapa roscada i un tap on hi ha un circuit microelectrònic que registra la data i l'hora en què s'obre la tapa. Després, un mòdul de comunicacions descarrega la informació registrada, que es pot llegir en un ordinador amb el software subministrat per AARDEX. Aquest programa indica el nombre de dies controlats, el nombre de dosis preses, el percentatge d'adhesió, el percentatge de dies en què s'ha pres el nombre correcte de dosis i el percentatge de dosis prescrites preses segons l'horari (condicions de consum). Es va considerar que els pacients havien pres la medicació a l'hora que s'havia obert l'eDEM™. Els pacients van rebre instruccions específiques per obrir el flascó eDEM™ només en el moment de la presa i, si l'obrien fora d'hores per qualsevol motiu, ho havien d'annotar per poder-ne informar en la visita següent. Els pacients també van rebre instruccions de retornar la medicació que els sobrés en la visita següent. Per qüestions logístiques i econòmiques, només es va incloure en aquest subestudi el 10% dels pacients de l'estudi multicèntric de forma aleatoritzada.

Nivells plasmàtics de fàrmac. Finalment, es va utilitzar aquest sistema objectiu i qualitatiu de mesura de l'adhesió. Es van fer anàlisis de sang aleatoritzades sense avisar prèviament al 24% i el 39% dels pacients inclosos en l'estudi pilot i l'estudi multicèntric respectivament. Aquests percentatges es van establir en funció d'aspectes logístics i econòmics. El plasma es va congelar a -80°C i els nivells plasmàtics de fàrmac es van determinar mitjançant la tècnica de la cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC). Es van establir dos límits de concentracions d'inhibidor de la proteasa (IP): nivells d'IP > 0,01 mg/L en nivell I; i nivells IP < 0,01 mg/L en nivell II. El nivell I indicava una adhesió adequada, mentre que el nivell II corresponia a la no adhesió (Hugen, Verweij-van Wissen, Burger, Wuis, Koopmans, i Hekster, 1999).

El suport social percebut davant la infecció pel VIH i la capacitat percebuda de seguiment del tractament (autoeficàcia) es van mesurar en una escala visual anàloga (VAS) de 100 mm (Tuldrà et al, 2000). Els investigadors també van preguntar sobre el possible consum de tòxics en el moment de l'estudi. Tots els pacients van respondre el qüestionari de depressió de Beck (Beck,

Kovacs i Weissman, 1979) i el qüestionari de personalitat 16PF-5 (Cattell, 1984). El primer és una eina prou coneguda per mesurar la depressió, ja utilitzada amb anterioritat en pacients amb infecció pel VIH (Judd i Mijch, 1996). El 16PF-5, un dels qüestionaris de personalitat més utilitzats, es va fer servir exclusivament per controlar la possibilitat de biaix com a conseqüència de la tendència del pacient a satisfer les expectatives de l'entrevistador (Hewstone i Strobe, 2001).

5.2.3 Procediment

Es va dur a terme un estudi pilot prospectiu en un sol centre per valorar la viabilitat del protocol. Per tal de recollir dades els pacients van ser visitats a les setmanes de seguiment 0 (avaluació inicial), 4 (1r mes) i 8 (últim mes).

Un cop signat el consentiment informat, es procedia a l'avaluació inicial que incloïa:

- característiques sociodemogràfiques: edat, sexe, via d'infecció pel VIH
- informació mèdica: anys des del diagnòstic del VIH, últim recompte i percentatge de CD4, càrrega viral
- tractaments: història de tractament antiretroviral, HAART actual i horari habitual de presa, setmanes des de l'inici del tractament actual.

Després d'aquesta entrevista, els pacients van recollir el seu règim HAART de la farmàcia de l'hospital, on es va registrar la quantitat de pastilles dispensada. A més, els pacients també van rebre el pot eDEM™ per a un dels seus antiretrovirals.

Les variables susceptibles de modificació amb el pas del temps es van avaluar en les visites següents (setmanes 4 i 8): informació mèdica (recompte i percentatge de CD4, càrrega viral), tractaments (HAART actual i horari habitual) i qüestionari de depressió de Beck. També es va mesurar l'adhesió al tractament seguint el formulari del qüestionari SERAD. Els pacients van retornar a la farmàcia de l'hospital la medicació sobrant i se'ls van lliurar els medicaments antiretrovirals per a les 4 setmanes següents. El pot amb l'eDEM es va reomplir en la visita de la setmana 4 i es va recuperar a la setmana 8 per registrar-ne les dades. A alguns pacients, escollits de forma aleatòria, se'ls va prendre una mostra de plasma sense avisar-los prèviament

(un 25% dels pacients aproximadament) per tal de determinar els nivells d'antiretroviral.

Després de l'anàlisi i la valoració de l'estudi pilot, es va dur a terme un segon estudi prospectiu multicèntric per validar el qüestionari SERAD. El protocol emprat va ser idèntic, i només va variar el temps de seguiment [0 (inici), 4 (1r mes) i 12 (últim mes) setmanes].

Anàlisi estadística

Es va dur a terme una anàlisi per establir les propietats psicomètriques del qüestionari SERAD.

Per a l'aplicabilitat es prenen en consideració aspectes qualitius i quantitius: temps necessari per respondre el qüestionari, comprensió de les instruccions de l'entrevistador (demostrada per la idoneïtat de les dades registrades al formulari), simplicitat de les dades registrades, aspectes que es podrien simplificar i aspectes no inclosos en el qüestionari.

La fiabilitat s'entén com la concordança entre els quatre mètodes per avaluar l'adhesió amb els mesuraments recollits setmanalment. A més, s'espera una variabilitat constant entre els mètodes en comparar setmanes diferents. Com que cap dels tres mètodes quantitius té una distribució normal (qüestionari SERAD, recompte de pastilles i control electrònic) ni nivells baixos de variança i, com que en tots els casos la majoria d'individus tenen valors propers al 100% d'adhesió (entre el 50 i el 80% dels pacients segons el mètode), la correlació de Pearson subestima el nivell de concordança i cal un mètode gràfic. Per això s'ha utilitzat el mètode de Bland i Altman de comparació de la concordança entre dues mesures sobre diferents nivells d'adhesió (Bland i Altman, 1999). Aquest mètode demostra la concordança entre dues mesures per mitjà d'una representació gràfica, per a cada subjecte, considerada la mitjana entre les dues mesures i la diferència entre ambdues. Per tant, els punts propers a la discrepància 0, juntament amb les mitjanes considerades, mostren una concordança elevada entre mesures, mentre que els punts allunyats del 0, en qualsevol nivell de mitjana considerat, mostren discordança. Com que cap dels mètodes es pot considerar un *gold-standard*, es van comparar tots tres.

Es van realitzar anàlisis complementàries transformant mètodes quantitius d'adhesió en

variables dicotòmiques, prenent el 95% d'adhesió com a llindar tenint en compte els criteris clínics establerts per Paterson et al (2000). Així, l'incompliment terapèutic dels participants s'estableix per a aquells amb nivells d'adhesió inferiors al 95%, mentre que els que igualen o superen aquest 95% es considera que sí compleixen. La transformació qualitativa d'aquestes mesures d'adhesió es va fer servir per valorar la concordança amb els nivells plasmàtics i, com a variable dependent, per provar de trobar factors pronòstics d'incompliment mitjançant la regressió logística.

No es va poder establir un criteri clar per determinar la utilitat del qüestionari. Es considerà que allò que resultava essencial era que discriminés entre pacients complidors i no complidors. Davant l'absència d'un mètode *gold-standard*, això es podria analitzar de la mateixa manera que la fiabilitat, comprovant si tots els mètodes coincidien. Altres estratègies podrien ser comparant l'adhesió amb el paràmetre analític més rellevant: la càrrega viral.

5.3 Resultats

5.3.1 Estudi pilot

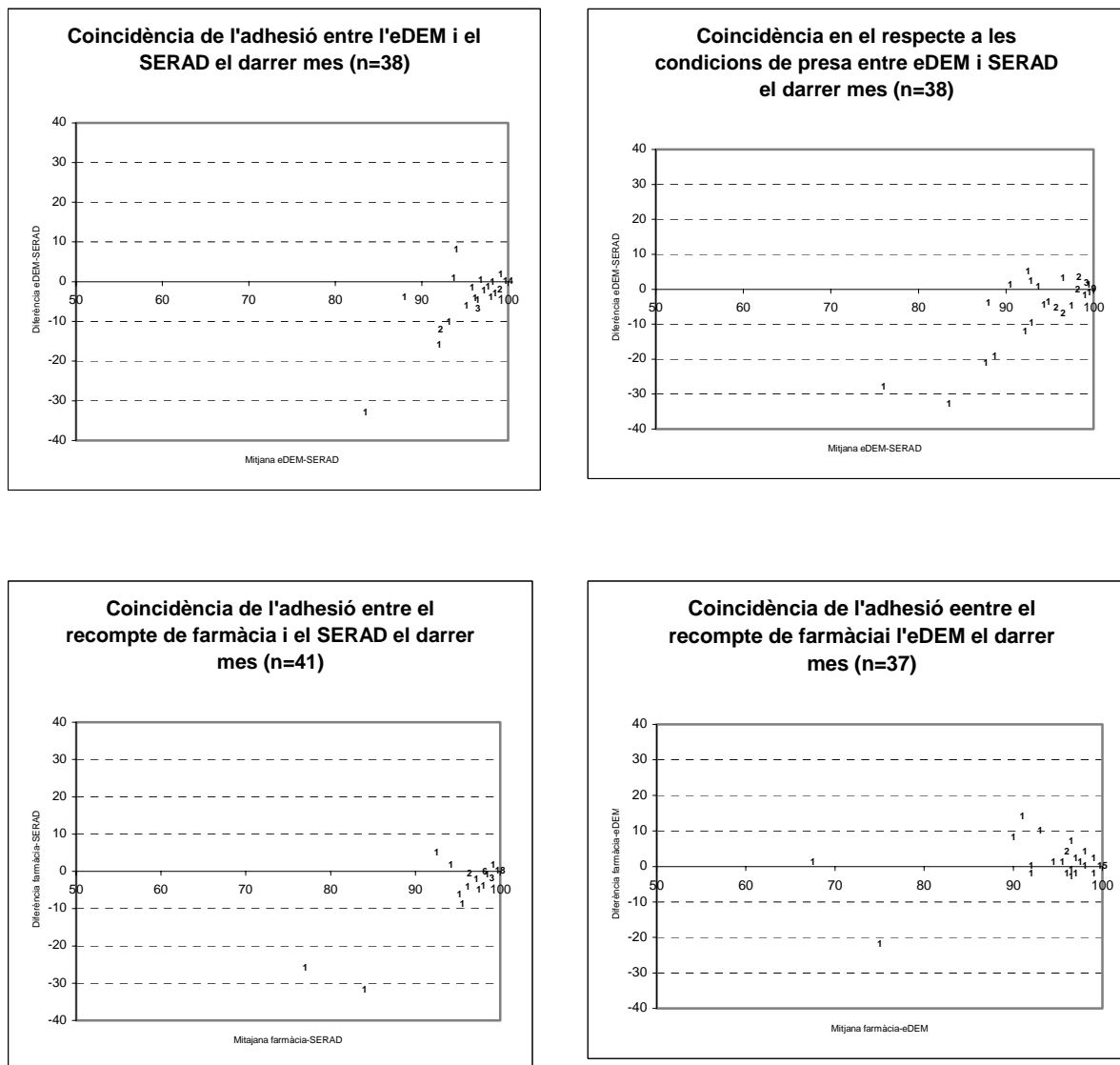
En aquest estudi pilot només va participar la Unitat VIH de l'Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol" (Badalona). Els psicòlegs presentaven l'estudi abans d'obtenir la informació dels pacients amb el qüestionari SERAD. Tots els pacients que van ser informats sobre els objectius i el procediment de l'estudi van estar d'acord a participar-hi. Així, seixanta-sis pacients van donar el seu consentiment informat. Quaranta-cinc (68%) eren homes. La mitjana d'edat era de 37 anys (DE=9) amb 7 (DE=3) anys d'infecció pel VIH. L'ús de drogues intravenoses havia estat la via d'infecció en 27 (41%) pacients, 16 (24%) s'havien infectat per relacions heterosexuales, 12 (18%) homes per relacions sexuals amb altres homes i 2 (3%) pacients per transfusió d'hemoderivats. Nou pacients (14%) no van facilitar aquesta informació.

L'aplicabilitat del qüestionari va quedar demostrada: no es va emplenar cap qüestionari incorrectament, els entrevistadors no van informar de cap aspecte no cobert en el qüestionari i la recollida d'informació va ser senzilla. L'avaluació de l'adhesió al tractament respecte la setmana o el mes anteriors es va mantenir per tal d'identificar amb claredat possibles

diferències en la validació multicèntrica. El temps mitjà emprat per facilitar la informació va ser de 3,8 (SD=1,8) minuts el primer mes i 3,3 (SD=1,7) el segon.

La fiabilitat es va comprovar comparant les dades d'adhesió obtingudes amb els diferents mètodes. A la figura 4 es mostra el mètode de Bland i Altman per al primer mes. Es veu un alt grau de coincidència en nivells elevats d'adhesió, però les diferències entre els mètodes augmenten a mesura que disminueix l'adhesió al tractament. Es van determinar els nivells plasmàtics de fàrmac de 16 pacients: hi va haver un 75% de coincidència amb el SERAD i l'eDEMTM i un 71% amb el mètode del recompte a la farmàcia.

Figura 4. Mètode de Bland i Altman comparant les diferents mesures d'adhesió a l'estudi pilot.



Després d'avaluar i considerar tots aquests resultats, vam decidir mantenir el disseny del qüestionari per a la seva validació en l'estudi multicèntric.

5.3.2 Validació multicèntrica

Onze centres espanyols van participar en l'estudi (veure annex 1). Diferents professionals es van encarregar d'obtenir dels pacients la informació requerida pel qüestionari (2 metges, 4 psicòlegs, 3 farmacèutics, 2 infermeres). Es va informar quatre-cents vuitanta-nou pacients

??

sobre els objectius i el procediment de l'estudi i 464 (95%) van estar d'acord a participar-hi. El 67% dels pacients eren homes, amb una mitjana d'edat de 38 (DE=10) anys. Les vies d'infecció havien estat l'ús de drogues intravenoses (33%), relacions heterosexuals (32%), homes amb relacions sexuals amb altres homes (23%) i transfusió d'hemoderivats (5%). El 7% restant no va facilitar aquesta informació. La mitjana d'anys d'infecció era de 8 (DE=5). Finalment, es van obtenir 986 registres de l'estudi SERAD (393, 343, 250 en la 1a, 2a i 3a visites, respectivament), 633 de recomptes de pastilles a la farmàcia (253, 229, 151) i 100 d'eDEM™ (38, 32, 30).

La taula 6-A mostra els resultats del SERAD i de la farmàcia en cada visita, i la taula 6-B mostra les mateixes dades amb els resultats afegits dels eDEM™ dels pacients que feien servir aquest dispositiu.

Mètode	Mes	Valoració	Període	N	Mitjana	Mediana	DE	Mínim	Màxim
SERAD	1	Adhesió	Setmana	373	97,7	100,0	7,6	0,0	100,0
SERAD		Cond presa.	Setmana	372	97,7	100,0	9,4	0,0	100,0
SERAD		Adhesió	Mes	373	94,4	100,0	12,4	0,0	100,0
SERAD		Cond presa.	Mes	372	98,3	100,0	6,0	13,0	100,0
Farmàcia		Adhesió	Mes	236	91,3	97,3	17,5	0,0	100,0
SERAD	2	Adhesió	Setmana	323	98,2	100,0	5,9	28,6	100,0
SERAD		Cond presa.	Setmana	323	98,3	100,0	8,0	0,0	100,0
SERAD		Adhesió	Mes	323	94,4	100,0	11,3	14,3	100,0
SERAD		Cond presa.	Mes	323	98,5	100,0	6,8	20,4	100,0
Farmàcia		Adhesió	Mes	210	88,5	96,4	19,5	0,0	100,0
SERAD	3	Adhesió	Setmana	232	98,6	100,0	3,9	74,3	100,0
SERAD		Cond presa.	Setmana	232	98,5	100,0	6,5	28,6	100,0
SERAD		Adhesió	Mes	232	96,6	100,0	7,1	60,7	100,0
SERAD		Cond presa.	Mes	232	99,1	100,0	2,8	73,3	100,0
Farmàcia		Adhesió	Mes	138	84,7	96,3	22,7	0,0	100,0

Taula 6A. Percentatges d'adhesió i respecte a les condicions de presa segons el qüestionari SERAD i el recompte de farmàcia.

Mètode	Mes	Valoració	Període	N	Mitjana	Mediana	DE	Mínim	Màxim
SERAD	1	Adhesió	Setmana	33	93,7	100,0	17,8	0,00	100,0
SERAD		Cond presa.	Setmana	32	94,3	100,0	16,4	16,6	100,0
SERAD		Adhesió	Mes	33	89,6	92,9	20,8	0,00	100,0
SERAD		Cond presa.	Mes	32	94,1	100,0	16,3	20,0	100,0
EDEM		Adhesió	Setmana	38	89,7	100,0	21,8	0,00	100,0
EDEM		Cond presa.	Setmana	37	85,7	92,9	16,9	35,7	100,0
EDEM		Adhesió	Mes	38	91,8	96,4	16,7	4,5	100,0
EDEM		Cond presa.	Mes	38	85,9	90,4	15,3	49,1	100,0
Farmàcia		Adhesió	Mes	34	93,9	97,4	16,5	3,1	100,0
SERAD		2	Adhesió	Setmana	32	98,6	100,0	3,0	90,5
SERAD	Cond presa.		Setmana	32	96,9	100,0	9,1	50,0	100,0
SERAD	Adhesió		Mes	32	94,9	100,0	8,9	57,1	100,0
SERAD	Cond presa.		Mes	32	99,0	100,0	2,3	88,3	100,0
EDEM	Adhesió		Setmana	32	94,0	100,0	11,7	57,1	100,0
EDEM	Cond presa.		Setmana	32	85,7	93,3	16,9	42,9	100,0
EDEM	Adhesió		Mes	32	93,0	98,2	11,6	62,2	100,0
EDEM	Cond presa.		Mes	32	85,1	90,4	15,6	40,0	100,0
Farmàcia	Adhesió		Mes	26	87,7	97,0	21,9	0,00	100,0
SERAD	3		Adhesió	Setmana	27	97,3	100,0	4,5	85,7
SERAD		Cond presa.	Setmana	27	96,2	100,0	10,3	53,9	100,0
SERAD		Adhesió	Mes	27	93,1	100,0	11,8	57,1	100,0
SERAD		Cond presa.	Mes	27	98,3	100,0	3,8	85,2	100,0
EDEM		Adhesió	Setmana	30	93,5	100,0	15,1	21,4	100,0
EDEM		Cond presa.	Setmana	30	78,7	91,7	24,9	0,00	100,0
EDEM		Adhesió	Mes	30	94,9	98,3	10,5	46,2	100,0
EDEM		Cond presa.	Mes	30	79,8	80,0	17,3	48,1	100,0
Farmàcia		Adhesió	Mes	23	90,7	96,8	21,1	0,00	100,0

Taula 6B. Percentatges d'adhesió i respecte a les condicions de presa segons l'avaluació del qüestionari SERAD, l'eDEMTM i el recompte de medicació en els pacients amb eDEMTM.

Aplicabilitat

Tot i que es van detectar alguns errors en el 2,4% dels formularis SERAD, tots els qüestionaris es van poder corregir correctament. Tots els entrevistadors van considerar que el qüestionari era fàcil d'emplenar i s'hi van familiaritzar de seguida. No es va indicar que manqués cap aspecte en el qüestionari. Es va indicar, això sí, l'interès per eliminar l'avaluació després d'una setmana o un mes en cas reiteratiu. En vista d'això, es van comparar les diferències entre els dos períodes en la mostra completa i en el subgrup amb eDEM™. En el primer cas, la diferència màxima va ser del 3,7% i 4,2% en el subgrup i, en el cas dels eDEM™, del 2%, unes diferències que no són rellevants estadísticament.

El temps mitjà emprat per respondre el qüestionari SERAD va ser de 3,7 minuts (DE=3,2).

Fiabilitat

Per comparar les diferències entre sistemes a l'hora d'avaluar l'adhesió es va utilitzar el mètode Bland i Altman. La figura 5 mostra les diferències entre el SERAD i el mètode del recompte a la farmàcia i s'ajusta a les observacions de l'estudi pilot: els mètodes coincideixen quan el grau d'adhesió és elevat.

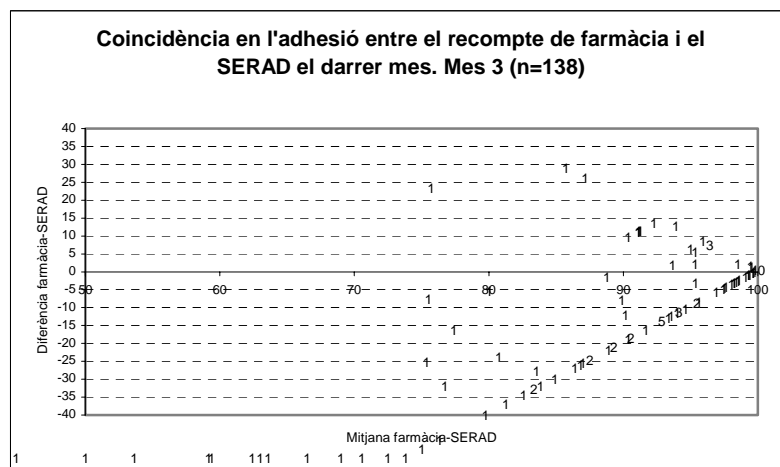
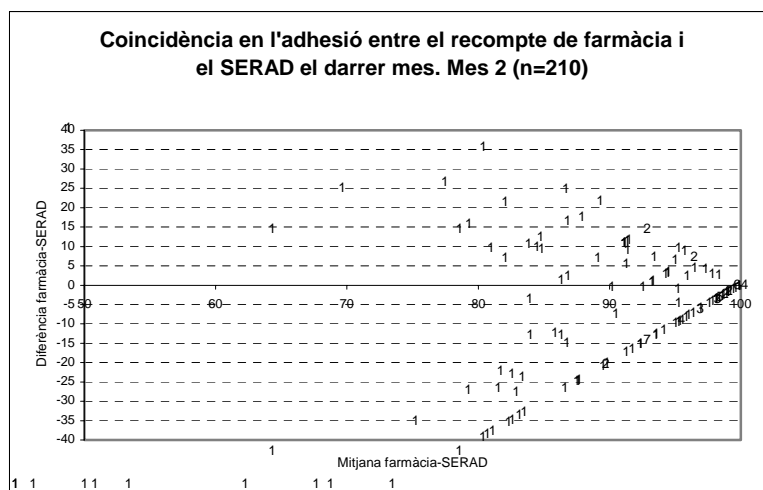
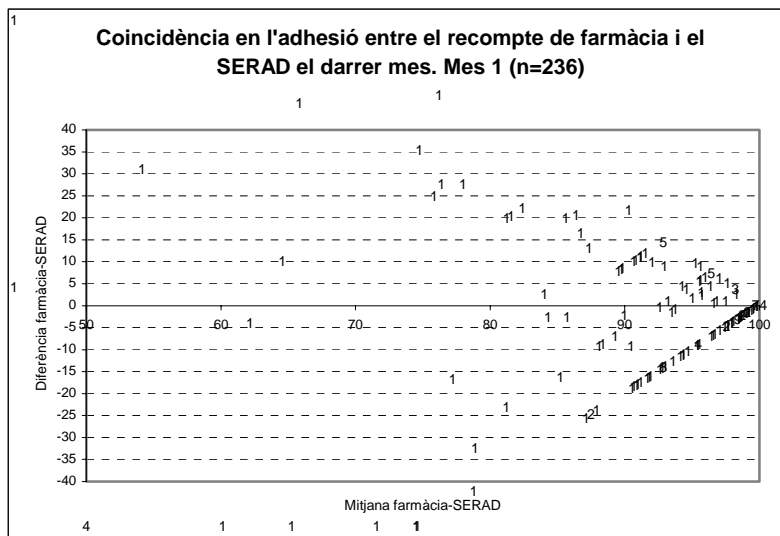


Figura 5. Mètode de Bland i Altman comparant l'avaluació de l'adhesió entre el recompte de medicació i el qüestionari SERAD. Mesos 1 a 3.

Quan es van analitzar només els pacients que havien fet servir eDEM™ (taula 7), les diferències entre els sistemes SERAD i eDEM™ van ser sempre inferiors al 3% en comparar l'adhesió en el darrer mes. Aquestes diferències són similars a les detectades entre l'eDEM™ i el recompte a la farmàcia, i també entre el SERAD i el recompte a la farmàcia, d'entre un 0,5 i un 6,6%. En comparar el respecte de les condicions de consum, les diferències van ser més notables, entre un 9 i un 17%.

El mètode Bland i Altman mostra el mateix perfil que en la mostra global (dades no mostrades).

Mètode	Mes	Valoració	Període	N	Mitjana	Mediana	DE	Mínim	Màxim
E-S	1	Adhesió	Setmana	32	-3,6	0,0	11,9	-50,0	14,3
E-S		Cond presa.	Setmana	31	-9,3	-6,7	22,4	-60,0	66,7
E-S		Adhesió	Mes	32	1,8	0,0	11,5	-20,5	54,2
E-S		Cond presa.	Mes	31	-9,6	-5,9	16,5	-49,2	31,7
F-S		Adhesió	Mes	24	4,3	0,3	11,8	-7,55	53,0
F-E		Adhesió	Mes	27	0,5	0,0	2,5	-3,5	8,2
E-S	2	Adhesió	Setmana	32	-4,6	0,0	10,5	-35,7	7,1
E-S		Cond presa.	Setmana	32	-11,2	-6,4	19,4	-57,2	36,7
E-S		Adhesió	Mes	32	-1,8	0,0	10,6	-37,8	12,6
E-S		Cond presa.	Mes	32	-13,8	-8,1	16,0	-60,0	5,0
F-S		Adhesió	Mes	25	-6,5	0,0	16,3	-57,1	14,3
F-E		Adhesió	Mes	25	-5,3	0,0	16,6	-65,7	29,0
E-S	3	Adhesió	Setmana	27	-4,1	0,0	16,4	-78,6	14,3
E-S		Cond presa.	Setmana	27	-16,7	-6,7	25,8	-100,0	7,7
E-S		Adhesió	Mes	27	2,4	0,0	8,7	-11,0	35,5
E-S		Cond presa.	Mes	27	-17,0	-11,7	16,7	-48,5	1,7
F-S		Adhesió	Mes	22	-3,7	0,0	14,8	-57,1	11,1
P-E		Adhesió	Mes	23	-6,6	0,0	20,2	-92,6	3,9

Taula 7. Diferències entre els diferents mètodes d'avaluació de l'adhesió (E: eDEM; S: SERAD; F: farmàcia).

Per analitzar si existeix un perfil determinat de persona que constantment presenta diferències (és a dir, persones amb determinades característiques que sempre presenten diferències, de manera que el qüestionari no és vàlid per a elles), es va fer una regressió logística entre les variables següents: «hospital, via d'infecció, sexe, edat i índexs G, IN i AQ del 16PF-5» i «pacients» amb diferències de més d'un 5% entre mètodes. Tot i això, no es va detectar cap relació entre les variables i el fet que els pacients diferissin entre mètode.

Nivells plasmàtics

Es van obtenir 183 mostres per determinar els nivells plasmàtics. El grau de coincidència entre els nivells plasmàtics i altres mètodes va ser bastant elevat i no hi ha cap mètode clarament pitjor que els altres. El qüestionari SERAD mostrava coincidència en 141 de 166 pacients (85%) en la darrera setmana i en 119 de 166 (72%) en el darrer mes. El recompte de pastilles a la farmàcia coincidia amb els nivells plasmàtics en 59 de 100 casos (59%).

En considerar només els pacients amb eDEM™, el qüestionari SERAD de la darrera setmana coincidia amb els nivells plasmàtics en 11 de 14 casos (78,6%) i en 8 de 14 (57,1%) en l'avaluació del darrer mes. La coincidència amb el recompte a la farmàcia era de 8 de 9 casos (88,9%). Finalment, l'eDEM™ de la darrera setmana mostrava concordança en 11 de 14 casos (73,4%) i en 12 de 15 (80%) amb relació al darrer mes.

Utilitat

Com s'ha comentat, podríem considerar la utilitat amb la mateixa metodologia que la fiabilitat. També es plantejava comparar l'adhesió i la càrrega viral.

Tanmateix, la correlació entre adhesió i càrrega viral no va ser significativa en cap de les comparacions entre mètodes realitzada.

Tampoc si comparàvem l'adhesió categoritzada amb la càrrega viral ja fos categoritzada (Chi quadrat) o com a variable contínua (Mann-Whitney).

5.4 Discussió

Els resultats d'aquest estudi suggereixen que el qüestionari SERAD és un instrument amb aplicabilitat, fiable i útil per mesurar l'adhesió al tractament en pacients externs amb VIH. En la nostra opinió, el qüestionari SERAD és un mètode valuós de mesura, ja que és econòmic, ràpid, fàcil d'entendre, fàcil d'aplicar a pacients ambulatoris i, a més, ofereix una precisió comparable a la d'altres mètodes d'avaluació de l'adhesió al HAART.

Alguns autors han qüestionat l'adherència al tractament indicada pel mateix pacient perquè es considera que sobreestima els valors reals (Paterson et al, 2002). Tot i que pot ser cert, en part, la coincidència entre l'adhesió indicada pel pacient i els valors de càrrega viral mostrats en diversos estudis recolzen la utilitat d'aquest mètode per avaluar l'adhesió al HAART. A més, ***la indicació del mateix pacient és probablement el mètode més factible en la pràctica clínica i també permet una gran interacció amb els pacients per tal d'augmentar el seu grau d'adhesió (Morisky et al., 1986). Per tots aquests motius, vam considerar que calia desenvolupar un instrument amb unes característiques específiques: quantificable, ràpid, que registrés informació global i que permetés comparar dades d'un mateix individu i amb altres. El qüestionari SERAD compleix tots aquests requisits.***

L'aplicabilitat del qüestionari es basa en el temps que es triga a registrar informació (una mitjana de 3,7 minuts) i en el fet que els entrevistadors s'hi familiaritzen ràpidament (independentment de la seva especialitat). Preferim mantenir l'avaluació de l'adhesió en la darrera setmana i el darrer mes perquè les diferències, tot i que no són significatives estadísticament, podrien ser rellevants per a la pràctica clínica. Suggerim que l'entrevistador comenci avaluant el darrer mes i que, en cas d'adhesió escassa, valori la darrera setmana (més fàcil de recordar) per tal d'identificar els problemes de manera més concreta.

L'estudi de fiabilitat d'un qüestionari no és feina fàcil. No hi ha cap referència de pes per establir comparacions i les diferències entre els mètodes no ens ofereixen informació sobre quin és el més apropiat. Els resultats observats en el nostre estudi mostren un alt grau de concordança entre els mètodes quan el nivell d'adhesió al tractament és alt, mentre que les

diferències augmenten amb menys l'adhesió. No ens sorprèn aquesta observació: la precisió de la memòria disminueix en la mesura que augmenta la quantitat de vegades que no s'ha pres la medicació. En la pràctica clínica, el més important és probablement identificar els pacients amb un alt grau d'adhesió que només necessiten un reforç i aquells amb un grau baix d'adhesió que necessiten un suport més específic. Tanmateix, segons les observacions de Paterson et al (2000), amb índexs alts d'adhesió (>90%), les diferències poden tenir repercussions virològiques. En el nostre estudi però no s'han pogut determinar amb claredat aquesta relació amb cap dels mètodes. L'explicació cal trobar-la en una qüestió metodològica com és l'acumulació de resultats en valors molt alts d'adhesió que no permet trobar diferències significatives al no poder comparar-se amb una mostra suficient de no complidors. Això ja succeïa al segon treball empíric presentat, on les diferències en càrrega viral no s'observaven fins la setmana 48 on ja existia un grup de pacients no complidors més important.

Una de les nostres hipòtesis era que les diferències entre mètodes descriuen una funció matemàtica. El mètode Bland i Altman és excel·lent per examinar aquest aspecte. Això no obstant, segons les nostres dades, el model descrit és com una punta de fletxa, ja que les diferències augmenten quan disminueix l'adhesió. Això fa impossible establir una funció matemàtica en la qual «un factor de correcció» permeti comparar valors quantitius de diferents mètodes segons l'adhesió.

La valoració del compliment de les condicions de consum és un punt més difícil. Les diferències entre els dos únics mètodes amb els quals valoràvem aquest aspecte (SERAD i eDEM™) són considerables. Per permetre una comparació, en el nostre estudi, els entrevistadors només preguntaven si es respectaven les condicions horàries en passar el qüestionari. Tanmateix, el SERAD també podia avaluar les condicions de consum. A més, hi ha determinats aspectes de l'avaluació amb l'eDEM™ que, tot i que van ser controlats en l'anàlisi, s'haurien de controlar quan es fan servir aquests dispositius. Creiem que, des del punt de vista del comportament, quan algú es salta una dosi és un problema d'adhesió, però els eDEM™ també compten un error en les condicions de consum. Si una persona pren sempre la seva medicació a una hora i només un cop es salta una dosi, realment no compleix les condicions de consum? Les dues possibilitats podrien considerar-se correctes, però aquest és

un punt que es pot esmentar i controlar quan es publiquin dades relatives a aquest aspectes.

En conclusió, ***el qüestionari SERAD sembla un instrument útil per avaluar l'adhesió en la pràctica clínica real.*** Les diferències amb altres mètodes són raonables i comparables a les que ja existeixen entre aquests mètodes.

6. Discussió general

Cada una de les recerques presentades tenen una discussió específica que permet analitzar separatament cada investigació. Tanmateix, les tres van ser plantejades de forma global, intentant respondre a tres preguntes que sorgien en la realitat quotidiana de les consultes externes de la Unitat VIH. Això permet fer una breu discussió general que relaciona els resultats obtinguts i establir unes conclusions generals a partir de totes elles.

El primer objectiu, al que responia el primer treball empíric era avaluar l'adhesió als tractaments antiretrovirals en el context de la pràctica clínica real i quines eren les variables que més s'hi relacionaven. Vam poder observar amb certa sorpresa que els pacients amb una bona adhesió eren la majoria (un 77% referia una adhesió per sobre del 95%). Per tant, **les necessitats d'intervenció es centraven en un grup de pacients més limitat i específic**. Això ens ho van il·lustrar les principals variables relacionades amb una bona adhesió: l'autoeficàcia i l'índex subjectiu d'esforç. Sobre aquesta informació vam dissenyar la intervenció presentada en el segon estudi.

La intervenció pretenia donar elements al pacient per tal que la seva autoeficàcia i l'índex d'esforç milloressin. Així, el pacient rebia informació, se l'ensenyava a manegar la seva medicació, a convertir-la en un hàbit, a saber com actuar en casos en que es trencava la rutina, etc. Va ser molt interessant observar que al principi del tractament tant els pacients que rebien la intervenció com els que no tenien alts nivells d'adhesió i que, **allò que permetia la intervenció era mantenir aquests nivells alts**. No vam reeixir però en el nostre propòsit d'explicar de forma teòrica perquè funcionava la intervenció. **Tot i que l'autoeficàcia i l'índex d'esforç es relacionaven amb l'adhesió, ho feien de forma independent a la intervenció...** Aquesta és una línia de recerca que encara deixa oberta aquest treball. Pot ser que aspectes metodològics com una mostra més gran permetessin trobar la relació que aquí no s'ha mostrat o potser cal buscar altres variables medidores que estiguin influïent en les que nosaltres vam trobar relacionades en el primer estudi.

Ja hem comentat amb anterioritat que, segurament hagués estat més lògic realitzar el tercer estudi abans del segon. El tercer treball era dissenyar un instrument que ens permetés avaluar l'adhesió de forma ràpida i quantitativa, en el context clínic i d'investigació i que fos comparable amb altres sistemes d'avaluació. Si haguéssim tingut aquest instrument abans de la intervenció no hagués calgut realitzar avaluacions de nivells plasmàtics segurament i haguéssim disposat d'un instrument més estandarditzat. Tanmateix la pràctica quotidiana no sempre permet fer allò que acadèmicament sembla més coherent. Calia realitzar la intervenció amb urgència i això va determinar l'ordre dels treballs.

L'estudi de validació del qüestionari SERAD va mostrar una clara coincidència dels valors del qüestionari amb els altres mètodes d'avaluació utilitzats. Això ens demostra que podem utilitzar l'adhesió referida pel propi pacient de forma tan fiable com altres mètodes. Aquesta confirmació és molt important ja que preguntar al pacient és la forma més senzilla, ràpida, pràctica i econòmica d'avaluar en la pràctica clínica habitual. En aquest darrer estudi l'adhesió referida coincideix en un percentatge molt elevat amb els nivells de fàrmac en sang, tal com succeïa en els dos primers treballs empírics (88% en el primer, 93% en el segon). Al contrari però que en els altres estudis, no es pogué establir però una relació entre adhesió i nivells de càrrega viral amb cap dels mètodes utilitzats. Això té dues possibles explicacions. La primera és que l'adhesió no té una correlació total amb la càrrega viral perquè hi ha altres variables que estan intervenint com és la presència de resistències, els nivells de fàrmac en sang que s'obtenen segons el metabolisme propi de cada persona, etc. Tanmateix aquesta explicació no justificaria que en els dos primers estudis -i molts altres treballs existents a la literatura- sí s'hagués trobat aquesta relació. L'explicació segurament cal trobar-la en una qüestió més metodològica com és ***l'elevat nombre de persones complidores que es troben a les primeres setmanes dels inicis d'un tractament.*** Això també s'observava en el segon estudi on la relació de l'adhesió amb la càrrega viral no mostrava diferències significatives fins que transcorria un temps de tractament que no va donar-se en el treball de validació del qüestionari SERAD.

Així, abans de les conclusions generals, podem afirmar que la nostra recerca ha permès

determinar la importància de realitzar intervencions per millorar l'adhesió sostingudes en el temps, que existeixen variables que ens permetran monitoritzar aquelles persones que requereixen intervenció i que l'adhesió referida avaluada a través del qüestionari SERAD és comparable a la d'altres mètodes. Tots aquests aspectes posen de relleu la importància de la interacció entre el professional sanitari i el propi pacient VIH+. Malgrat la sempre adduïda manca de temps, és possible trobar formes d'optimitzar-lo i dedicar-lo a la probablement l'eina d'intervenció més poderosa que tenim: les relacions humanes.

7. Conclusions

Finalment, com a resultat d'aquesta tesi doctoral ens permetem suggerir les següents conclusions:

1. En la infecció pel VIH, l'adhesió al tractament antiretroviral és un element essencial per a la seva eficàcia en el control de la replicació viral.
2. Una adhesió elevada al tractament antiretroviral es relaciona amb una major supressió de la replicació viral.
3. Els factors que influeixen en l'adhesió al tractament són múltiples.
4. Els nivells d'adhesió inferiors al 95% poden facilitar que la replicació viral es segueixi produint en presència de fàrmacs amb la conseqüent aparició de mutacions i resistències.
5. La correcta adhesió a l'inici del tractament no garanteix el seu manteniment en el futur.

6. L'adhesió al tractament pot ser mantinguda en uns bons nivells des de l'àmbit sanitari amb una intervenció psicoeducativa personalitzada.
7. L'adhesió referida pel pacient en un context sanitari personalitzat té una alta coincidència amb l'observada a través de la presència de nivells de fàrmac en sang, el recompte de medicació a la farmàcia o els dispositius electrònics de recompte.
8. El qüestionari SERAD per avaluar l'adhesió al tractament antiretroviral mostra una bona aplicabilitat, fiabilitat i utilitat, amb una certa sobreestimació respecte altres mètodes.
9. El fet de rebre una intervenció psicoeducativa personalitzada es relaciona amb una major supressió de la replicació viral.
10. Les expectatives d'autoeficàcia i l'esforç percebut per seguir el tractament són variables psicològiques que juguen un paper clau en l'adhesió i poden resultar d'utilitat en la pràctica clínica.
11. No podem establir amb precisió els mecanismes pels quals la intervenció realitzada en aquest treball és efectiva en la millora i manteniment de l'adhesió.

12. El fet de desconèixer els mecanismes d'acció de la intervenció psicoeducativa personalitzada no limita la seva eficàcia i per tant és important la seva aplicació en programes de millora d'adhesió als tractaments antiretrovirals.
13. Qualsevol avaluació i intervenció es realitza en un context terapèutic que no és aliè a l'èxit obtingut. Disposar de professionals, amb temps per poder dedicar-se a aquestes tasques, i amb habilitats de comunicació i counselling és condició necessària per poder aplicar els coneixements adquirits en el nostre treball empíric.
14. La realitat canviant del tractament contra el VIH amb noves teràpies més simples però amb més risc si existeix baixa adhesió, l'existència de pacients en tractament des de fa anys, i les noves estratègies d'interrupcions de tractament fan necessari continuar investigant en els àmbits on s'ha dirigit aquesta tesi per tal de donar la millor resposta a les necessitats emergents.

8. Referències

Alcamí, J. (1999). Virología del VIH-1. A V. Soriano i J. González-Lahoz (eds.), *Manual del SIDA* (pp. 20-40). Madrid: IDEPSA.

Alcamí, J., Rullas, J., Bermejo, M., Alonso, J.M., García, J., González, N., Beltrán, M. i Sánchez-Palomino, S. (2002). Immunopatología del SIDA. A J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró, i J. Mallolas (eds.), *Guía práctica del SIDA* (pp 19-46). Barcelona: Masson.

Altice, F.L. i Friedland, G.H. (1998) The era of adherence to HIV therapy. *Annals of Internal Medicine*; 129, 503-505.

Ambland, J. i Lovell, M. (1997). Demystifying compliance. Abstract de la *EphMRA/ESOMAR Pharmaceuticals Marketing Research Conference*. Roma, juny.

American Thoracic Society and Centers for Disease Control. (1994). Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *American Journal of respiratory and Critical Care Medicine*, 149, 1359-1374.

Arnó, A., Ruiz, L., Juan, M., Jou, A., Balagué, M., Zayat, M.K., Marfil, S., Martínez-Picado, J., Martínez, M.A., Romeu, J., Pujol-Borrell, R., Lane, C., i Clotet, B. (1999). Efficacy of low-dose subcutaneous interleukin-2 to treat advanced human immunodeficiency virus type 1 in persons with $\leq 250/\mu\text{L}$ CD4 T cells and undetectable plasma virus load. *Journal of Infectious Diseases*, 180, 56-60.

Babiker, I., Jerrom, D.W.A., i McInerney, D. (1994). Measuring medication compliance using repeated pills counts and riboflavin tracer assay. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 4, 13-17.

Bandura, A. (1982). Self-efficacy mechanisms in human agency. *American Psychologist*, 37, 122-147.

Bangsberg, D., Tulskey, J.P., Hecht, F.M. i Moss, A.R. (1997). Protease inhibitors in the homeless. *Journal of the American Medical Association*, 278, 63-65.

Barreiro, P., Arribas, J.R. i Soriano, V. (2003). Inhibidores de la proteasa. A V. Soriano i J. González-Lahoz (eds.), *Manual del SIDA* (pp. 431-446). Barcelona: Publicaciones Permanyer

Bayés, R.. (1995). *SIDA y psicología*. Barcelona: Martínez Roca.

Beck, A.T., Kovacs, M. i Weissman, A. (1979). *BDI, Beck Depression Inventory*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Beck, K.H. i Lund A.K. (1981). The effects of health threat seriousness and personal efficacy upon intentions and behavior. *Journal of Applied Social Psychology*, 11, 401-415.

Bernard, L., Peytavin, G., Vuagnat, A., de Truchis, P. i Perronne, C. (1998). Indinavir concentrations in hair from patients receiving highly active antiretroviral therapy. *The Lancet*, 352, 1757-1758.

Bimbela, J.L. (1994). *Cuidando al cuidador. Counseling para sanitarios*. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública.

Bishai, W.R., Graham, N.M., Harrington, S., Pope, D.S., Hooper, N., Astemborski, J., Sheely, L., Vlahov, D., Glass, G.E., i Chaisson, R.E. (1998). Molecular and geographic patterns of tuberculosis transmission after 15 years of directly observed therapy. *Journal of the American Medical Association*, 280, 1679-1684.

Blanco, J.L., Mallolas, J., Pérez-Cuevas, J.B. i Gatell, J.M. (2002). Historia natural, clasificación y pronóstico de la infección por el VIH-1. A J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró, J. Mallolas (eds.), *Guía práctica del SIDA* (pp 47-58). Barcelona: Masson.

Bland, J.M. i Altman D.G. (1999). Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical Methods in Medicine Research.*, 8, 135-160.

Broers, B., Morabia, A., i Hirschel, B. (1994). A cohort study of drug users' compliance with zidovudine treatment. *Archives of Internal Medicine*, 154, 1121-1127.

Burger, D.M., de Graaff, M., Wuis, E.W., Koopmans, P.P. i Hekster, Y.A. (1997). Determination of indinavir, an HIV-protease inhibitor, in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B and Biomedical Sciences Applied*. 703, 235-241

Carr, A., Samaras, K., Burton, S., Law, M., Freund, J., Chisholm, D.J., i Cooper, D.A. (1998). A syndrome of peripheral lipodistrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, 12, F51-F58.

Carrasco, L. (1996). *El virus del SIDA. Un desafío pendiente*. Madrid: Hélice.

Cattell RB. (1984). *16 PF-5 Manual*. Champaign, IL: Institute for Personality and Ability Testing.

Centers for Disease Control and Prevention. (1992). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 41, 1-19.

Clotet, B. i Romeu, J. (2002). Actitud diagnóstica ante los principales síndromes clínicos de los pacientes infectados por el VIH. A J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró, J.

Mallolas (eds.), *Guía práctica del SIDA* (pp 164-236). Barcelona: Masson.

Clotet, B., Menéndez-Arias, L., Schapiro, J., Ruiz, L., Kuritzkes, D., Burger, D., Tural, C., Brun-Vezinet, F., Loveday, C., Boucher, C., D'Aquila, R. i Richman, D. (2004). Guía para el manejo de las resistencias virales, de los aspectos farmacocinéticos del tratamiento y de las hepatitis virales en los pacientes infectados por el VIH. Barcelona: Fundació de Lluita contra la SIDA.

Christensen, A.J., Wiebe, J.S., Smith, T.W., i Turner, C.W. (1994). Predictors of survival among hemodialysis patients: effect of perceived family support. *Health Psychology*, 13, 521-525.

Conn, V.S., Taylor, S.G., i Kelley, S. (1991). Medication regimen complexity and adherence among older adults. *Image: Journal of Nursing Scholarship*, 23, 231-235.

Dando TM, Wagstaff AJ. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. *Drugs*. 2004; 64(18): 2075-2082

De la Fuente, M.A. (1997). Fármacos, ¿quién los toma? *Rol de Enfermería*, 222, 73-76.

Demarbre, V. (1994). Adherencia terapéutica: una asignatura pendiente en el campo de la Psicología de la Salud. *Anuario de Psicología*, 61, 71-77

De Mendoza C., Toro, C. i Soriano, V. (2003). Diagnóstico y carga viral del VIH. A V. Soriano i J. González-Lahoz (eds.), *Manual del SIDA* (pp. 41-56). Barcelona: Publicaciones Permanyer.

Duong, M., Piroth, L., Grappin, M., Forte, F., Peytavin, G., Buisson, M., Chavanet, P. i Portier, H. (2001). Evaluation of the patient medication adherence questionnaire as a tool for self-reported adherence assessment in HIV-infected patients on antiretroviral regimens. *HIV Clinical Trials*, 2, 128-135.

??

Eldred, L., Wu, A., Chaisson, R.E., i Moore, R.D. (1997). Adherence to antiretroviral therapy in HIV disease. Abstract 251 de la *4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Washington DC, gener.

Eldred, L., Wu, A., Chaisson, R.E., i Moore, R.D. (1998). Adherence to antiretroviral and pneumocystis prophylaxis in HIV disease. *Journal of Acquired Immune Deficient Syndromes and Human Retrovirology*, 18, 117-125.

Epstein, L.H. i Cluss, P.A. (1982). A behavioral medicine perspective on adherence to long-term medical regimens. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 50, 950-971.

Eraker, S.A., Kirscht, J.P., i Becker, M.H. (1984) Understanding and improving patient compliance. *Annals of Internal Medicine*, 100, 258-268.

Erwin, J. (1998). Adherence and its implications for antiretroviral therapy. *International Antiviral News*, 6, 12-14.

Esparza, J. I Osmanov, S. (2003). Progresos en el desarrollo de una vacuna contra el VIH-SIDA. A V. Soriano i J. González-Lahoz (eds.), *Manual del SIDA* (pp. 643-660). Barcelona: Publicaciones Permanyer

Fisher, J.D. i Fisher, W.A. (1992) Changing AIDS-Risk Behavior. *Psychological Bulletin*, 111, 3, 455-474.

Francis, D.P., Gregory, T., McElrath, M.J., Belshe, R.B., Gorse, G.J., Migasena, S., Kitayaporn, D., Pitisuttitham, P., Matthews, T. Schwartz, D.H., i Berman, P.W. (1998). Advancing AIDSVAX to phase 3. Safety, immunogenicity, and plans for phase 3. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 14, 325-31

Fuentes, I., García-Merita, M., i Meliá i Balaguer, J.L.(1994) Formas paralelas del Perfil de

Estados de Ánimo (POMS). Comunicació presentada al *IV Congreso de Evaluación Psicológica*. Santiago de Compostela, setembre.

Fundación Wellcome España. (1997). *Del AZT al concepto de erradicación*. Madrid: Autor.

Gallant, J.E., i Block, D.S. (1998). Adherence to antiretroviral regimens in HIV-infected patients: results of a survey among physicians and patients. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, 4, 32.-35.

Gallant, J.E. i Deresinski S. (2003). Tenofovir disoproxil fumarate. *Clinical Infectious Diseases*, 37, 7, 944-950.

Gatell, J.M., Clotet, B., Podzamczar, D., Miró, J.M., Mallolas J. (2002). *Guía práctica del SIDA*. Barcelona: Masson.

Gatell, J.M. (2003). Clasificación de la infección por el VIH. Criterios de SIDA. A V. Soriano i J. González-Lahoz (eds.), *Manual del SIDA* (pp. 151-156). Madrid: Publicaciones Permanyer.

Godin, G., Gagne, C. i Naccache, H. (2003). Validation of a self-reported questionnaire assessing adherence to antiretroviral medication. *AIDS Patient Care STDS*. 7, 325-32.

González, J., Orero, A., i Prieto, J. (1997a). Evaluación del cumplimiento terapéutico y estrategias para mejorarlo. *JANO*, 1223, (53) 53-58.

González, J., Orero, A., i Prieto, J.(1997b). Cumplimiento e incumplimiento terapéutico en el tratamiento antibiótico. *JANO*, , 1223, (53), 41-50.

González-Lahoz, J. Inhibidores de la transcriptasa inversa. Análogos de los nucleósidos y nucleótidos. (2003). A V. Soriano i J. González-Lahoz (eds.), *Manual del SIDA* (pp. 395-416). Barcelona: Publicaciones Permanyer.

Gordillo, V., del Amo, J., Soriano, V., i González-Lahoz, J. (1999). Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS*, 13, 1763-1769.

Guillum i Barsky (1974) Diagnosis and management of patient noncompliance, *Journal of the American Medical Association* 228, 12, 1563-1587.

Harkaway, J.E. i Madsen W.C. (1989). Un enfoque sistémico del “no-cumplimiento” médico. El caso de la obesidad crónica. *Sistemas Familiares*, Abril, 19-38.

Haubrich, R.H., Little, S.J., Currier, J.S., Forthal, D.N., Kemper, C.A., Beall, G.N., Johnson, D., Dube, M.P., Hwang, J.Y., i McCutchan, J.A. (1999). The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS*, 13, 1099-1107.

Heinasmaki, T., Shi, Q., Creagh, T., Mathur-Wagh, U., Marshak, A., Kanmaz, T., i Mildvan, D. (1998). Adherence and antiretroviral responses to highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus: comparison between an outpatient clinic and clinical trials unit. Abstract 32380 de la 12th World AIDS Conference. Ginebra, juny-juliol.

Herruzo, J. (1990). Evaluación e intervención en adherencia a prescripciones médicas y de salud. *Análisis y Modificación de la Conducta*, 16, 193-208.

Hewstone, M. i Strobe, W. (2001). *Introduction to Social Psychology: A European Perspective*. Londres: Blackwell

Hirsch, M.S., Conway, B., D'Aquila, R.T., Johnson, V.A., Brun-Vezinet, F., Clotet, B., Demeter, L.M., Hammer, S.M., Jacobsen, D.M., Kuritzkes, D.R., Loveday, C., Mellors, J.W., Vella, S., i Richman, D.D. (1999). Antiretroviral drug resistance testing in adults with

HIV infection. *Journal of the American Medical Association*, 279, 1984-1991.

Hugen, P.W., Verweij-van Wissen, C.P., Burger, D.M., Wuis, E.W., Koopmans, P.P., i Hekster, Y.A. (1999). Simultaneous determination of the HIV-protease inhibitors indinavir, nelfinavir, saquinavir and ritonavir in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, 727, 139-149.

Ickovics, J.R., Cameron, A., Zackin, R., Bassett, R., Chesney, M., Johnson, V.A., Kuritzkes, D.R. i Adult AIDS Clinical Trials Group 370 Protocol Team. (2002). Consequences and determinants of adherence to antiretroviral medication. *Antiviral Therapy*, 7, 185-193.

Jiménez, I., Rodríguez, R., Anton, P., Soriano, V., i González-Lahoz, J. (1998). Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Abstract 32350 de la 12th World AIDS Conference. Ginebra: juny-juliol.

Judd, F.K. i Mijch, A.M. (1996). Depressive symptoms in patients with HIV infection. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 30, 104-109.

Kaplan, R.M., Atkins, C.J. i Reinsch, S. (1984). Specific Efficacy Expectations Mediate Exercise Compliance in Patients with COPD. *Health Psychology*, 3, 223-242.

Kastrissios, H., Suárez, J.R., Katzenstein, D., Girard, P., Sheiner, L.B., i Blaschke, T.F. (1998). Characterizing patterns of drug-taking behavior with a multiple drug regimen in an AIDS clinical trial. *AIDS*, 12, 2295-2303.

Kastrissios, H., Suárez, J.R., Hammer, S., Katzenstein, D., i Blaschke, T. (1998). The extent of non-adherence in a large AIDS clinical trial using plasma dideoxynucleoside concentrations as a marker. *AIDS*, 12, 2305-2311.

Katzenstein, DA. (1997). Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection in 1997. *West Journal of Medicine*, 166, 319-325.

Kelly, J.A., Otto-salaj, L.L., Sikkema, K.J., Pinkerton, S.D. i Bloom, F.R. (1998). Implications of HIV treatment advances for behavioral research on AIDS: protease inhibitors and new challenges in HIV secondary prevention. *Health Psychology, 4*, 310-319.

Knobel, H., Serrano, C., Hernández, P., Pavesi, M., i Díez, A. (1997) Aceptación, cumplimiento y tolerancia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Anales de Medicina Interna, 14*, 445-449.

Knobel, H., Carmona, A., Grau, S., Saballs, P., Gimeno, J.L., López, J.L. (1998) Strategies to optimise adherence to highly active antiretroviral treatment. Abstract 32322 de la 12th *World AIDS Conference*. Ginebra: juny-juliol.

Knobel, H., Carmona, A., Grau, S., Pedro-Botet, J., i Díez, A. (1998). Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Archives of Internal Medicine, 158*, 1953.

Knobel, H., Alonso, J., Casado, J.L., Collazos, J., González, J., Ruiz, I., Kindelan, J.M., Carmona, A., Juega, J., Ocampo, A. i el GEEMA Study Group. (2002). Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS, 16*, 605-613.

Kruse, W., Koch-Gwinner, P., Nikolaus, T., Oster, P., Schlierf, G. i Weber, E. (1992). Measurement of drug compliance by continuous electronic monitoring: a pilot study in elderly patients discharged from hospital. *Journal of the American Geriatrics Society, 40*, 1151-1155.

Kruse, W., Rampmaier, J., Ullrich, G. i Weber, E. (1994). Patterns of drug compliance with medications to be taken once and twice daily assessed by continuous electronic monitoring in primary care. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 32*, 452-457.

Lazzarin, A., Clotet, B., Cooper, D., Reynes, J., Arasteh, K., Nelson, M., Katlama, C.,

Stellbrink, H.J., Delfraissy, J.F., Lange, J., Huson, L., DeMasi, R., Wat, C., Delehanty, J., Drobnies, C., Salgo, M. i TORO 2 Study Group. (2003). Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *New England Journal of Medicine*, 348, 22, 2186-2195.

Lebovits, A.H., Strain, J.J., Schleifer, S.J., Tanaka, J.S., Bhardwaj, S., Messe, M.R., (1990). Patient noncompliance with self-administered chemotherapy. *Cancer*, 65, 17-22.

Lefcourt, H.M. (1981). *Research with the locus of control construct*, Vol. 1. New York: Academic Press.

Lerner, B.H., Gulick, R.M., Neveloff, N.(1998). Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Annals of Internal Medicine*, 129, 573-578.

Libman, H. i Witzburg, R.A. (1996). *Infección por VIH. Manual de diagnóstico y terapéutica médica*. Barcelona: Masson-Little Brown.

López, A., Fernández, E., Pérez, E., i Girón, J.A. (1998). Adherence to the antiretroviral treatment in HIV-infected patients. *AIDS*, 12, 685-686.

Luciano, M.C. i Herruzo, J. (1992). Some relevant components of adherence behavior. *Journal of Behavioral Therapy and Experimental Psychiatry*, 23, 117-124.

Lynn Besch, C. (1995) Compliance in clinical trials. *AIDS*, 9, 1-10.

Toro, A., Rodés, B., Poveda, E. i Soriano, V. (2003). VIH-2. A V. Soriano i J. González-Lahoz (eds.), *Manual del SIDA* (pp. 57-68). Barcelona: Publicaciones Permanyer.

Macilwain, C.(1997). Better adherence vital in AIDS therapies. *Nature*; 390: 326.

Maggiolo, F., Ripamonti, D., Gregis, G., Quinzan, G., Callegaro, A., Arici, C., Ravasio, L. i Suter, F. (2003) Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *Antiviral Therapy*, 4, 339-346.

Marks, I.M. (1987). *Fears, phobias and rituals*. Oxford: Oxford University Press.

Medrano, L., Thomson, M., Delgado, E. i Nájera, R. (2002). Retrovirus humanos. Etiopatogenia de los retrovirus VIH. A J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró, J. Mallolas (eds.), *Guía práctica del SIDA* (pp1-18). Barcelona: Masson.

Mehta, S., Moore, R.D., Graham, N.M.H. (1997). Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*, 11: 1665-1670.

Meichenbaum, D. i Turk, D. (1991). *Cómo facilitar el seguimiento de los tratamientos terapéuticos. Guía práctica para los profesionales de la salud*. Bilbao: Desclée de Brouwer.

Mellors, J.W., Muñoz, A., Giorgi, J.V., Margolick, J.B., Tassoni, C.J., Gupta, P., Kingsley, L.A., Todd, J.A., Saah, A.J., Detels, R., Phair, J.P., i Rinaldo, C.R. Jr (1997). Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine*, 126, 946-954.

Milani RV; Lavie CJ; Cassidy MM (1996). Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs on depression in patients after major coronary events. *American Heart Journal*, 132, 4, 726-732.

Mitty, J.A., Mckenzie, M., Stenzel, M., Flanigan, T., Carpenter, C.C.J. (1999). Modified directly observed therapy for treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Journal of the American Medical Association*, 282, 1334.^o

Morisky, D.E., Green, L.W., Levine, D.M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*. 198, 24, 67-74.

Muma, R.D., Ross, M.W., Parcel, G.S., Pollard, R.B. (1995). Zidovudine adherence among individuals with HIV infection. *AIDS Care*, 7, 439-447.

Namir, S., Wolcott, D.L., Fawzy, F.I. i Alumbaugh, M.J. (1987). Coping with AIDS: Psychological and health implications. *Journal of applied social psychology*, 17, 309-328.

Negredo, E., Moltó, J., Muñoz-Moreno, J.A., Pedrol, E., Ribera, E., Viciano, P., Galindo, M.J., Miralles, C., Burger, D., Rodríguez Fumaz, C., Puig, J., Gel, S., Rodriguez, E., Videla, S., Ruiz, L. I Clotet B. (2004). Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antiviral Therapy*, 3, 335-342.

O'Brien, W.A., Hartigan, P.M., Martin, D., Esinhart, J., Hill, A., Benoit, S., Rubin, M., Simberkoff, M.S., i Hamilton, J.D. (1996). Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *The New England Journal of Medicine*, 334, 426-431.

Palella, F.J. Jr., Delaney, K.M., Moorman, A.C., Loveless, M.O., Fuhrer, J., Satten, G.A., Aschman, D.J., i Holmberg, S.D. (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human Immunodeficiency Virus infection. *The New England Journal of Medicine*. 338, 853-860.

Park, D.C., Morrell, R.W., Frieske, D. i Kincaid, D. (1992). Medication adherence behaviors in older adults. Effects of external cognitive supports. *Psychology and Aging*, 7, 252-256.

Paterson, D., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E., Squier, C., Wagener, M., i Singh, N. (1999). How much adherence is enough? A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEMS Caps. Abstract 92 de la *6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Chicago, gener.

Paterson, D.L., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E.N., Squier, C., Wagener, M.M. i Singh, N. (2000). Adherence to protease Inhibitor Therapy and Outcomes in Patients with HIV Infection. *Annals of Internal Medicine*, 133, 21-30.

Paterson, D.L., Potoski, B., Capitano, B. (2002). Measurement of adherence to antirretroviral medications. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndroms*, 13, S103-S106.

Piñero, F., Gil, V., Donis, M., Orozco, D., Pastor, R., i Merino, J. (1997). Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial. *Atención Primaria*, 19, 372-376.

Podzamczar, D., Roson, B., Martínez-Lacasa, J., Rufí, G., Gudiol, F., Masini, R., i Macías, J.R. (2002). Profilaxis primaria y secundaria de las infecciones más frecuentes e inmunización en pacientes adultos con infección por VIH. A J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró, J. Mallolas (eds.), *Guía práctica del SIDA* (pp 275-290). Barcelona: Masson.

Pozniak, A., Gazzard, B., Anderson, J., Babiker, A., Churchill, D., Collins, S., Fisher, M., Johnson, M., Khoo, S., Leen, C., Loveday, C., Moyle, G., Nelson, M., Peter, B., Phillips, A., Pillay, D., Wilkins, E., Williams, I. i Youle, M. (2003). BHIVA Writing Committee BHIVA Executive Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Medicine, Suppl 1*:1-41.

Richmann, D.D. (1996). Antiretroviral drug resistance: mechanisms, pathogenesis, clinical significance. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 394, 383-395.

Rigsby, M.O., Rosen, M. I., Beauvais, J.E., Cramer, J.A., Rainey, P.M., O'Malley S.S., Dieckhaus, K. D. y Rounsaville B.J.(2000). Cue-dose training with monetary reinforcement: pilot study of an antiretroviral adherence intervention. *Journal of general internal medicine*, 15 (12), 841-847.

Rodés, B. i Soriano, V. (2003). Retrovirus humanos. A V. Soriano i J. González-Lahoz (eds.), *Manual del SIDA* (pp. 1-14). Barcelona: Publicaciones Permanyer.

Romeu, J., Balagué M., Ruiz, L., Marfil, S., Puig, T., Arnó, A., Veny, A., Tural, C., Sirera, G., i Clotet, B. (1998). Valor de la carga viral del VIH-1 y los linfocitos CD4+ como determinantes de progresión a SIDA y supervivencia. *Medicina Clínica*, 110, 761-767.

Rotter, J.B. (1966). Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychological Monographs*, 80, (1, Whole núm 609).

Rotter, J.B. (1975). Some problems and misconceptions related to the construct of internal versus external control of reinforcement. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 43, 55-67.

Martín-Carbonero, L., Soriano, V. i González-Lahoz, J (2003). Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. A V. Soriano i J. González-Lahoz (eds.), *Manual del SIDA* (pp. 417-430). Barcelona: Publicaciones Permanyer.

Ruiz, L., Bonjoch, A., Paredes, R., Johnston, S., Arnó, A., Romeu, J., Balagué, M., Sirera, G., Tuldrà, A., Fumaz, C., Clotet, B. (1999). A multi-center, randomized, open-label, comparative trial of the clinical benefit of switching the protease inhibitor (PI) by nevirapine (NVP) in HAART-experienced patients suffering lipodystrophy (LD). Abstract LB14 de la 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago: gener.

Ruiz, L., Martínez-Picado, J., Romeu, J., Paredes, R., Zayat M.K., Marfil, S., Negredo, E., Sirera, G., Tural, C., i Clotet, B. (2000). Structured treatment interruption in chronically HIV-1 infected patients after long-term viral suppression. *AIDS*, 14, 4, 397-403.

Samet, J.H., Libman, H., Steger, K.A., Dhawan, R.K., Chen, J., Shevitz, A.H., Dewees-Dunk, R., Levenson, S., Kufe, D., i Craven, D.E. (1992). Compliance with zidovudine

therapy in patients infected with Human Immunodeficiency Virus, Type 1: a cross-sectional study in a Municipal Hospital Clinic. *The American Journal of Medicine*, 92, 495-502.

Secretaría del Plan nacional sobre el SIDA. (2004). *Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Registro Nacional de casos de SIDA. Informe semestral núm. 1. Actualización a 30 de junio de 2004*. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología.

Senak, M. (1997). Predicting antiretroviral compliance: physicians' responsibilities vs patients' rights. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, 3, 45-48.

Singh, N., Squier, C., Sivek, C., Wagener, M., Hong-Nguyen, M., i Yu, V.L. (1996). Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care*, 8, 261-269.

Sorensen, J.L., Mascovich, A., Wall, T.L., dePhilippis, D., Batki, S.L. i Chesney, M. (1998). Medication adherence strategies for drug abusers with HIV/AIDS. *AIDS Care*, 10, 297-312.

Soriano, V., Holguín, A., Gutiérrez, M., Machuca, A., Rodríguez-Rosado, R., i González-Lahoz, J. (1998). Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH-1. Infección por otros retrovirus: VIH-2, HTLV-I y HTLV-II. A J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró, J. Mallolas (eds.), *Guía práctica del SIDA* (pp 102-127). Barcelona: Masson.

Soriano, V. i González-Lahoz, J (2003). *Manual del SIDA*. Barcelona: Publicaciones Permanyer.

Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., i Lushene, R.E. (1970). *STAI Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Self-Evaluation Questionnaire)*. Palo Alto, California: Consulting Psychologist Press.

Tor, J., i Muga, R. (2002). Mecanismos de transmisión del VIH y su prevención. VIH y personal sanitario. A J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró, J. Mallolas (eds.), *Guía*

práctica del SIDA (pp59-74. Barcelona: Masson.

Tuldrà, A., Bayés R., Ferrer, M.J., Miguel, L., i Clotet, B. (1998a). Visual Analogue Scale (VAS) to assess the difficulty to highly active antiretroviral treatments (HAART) adherence. Abstract 60535. de la 12th World AIDS Conference. Ginebra, juny-juliol.

Tuldrà, A., Ferrer, M.J., i Rodríguez, C. (1998b). Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART): elements for intervention and research. *AIDS Cyber Journal*, 1, 128-139.

Tuldrà, A., Ferrer, M.J., Rodríguez, C., Bayés, R., Burger, D.M., i Clotet, B. (1998c). A proposed Model to Predict Compliance with Antiretroviral Therapy. Abstract 16195 de la 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, setembre.

Tuldrà, A., Fumaz, C.R., i Ferrer, M.J. (1999a). Problemas de adhesión al tratamiento antirretroviral a largo plazo. *AIDS Cyber Journal*, 2, 588-593.

Tuldrà, A., Ferrer, M.J., Fumaz, C.R., Bayés, R., Paredes, R., Burger, D.M., i Clotet, B. (1999b). Monitoring adherence to HIV Therapy. *Archives of Internal Medicine*, 159, 1376-1377.

Tuldrà, A., Fumaz, C.R., Ferrer, M.J., Bayés, R., Arnó, A., Balagué, M., Bonjoch, A., Jou, A., Negredo, E., Paredes, R., Ruiz, L., Romeu, J., Sirera, G., Tural, C., Burger, D. i Clotet, B. (2000). Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficient Syndromes and Human Retrovirology*, 3, 221-228.

Tuldrà, A., Fumaz, C.R., Ferrer, M.J., Paredes, R., Romeu, J., Ruiz, L., Bayés, R., i Clotet, B. (2001). Psychological impact of structured treatment interruptions in patients with prolonged undetectable HIV-1 viral loads, *AIDS*, 15, 14, 1904-1906

Tuldrà, A i Wu, A. (2002). Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficient Syndromes and Human Retrovirology*, 31, S154-S157.

Tural, C., Romeu, J., Sirera, G., Andreu, D., Conejero, M., Ruiz, L., Arnó, A., i Clotet, B. (1998). Long lasting remission of CMV retinitis without maintenance therapy in HIV infected patients. *Journal of Infectious Diseases*, 177, 1080-1083

USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. (1999). 1999 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 48 (RR10), 1-59.

Wainberg, M.A. i Friedland, G. (1999). Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *Journal of the American Medical Association*, 279, 1977-1983.

Wall, T.L., Sorensen, J.L., Batki, S.L., Delucchi, K.L., London, J.A., Chesney, M.A. (1995). Adherence to zidovudine (AZT) among HIV-infected methadone patients: a pilot study of supervised therapy and dispensing compared to usual care. *Drug and Alcohol Dependency*, 37, 261-269.

WHO (1993). *The HIV/AIDS pandemic: 1993 overview*. Ginebra: WHO

Williams, A., i Friedland, G. (1997). Adherence, compliance and HAART. *AIDS Clinical Care*, 9, 51-58.

Wilkinson, G., Allen, P., Marshall, E., Walker, J., Browne, W. i Mann, A.H. (1993). The role of the practice nurse in the management of depression in general practice: treatment adherence to antidepressant medication. *Psychological Medicine*, 23, 229-237.

Wright, E.C. (1993). Non compliance or how many aunts has Matilda? *The Lancet*, 342, 909-10.

Yeni, P.G., Hammer, S.M., Hirsch, M.S., Saag, M.S., Schechter, M., Carpenter, C.C., Fischl, M.A., Gatell, J.M., Gazzard, B.G., Jacobsen, D.M., Katzenstein, D.A., Montaner, J.S., Richman, D.D., Schooley, R.T., Thompson, M.A., Vella, S., Volberding, P.A. (2004).

Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *Journal of the American Medical Association*, 292, 2, 251-265.

Zuger A. Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy. (1997). *AIDS Clinical Care*, 9, 86-87.

APÈNDIX 1

Al primer treball empíric hi han col·laborat de forma especial:

Albert Tuldrà, M José Ferrer, Carmina R. Fumaz, Ramon Bayés, Roger Paredes, David M Burger, i Bonaventura Clotet.

Al segon treball

Albert Tuldrà, M José Ferrer, Carmina R. Fumaz, Albert Arnó, Montse Balagué, Anna Bonjoch, Antoni Jou, Eugènia Negredo, Roger Paredes, Lidia Ruiz, Joan Romeu, Guillem Sirera, Cristina Tural, David M Burger i Bonaventura Clotet.

Al tercer treball, l'equip de validació del SERAD va ser format per:

Fundació de Lluita contra la SIDA (Badalona): Albert Tuldrà, Jose A. Muñoz-Moreno, Carmina R Fumaz, Marta Barceló, Roger Paredes, Eva Romeu, Sebastià Videla. Hosp Univ Germans Trias i Pujol (Badalona): Ma José Ferrer, Bonaventura Clotet, Xavier Bonafont. Facultat de Psicologia-Universitat Autònoma de Barcelona: Tatiana Rovira, Ramon Bayés, Carme Viladrich, Isabel Izquierdo. Hospital Clínic de València (València): María José Galindo, Isabel Hurtado. Fundació Hospital-Asil de Granollers: Enric Pedrol, Anna Soler. Hospital Ntra Sra del Mar: Hernando Knobel, Alexia Carmona. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (Barcelona): Carles Codina, Maite Martín. Hospital Clínico Granada (Granada): José Hernández Quero, Marisol Navas. Hospital General de Vic: Josep Vilaró, Maria Jesús Martínez. Hospital Juan Canalejo (A Coruña): José Pedreira, Josefina Baliñas, M^a Victoria Canosa. Hospital de Palamós: Àngels Masabeu. Hospital Donosti (Donosti), José Antonio Iribarren, Garbiñe Liceaga. Consorci Sanitari del Parc Taulí (Sabadell): Ferran Segura, Montserrat Bernaus. University Hospital Nijmegen; Nijmegen (Holanda): David M. Burger.

APÈNDIX 2

- Qüestionari SERAD (versió castellana, catalana i anglesa)
- Instruccions
- Preguntes guia
- Plantilla de correcció
- Resum de resultats

SERAD 1.1 Instrucciones de uso

1. Observaciones generales

El cuestionario SERAD es un instrumento de uso heteroadministrado.

El entrevistador debe conocer las instrucciones de uso previamente a su pasación.

2. Elementos

El cuestionario de evaluación de la adhesión SERAD consta de los siguientes elementos:

a) Matriz de recogida de datos+guía de motivos de falta de adhesión

La matriz de recogida de datos permite resumir la información sobre la medicación que está consumiendo el paciente, su horario habitual de tratamiento, las faltas de adhesión referidas tanto al no consumo como al no respeto de las condiciones de posología y los motivos. Adjunto a esta matriz se encuentra un listado de los motivos más usuales de falta de adhesión que permite codificar en la matriz los mismos.

b) Hoja de cálculo de resultados (se está confeccionando una corrección informatizada que evitará este cálculo)

Guía el cálculo de los porcentajes de adhesión y las causas de mala adhesión a partir de los resultados obtenidos en la Matriz de recogida de datos

c) Hoja de resumen de resultados

Permite resumir los resultados obtenidos del cuestionario para facilitar su lectura en futuras revisiones.

3. Normas para su pasación

La evaluación con el cuestionario SERAD debería realizarse previamente a la visita médica donde se informa de los resultados analíticos o, si es el mismo clínico que realiza la pasación, antes de informar al paciente de sus resultados. De esta forma se favorece la sinceridad del paciente que, en caso de conocer unos resultados analíticos favorables puede disminuir la veracidad de su autoinforme.

En la entrevista debería facilitarse un clima de sinceridad, en el que el paciente sienta que la pretensión del evaluador no es tanto interrogar sobre su falta de cumplimiento como conocer las dificultades que ha tenido, con el máximo detalle posible para poder ayudarle.

En ese sentido puede ser de utilidad una introducción como la siguiente:

“Generalmente, las personas que como usted toman tratamientos complejos, tienen dificultades para seguirlos” A veces es causa de efectos secundarios, otros por olvido,

o simplemente por cansancio. Para poder ayudarle e identificar las posibles dificultades que Ud haya podido tener ahora le haré unas preguntas sobre cómo se toma su tratamiento y las veces en que quizá no ha podido tomar exactamente la medicación como habíamos quedado”.

5. Recogida de datos

La recogida de datos se realiza con la *matriz de recogida de datos*. Esta matriz contiene tres grupos básicos de información:

- a) horario habitual de toma de medicación
- b) faltas de adhesión, de respeto a las condiciones de consumo y motivos de la última semana.
- c) faltas de adhesión, de respeto a las condiciones de consumo y motivos del último mes.

a) *Horario habitual de toma de medicación*: Debemos preguntar al paciente “Habitualmente, ¿qué horario sigue para tomarse su medicación?, es decir, ¿a qué horas acostumbra a tomarse cada medicamento? Esta información se recogerá de la siguiente forma:

COLUMNA A: apuntaremos la hora en que acostumbra a consumir cada fármaco

COLUMNA B: nombre del medicamento

COLUMNA C: número de pastillas, comprimidos o mililitros que consume de aquel fármaco en aquella toma.

A	B	C
HORA	MEDICACIÓN/	Nº PASTILLAS/ TOMA
8.00	<i>Epivir</i>	1
8.00	<i>Zerit</i>	1
8.00	<i>Crixivan</i>	2
8.30	DESAYUNO	

b) *Faltas de adhesión, de respeto a las condiciones de consumo y motivos de la última semana*.

Para evaluar la falta de adhesión nos centraremos primero en la última semana. Es positivo facilitar el recuerdo de la persona recordando el periodo al que vamos a hacer referencia. Es decir, “*desde el último jueves hasta hoy...*”. También resulta útil pedirle que recuerde algo que hizo aquel día: “*¿Recuerda qué hizo el jueves pasado?*”.

La pregunta para identificar la falta de adhesión la última semana sería:
“Desde el martes/miércoles/... pasado, ¿recuerda no haber podido consumir alguna dosis de medicación, por el motivo que sea?”

Si la respuesta es afirmativa, se tratará de detallar qué tomas se saltaron (siguiendo el horario previamente registrado). Esta información se recogerá de la siguiente forma:

COLUMNA E: se anotará un número, indicando las ocasiones en que no ha consumido exactamente aquella toma durante la última semana (no debe apuntarse el número de pastillas perdidas). A medida que nos describa las dosis perdidas, iremos preguntando el motivo, que codificaremos en la columna G (“MOTIVOS DE NO CONSUMO”).

COLUMNA G: la codificación se hará según las letras que aparecen junto a los posibles motivos (en la parte derecha del cuestionario). El sistema de codificación es simple: se apunta la letra correspondiente y a su lado el número de veces que ha sido la causante de la falta de adhesión. Si por ejemplo han existido dos faltas en la misma toma por distintos motivos, codificaremos las dos letras correspondientes con un “1” a su lado.

A	B	C	D	E	F	G
HORA	MEDICACIÓN/	Nº PASTILLAS/TOMA		Nº de veces que no consume dicha toma	Σ total pastillas no consumidas por toma	Motivos de no consumo (ej: a3; b1)
8.00	Epivir	1	<input type="checkbox"/>	2		a1 d 1
8.00	Zerit	1	<input type="checkbox"/>			a1 d 1
8.00	Crixivan	2	<input type="checkbox"/>			a1 d 1
8.30	DESAYUNO					

Identificadas las faltas de adhesión, preguntaremos sobre la falta de respeto a las condiciones de posología:

“Como Ud. sabe, esta medicación, a parte de necesitar ser consumida, necesita que se respeten unos horarios o en ocasiones que sea consumida con o sin comida. Desde el martes/miércoles/jueves/... pasado, ¿recuerda haber adelantado o retrasado más de 2 horas sobre el horario habitual alguna toma? ¿Quizás el fin de semana o los días de fiesta?”

COLUMNA H (“nº de veces que no se respetan las condiciones de toma”): se anotará el número de veces que haya existido una diferencia horaria de ± 2 horas (*este periodo está pendiente de discutirse entre investigadores*), excepto en el caso de “SUSTIVA” en que esa diferencia pasa a ser $\pm ?$ horas.

Si la persona está consumiendo VIDEX o CRIXIVAN (en el caso de CRIXIVAN sin NORVIR simultáneamente), deberá valorarse también el respeto a las condiciones de consumo sin alimentos. Es decir, deberá preguntarse si en alguna ocasión se ha consumido alguno de estos fármacos durante la hora anterior a una comida o durante las dos hora posteriores (no debe considerarse una falta si se ha consumido CRIXIVAN con

una comida sin grasas). En el caso de haber existido, se anotarán en la casilla correspondiente de la columna H, como si de una falta de horario se tratara.

La evaluación del respeto a las condiciones alimentarias se está planteando no hacerse para potenciar la equivalencia del concepto “posología” respecto a los eDEMs. Otra opción sería valorar el respeto a los horarios y a la posología por separado.

De la misma forma que en el caso de falta de consumo, anotaremos los motivos por los que no se ha respetado el horario o las condiciones de alimentación en la columna I “*motivos de no respeto*” situada a la derecha.

Finalizada esta evaluación, realizaremos la misma pero para el periodo del último mes. Este periodo incluye también la última semana, de manera que el evaluador deberá asegurarse que si el paciente refiere nuevas dosis perdidas, deberán apuntarse sumadas a las referidas en la evaluación de la última semana.

Finalizada la evaluación es el momento de comentar con el paciente las posibles estrategias para solucionar la falta de adhesión o de respeto de las condiciones de posología.

ATENCIÓN: es importante asegurarse que el horario habitual es correcto, a pesar de que se haya seguido estrictamente.

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

Este recuadro pretende detectar las tomas de medicación perdidas desde la última visita del paciente y que no están incluidas en el último mes. El nivel de precisión es mucho más ambiguo a causa de las dificultades de recordar olvidos más allá de un mes.

Deberá marcarse el intervalo de dosis perdidas correspondiente y codificar los motivos de pérdida de dosis al igual que en las columnas G, I, L, N.

Esta parte no se rellenará en este estudio ya que las evaluaciones son mensuales

6. Corrección

Antes de realizar los cálculos para la corrección deben completarse algunas columnas:

COLUMNA D: deberán marcarse los cuadritos que correspondan a una fila que contenga en la columna “C” alguna cantidad de medicación.

COLUMNA F: El valor de cada casilla se obtiene multiplicando el valor de la columna C por el de la columna E de la fila correspondiente.

COLUMNA K: El valor de cada casilla se obtiene multiplicando el valor de la columna C por el de la columna J de la fila correspondiente.

Al pie de algunas de las columnas existen unas casillas con la denominación “TOTAL”. En ellas debe realizarse el sumatorio de toda la columna.

Las casillas “TOTAL” de las columnas G, I, L, N, “*motivos de no consumo*” se resumen contando el número de veces que aparece cada letra en la columna.

Finalmente, la obtención de los valores de adhesión puede realizarse fácilmente siguiendo las indicaciones de la *Hoja de cálculo de resultados*. *Este cálculo está en proceso de automatización por ordenador.*

Esta corrección proporciona 10 valores:

- 1) *Porcentaje de adhesión de la última semana*
- 2) *Causas de no adhesión la última semana, valoradas porcentualmente.*
- 3) *Porcentaje de no respeto a las condiciones de posología en la última semana*
- 4) *Causas de no respeto a las condiciones de posología la última semana, valoradas porcentualmente.*
- 5) *Porcentaje de adhesión último mes*
- 6) *Causas de no adhesión último mes, valoradas porcentualmente.*
- 7) *Porcentaje de no respeto a las condiciones de posología en el último mes*
- 8) *Causas de no respeto a las condiciones de posología en el último mes, valoradas porcentualmente.*
- 9) *Aproximación al número de veces que no se ha consumido la medicación aparte de estos períodos temporales*
- 10) *Causas de no consumo de la medicación aparte de estos períodos temporales*

El cuestionario incluye una “*Hoja de resumen de resultados*” con el fin de trasladar los resultados obtenidos en la corrección a una hoja-resumen de más fácil consulta.

**PREGUNTAS ENTREVISTADOR
ÚLTIMA SEMANA**

COLUMNAS A/B/C: "Habitualmente, ¿qué horario sigue para tomarse su medicación?, es decir, ¿a qué horas acostumbra a tomarse cada medicamento?"

COLUMNA E: "Esta última semana, desde el martes/miércoles/... pasado, ¿recuerda no haber podido consumir alguna dosis de medicación, por el motivo que sea?"

COLUMNA G: ¿Recuerda el motivo por el que no pudo tomar la dosis de la mañana/mediodía/...? (*Apuntar código motivo y número de veces*)

COLUMNA H: "Como Ud. sabe, esta medicación, a parte de necesitar ser consumida, necesita que se respeten unos horarios o en ocasiones que sea consumida con o sin comida. Esta última semana, desde el martes/miércoles/jueves/... pasado, ¿recuerda haber adelantado o retrasado más de 2 horas sobre el horario habitual alguna toma? ¿Quizás el fin de semana o los días de fiesta?"

COLUMNA I: ¿Recuerda el motivo por el que no pudo respetar el horario de la dosis de la mañana/mediodía/...?"

Finalizada esta evaluación, realizaremos la misma pero para el periodo del último mes. Este periodo incluye también la última semana, de manera que el evaluador deberá asegurarse que si el paciente refiere nuevas dosis perdidas, deberán apuntarse sumadas a las referidas en la evaluación de la última semana.

**PREGUNTAS ENTREVISTADOR
ÚLTIMO MES**

COLUMNA J: "Este último mes, ¿recuerda no haber podido consumir alguna dosis de medicación, por el motivo que sea?"

COLUMNA L: ¿Recuerda el motivo por el que no pudo tomar la dosis de la mañana/mediodía/...? (*Apuntar código motivo y número de veces*)

COLUMNA M: Este último mes, ¿recuerda haber adelantado o retrasado más de 2 horas sobre el horario habitual alguna toma? ¿Quizás algún fin de semana o los días de fiesta?"

COLUMNA N: ¿Recuerda el motivo por el que no pudo respetar el horario de la dosis de la mañana/mediodía/...?"

1. Porcentaje de adhesión en la última semana

$$\text{Total C ()} \times 7 = \boxed{} - \text{Total F ()} = \boxed{}$$

$$\boxed{} \div \boxed{} \times 100 = \boxed{}$$

2. Porcentajes de causas de falta de adhesión a la medicación durante la última semana:

- Número de A_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de B_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de C_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de D_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de E_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de F_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de G_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de H_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de I_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de J_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de K_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de L_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de M_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de N_G () ÷ Total E () = () × 100 = %
- Número de O_G () ÷ Total E () = () × 100 = %

3. Porcentaje de cumplimiento condiciones de toma en la última semana

$$\text{Total D ()} \times 7 = \boxed{} - \text{Total H ()} = \boxed{}$$

$$\boxed{} \div \boxed{} \times 100 = \boxed{}$$

4. Porcentajes de causas de falta de adhesión a la medicación durante la última semana:

- Número de A_I () ÷ Total H () = () × 100 = %
- Número de B_I () ÷ Total H () = () × 100 = %
- Número de C_I () ÷ Total H () = () × 100 = %
- Número de D_I () ÷ Total H () = () × 100 = %
- Número de E_I () ÷ Total H () = () × 100 = %
- Número de F_I () ÷ Total H () = () × 100 = %
- Número de G_I () ÷ Total H () = () × 100 = %
- Número de H_I () ÷ Total H () = () × 100 = %
- Número de I_I () ÷ Total H () = () × 100 = %
- Número de J_I () ÷ Total H () = () × 100 = %
- Número de K_I () ÷ Total H () = () × 100 = %

$$\begin{aligned} \text{Número de } L_1 () \div \text{Total H ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } M_1 () \div \text{Total H ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } N_1 () \div \text{Total H ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } O_1 () \div \text{Total H ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \end{aligned}$$

5. Porcentaje de adhesión en el último mes

$$\begin{aligned} \text{Total C ()} \times 30 &= \boxed{} - \text{Total K ()} = \boxed{} \\ \boxed{} &\div \boxed{} \times 100 = \boxed{} \end{aligned}$$

6. Porcentajes de causas de falta de adhesión a la medicación durante la última semana:

$$\begin{aligned} \text{Número de } A_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } B_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } C_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } D_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } E_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } F_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } G_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } H_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } I_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } J_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } K_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } L_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } M_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } N_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } O_L () \div \text{Total J ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \end{aligned}$$

7. Porcentaje de cumplimiento condiciones de toma en el último mes

$$\begin{aligned} \text{Total D ()} \times 30 &= \boxed{} - \text{Total M ()} = \boxed{} \\ \boxed{} &\div \boxed{} \times 100 = \boxed{} \end{aligned}$$

8. Porcentajes de causas de falta de adhesión a la medicación durante la última semana:

$$\begin{aligned} \text{Número de } A_N () \div \text{Total M ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } B_N () \div \text{Total M ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } C_N () \div \text{Total M ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } D_N () \div \text{Total M ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } E_N () \div \text{Total M ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } F_N () \div \text{Total M ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } G_N () \div \text{Total M ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } H_N () \div \text{Total M ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } I_N () \div \text{Total M ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } J_N () \div \text{Total M ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \\ \text{Número de } K_N () \div \text{Total M ()} &= () \times 100 = \text{ \%} \end{aligned}$$

Número de L_N () ÷ Total M () = () × 100 = %
Número de M_N () ÷ Total M () = () × 100 = %
Número de N_N () ÷ Total M () = () × 100 = %
Número de O_N () ÷ Total M () = () × 100 = %

1. Adhesión última semana: %

2. Causas de no adhesión última semana:

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)	Otros (especificar):	%

3. Adhesión último mes: %

4. Causas de no adhesión último mes:

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)	Otros (especificar):	%

5. Cumplimiento condiciones de toma última semana: %

6. Causas de no cumplimiento condiciones de toma última semana:

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)	Otros (especificar):	%

7. Cumplimiento condiciones de toma último mes: %

8. Causas de no cumplimiento condiciones de toma último mes:

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)	Otros (especificar):	%