

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD. UN METAANÁLISIS

M^a Carmen Ortego Maté

Directores: Javier Llorca y Tania B. Huedo-Medina

**TESIS DOCTORAL
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

**ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD.
UN METAANÁLISIS**

M^a Carmen Ortego Maté

Directores: Javier Llorca y Tania B. Huedo-Medina

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**



Santander, 2011

A todos los que me ayudaron a seguir adelante, me brindaron sus conocimientos, su tiempo, su ejemplo y confiaron en mí. Entre ellos quiero destacar a:

Tania B. Huedo Medina y F. Javier Llorca Díaz.

Soledad Fernández Moral, Pilar Santos Abaunza, Lourdes Sevilla Miguélez, Elías Rodríguez Martín y Javier Vejo Gutiérrez.

Mis compañeros del Departamento de Enfermería y equipo profesional de la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria.

Mi madre, mis tres hijos y Ángel.

"El comportamiento humano es más complejo que cualquier virus"
Jonathan Mann (Director del programa del sida de la OMS hasta 1990).

-ÍNDICE-

PRESENTACIÓN	11
INTRODUCCIÓN	13
LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	15
1. INTRODUCCIÓN.....	17
2. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	18
2.1. LA INFECCIÓN POR VIH	20
2.1.1. DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	21
2.1.2. FASES DE LA INFECCIÓN	23
3. EPIDEMIOLOGÍA.....	26
3.1. VIH/SIDA EN ESPAÑA	28
4. EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	31
4.1. TARGA.....	33
4.2. INICIO DEL TRATAMIENTO	35
5. LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA	37
5.1. LA ADHERENCIA AL TARGA	39
5.2. MEDIDA DE LA ADHERENCIA	39
5.3. MODELOS TEÓRICOS	43
5.3.1. MODELO INFORMACIÓN-MOTIVACIÓN Y HABILIDADES.....	43
5.4. VARIABLES ASOCIADAS	45
5.4.1. SOCIODEMOGRÁFICAS	46
5.4.2. VARIABLES DE LA INFECCIÓN	47
5.4.3. VARIABLES DEL TRATAMIENTO	48
5.4.4. VARIABLES DE LA INTERACCIÓN	49
5.4.5. DEPENDENCIAS	49
5.4.6. COMORBILIDAD.....	50
5.4.7. VARIABLES PSICOSOCIALES	50
6. ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN	51
LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	55
1. INTRODUCCIÓN.....	57
2. DESARROLLO HISTÓRICO	58
3. TIPOS DE REVISIONES	59
4. ETAPAS DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA	60
5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	61
5.1. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS	62
5.2. EL IDIOMA	63
6. METAANÁLISIS.....	63
6.1. EL ACUERDO ENTRE CODIFICADORES	63
6.2. SESGOS EN LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS PRIMARIOS.....	64
6.3. CÁLCULO DEL NÚMERO DE ESTUDIOS NO PUBLICADOS.....	68
6.4. MODELO DE EFECTOS FIJOS VS MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS	68
6.5. MAGNITUD DEL EFECTO	69
6.5.1. ÍNDICES DE TAMAÑO DE EFECTO DE UNA PROPORCIÓN.....	70
6.5.2. ESTIMACIÓN COMBINADA DE TAMAÑOS DE EFECTO.....	72
6.6. EVALUACIÓN DE LA HOMOGENEIDAD.....	75
OBJETIVOS	79
MÉTODO.....	83
1. INTRODUCCIÓN.....	85
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	85
2.1. METAANÁLISIS ESPAÑOL	85
2.2. METAANÁLISIS MUNDIAL	88
2.3. METAANÁLISIS DIFERENCIAS SEXUALES	89
RESULTADOS.....	91
1. ADHERENCIA AL TARGA EN ESPAÑA.....	93
2. ADHERENCIA MUNDIAL AL TARGA	104
3. DIFERENCIAS SEXUALES EN LA ADHERENCIA AL TARGA	116
DISCUSIÓN.....	131
CONCLUSIONES	145
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	149
-ANEXOS-.....	181

Nota de fuentes

- Conjunto de imágenes de portada y contraportadas extraídas del video Boehringer Ingelheim. Targeting HIV Replication. Disponible en: <http://www.youtube.com/watch?v=36UDFKÉpc2E>.
- Imagen página 19. Entrada del virus en la célula huésped. Autores: Rachid Sougrat, Alberto Bartesaghi, Jeffrey D. Lifson, Adam E. Bennett, Julian W. Bess, Daniel J. Zabransky, Sriram Subramaniam. Extraída de: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:HIV_entry_into_T_cell_schematic.png
- Imagen página 20. Estructura del virón del VIH. Dibujo original de Daniel Beyer. Adaptado por Luis Fernández García. Extraída de: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:VIH-vir%C3%B3n.png>

PRESENTACIÓN

Desde que en 1981 se empezaron a conocer los primeros casos de sida, los intentos de combatir la enfermedad han sido múltiples. A finales de 2009, se estimaba que en el mundo estaban infectados con el VIH 33.3 millones de personas frente a los 26.2 millones en 1999, lo que supone un incremento del 27%. Sin embargo, el número de nuevas infecciones por VIH tiende a estabilizarse y ha descendido desde 1990. Al mismo tiempo, aunque se calcula que 25 millones de personas han muerto a causa del sida desde que se declaró la enfermedad, el número de muertes ligadas a este síndrome también se ha reducido.

El mejor conocimiento de la infección, los avances en el diagnóstico y el seguimiento, así como la terapia antirretroviral, cada vez más intensa y especializada, han conseguido disminuir el número de nuevas infecciones por VIH y de muertes asociadas al sida, por lo que la infección por VIH, en los países más desarrollados, puede definirse actualmente como una enfermedad de curso crónico.

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha mejorado la situación clínica y el pronóstico de la mayoría de los pacientes infectados por el VIH, disminuyendo su morbi-mortalidad en aquellas regiones donde se está empleando. En este sentido, desde el año 1997 y coincidiendo con la generalización del TARGA, se ha observado un descenso marcado de las infecciones y enfermedades oportunistas y una mejoría de la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, el TARGA (HAART en inglés) exige, para su eficacia, un grado elevado de adherencia al tratamiento. La falta de adherencia a la medicación antirretroviral lleva asociado: el aumento de la carga viral, la disminución de los linfocitos CD4, el incremento del riesgo de transmisión de cepas resistentes del virus, el empeoramiento del estado de salud y la calidad de vida del paciente, la reducción de sus posibilidades terapéuticas futuras y la elevación del coste sanitario.

Varios estudios observacionales y revisiones sistemáticas han evaluado la adherencia al TARGA. No obstante, no existe unanimidad en los resultados. Por otro lado, aunque la revisión sistemática se ha empleado tradicionalmente para sintetizar resultados procedentes de ensayos clínicos, la utilización de revisiones sistemáticas,

a partir de estudios observacionales, se está incrementando debido a que estos son cada vez más y aportan una buena aproximación a la realidad.

Con el fin de averiguar el porcentaje de personas VIH+ en tratamiento con TARGA que afirman adherirse $\geq 90\%$ TARGA prescrito, así como, determinar las variables asociadas a dicha adherencia, se ha llevado a cabo esta revisión sistemática integrada por tres metaanálisis: uno centrado en muestras españolas, un segundo en el que se aborda la adherencia en diferentes naciones del mundo y un tercero que analiza las diferencias sexuales en la adherencia al TARGA.

Esta tesis está dividida en seis partes:

La primera, corresponde a la introducción; en ella se recoge, a grandes rasgos, el tratamiento antirretroviral y los conceptos teóricos acerca de lo que implica una revisión sistemática.

Los objetivos se exponen en la segunda parte.

El método y los resultados constituyen la tercera y cuarta partes; en ellas se describe el procedimiento y se aportan los datos obtenidos de los tres metaanálisis que integran la revisión sistemática.

Por último, en la quinta y sexta partes se presentan la discusión y las conclusiones de la tesis.

INTRODUCCIÓN

LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

1. INTRODUCCIÓN

En el verano de 1981 los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) comunicaron la existencia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida) al detectar la aparición inexplicable de neumonía *Pneumocystis jiroveci* (antes denominada *carinii*), enfermedad oportunista relacionada con el sida, en cinco varones homosexuales previamente sanos de los Ángeles, y del sarcoma de Kaposi en veintiséis varones homosexuales previamente sanos de Nueva York y los Ángeles (1,2)

Una vez conocidos los primeros casos de sida, se iniciaron las labores científicas destinadas a conocer más características de la enfermedad. Estas primeras investigaciones permitieron, en 1983, a Luc Montaigner y Barré-Sinousi del Instituto Pasteur de Paris aislar un retrovirus humano en un paciente homosexual con linfadenopatías, al que denominaron virus asociado a linfadenopatía.

En 1984 se demostró que este virus era el agente causal del sida y un comité taxonómico internacional acordó denominarlo virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Posteriormente, en 1987, tras múltiples debates sobre su autoría, este hallazgo lo compartieron los equipos de Luc Montaigner del Instituto Pasteur de Paris y de Robert C. Gallo del National Cancer Institute de Estados Unidos.

El virus hallado por estos investigadores fue el retrovirus linfotropo T, específicamente un subtipo de lentivirus, actualmente denominado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) por el Comité Internacional de Nomenclatura del Virus. Este grupo de virus tiene la peculiaridad de necesitar transformar su información genética para replicarse, de ahí su enorme diversidad, que, a su vez, conlleva una gran dificultad para hallar una vacuna.

2. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Hasta 1980, sólo se habían identificado retrovirus en animales, pero en ese año Robert Gallo aisló el primer retrovirus en un paciente con leucemia de células T del adulto y lo denominó virus linfotrofo T humano tipo I (HTLV-I) (3-5). Dos años más tarde, en 1982, el mismo grupo de investigadores, identificaron otro retrovirus humano, antigénicamente diferente, denominándose HTLV-II. Esta vez, el paciente padecía una variante T de leucemia de células peludas (4). En 1983, se descubrió el tercer retrovirus humano (HTLV-III) que, posteriormente, se denominaría VIH (6,7).

La familia Retroviridae comprende tres subfamilias: Oncovirinae u oncovirus; Lentivirinae o lentivirus a la que pertenece el VIH y, por último, la subfamilia Spumavirinae o espumavirus (3,5,7,8).

A pesar de la amplia gama de enfermedades diferentes que pueden producir y del gran número de virus que pertenecen a la gran familia retrovirus, todos poseen una estructura, organización del genoma y modo de replicación similares. La denominación de retrovirus se debe a que, contrariamente a lo que suele suceder, la información genética en forma de ARN se transcribe al ADN de la célula huésped (8). La enzima responsable de este proceso es la transcriptasa inversa. Esta enzima es tendente a los errores, lo que provoca la elevada mutabilidad del virus (2).

Los lentivirus constituyen una subfamilia de retrovirus, pero con comportamiento biológico diferente, su nombre tiene su origen en el hecho de que producen infecciones lentas. Se han identificado lentivirus en diferentes especies de animales y, en especial, en primates. En el ser humano se han hallado dos, el VIH-1 y el VIH-2 (aislado en 1985).

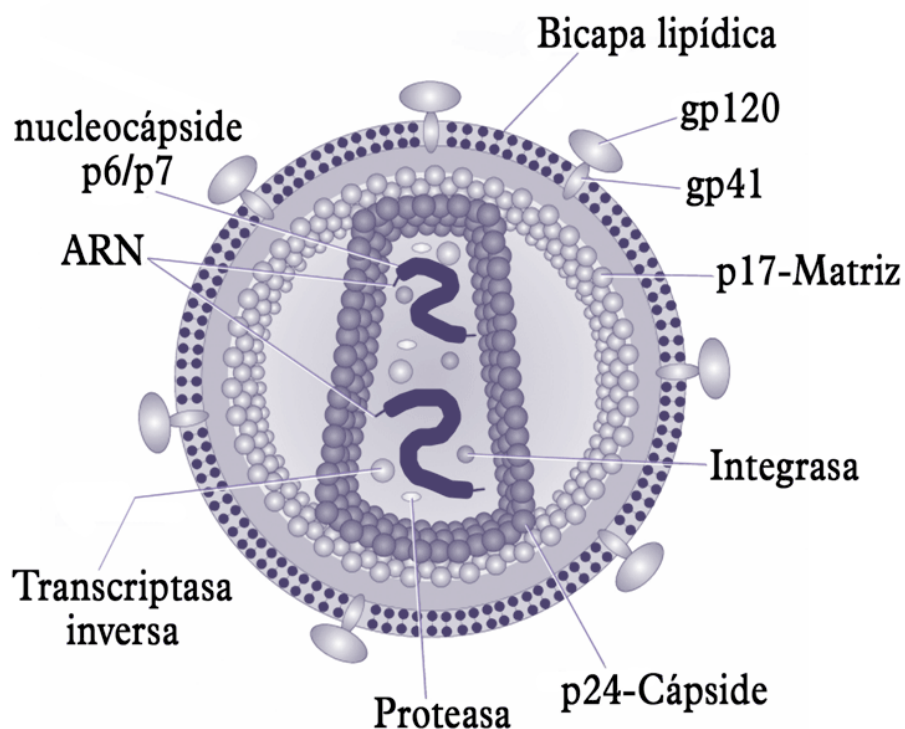
El VIH-1 es el más extendido y responsable de la mayor parte de casos de infección por VIH en el mundo (4,5). De los subtipos de VIH-1, los de prevalencia más elevada son A, B, C y E. (5) No obstante, la prevalencia de los subtipos varía según distintas regiones del mundo. En este sentido, mientras que en América, Europa y Australia la mayor prevalencia se debe al subtipo B, en África Occidental, Central y Oriental al subtipo A; en África del Sur al subtipo C, en el Sudeste Asiático al E y en el sur de Asia el subtipo C (5). Si bien, la gran movilidad de la población

está provocando un aumento, cada vez mayor, de infecciones mixtas en países donde varios tipos de virus están presentes (9). A este hecho hay que añadir que no sólo existe variabilidad genética entre diferentes individuos de distintas regiones del mundo, sino que incluso en un mismo individuo existen deferencias genéticas entre la población de viriones, dando lugar a lo que se ha denominado cuasiespecies. Ello tiene implicaciones importantes, ya que la mutación del VIH de un individuo puede dar lugar al desarrollo de resistencias a los fármacos antirretrovirales y a la generación de cuasiespecies con un mayor poder replicativo y citopático, que aceleran la progresión de la infección.

El VIH tiene una estructura icosaédrica que contiene numerosas proyecciones externas de la membrana, aproximadamente setenta y dos (2). Estructuralmente es un virus que está rodeado de una membrana viral proveniente de la membrana celular de la célula humana que infectó previamente. A través de esta membrana, el virus proyecta diferentes proteínas propias, entre ellas la glicoproteína gp120 que será la encargada de contactar con el receptor CD4 del linfocito. Esta glicoproteína se encuentra unida

a la estructura interior del virus a través de la llamada glicoproteína gp 41 situada en la transmembrana.

Este envoltorio es una bicapa lipídica que incorpora diferentes proteínas de la célula huésped (4,5).

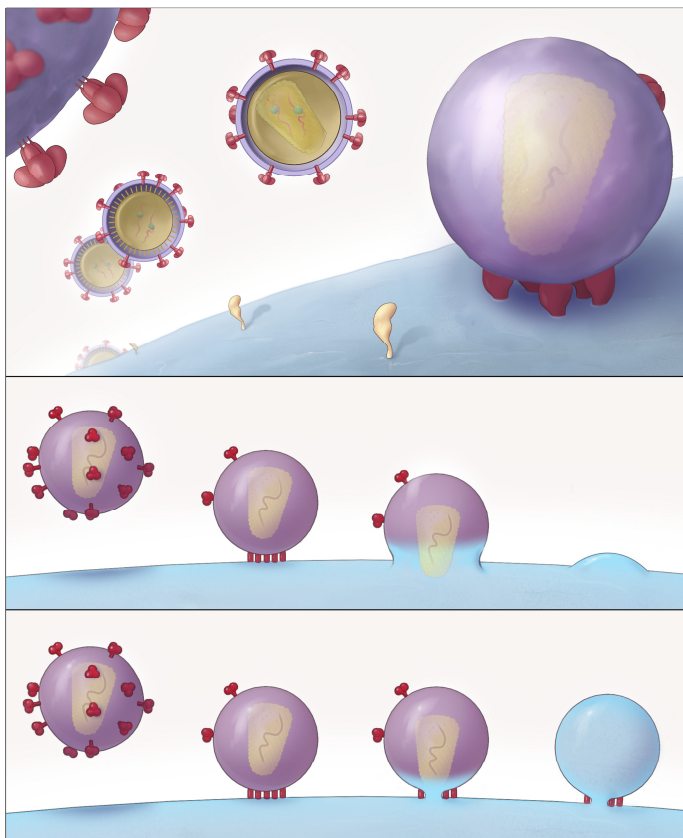


En el interior del core viral se sitúan 2 copias de RNA viral idénticas entre sí, así como dos de las enzimas que el virus necesita para comenzar la replicación: la transcriptasa inversa y la integrasa. Cada copia del RNA viral contiene 9 genes, tres

de los cuales codifican la información necesaria para producir las proteínas estructurales del virus y los restantes 6 son genes reguladores que facilitan la reproducción vírica (10).

2.1. LA INFECCIÓN POR VIH

La infección comienza cuando el virón contacta, a través de la proteína gp120, con la molécula CD4 que está situada en la superficie del linfocito. Este evento facilita el contacto con el correceptor CCR5 o CXCR4, produciéndose la fusión de las membranas y el paso del RNA y de las enzimas del virus al interior del citoplasma linfocitario (anexo C). La transcriptasa inversa produce una copia del RNA en DNA y esta última molécula migrará al



interior del núcleo y se incorporará al cromosoma de la célula con la ayuda de la integrasa (anexo C). A partir de ese momento, la célula empezará a producir todos los elementos necesarios (proteínas, enzimas, nuevo material genético...) que permitirán la producción de nuevos virones y el inicio de un nuevo proceso replicativo en otra célula (2,6,10) (anexo C).

Las células diana que se ven afectadas por el VIH son el grupo de monocitos/macrófagos, microglia, linfocitos T8, células de Langerhans, linfocitos B, células de carcinoma de colon, fibroblastos, células de línea de glioma o células gliales primarias y, prioritariamente, los linfocitos T4 o linfocitos CD4. La preferencia

por estas células viene dada por la afinidad de los marcadores de superficie de los linfocitos T4 o CD4 con el virus.

El gran tropismo y variabilidad con la que se producen nuevas partículas virales dificultarán enormemente las tareas de defensa del sistema inmune, que, sin embargo, elaborará anticuerpos ante las proteínas reguladoras y estructurales del VIH como respuesta humoral y linfocitos T citotóxicos (CTL) y natural killer (NK) como respuesta celular.

La nueva partícula viral surgida sale de la célula infectada a través de la membrana, no sin antes extraer una gran cantidad de lípidos y glicoproteínas, debilitándola aún más. La vida media de la célula infectada es de aproximadamente 2 días y la vida media del VIH es de unas 6 horas (11).

2.1.1. DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los dos principales sistemas de clasificación de la infección son el creado por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y el elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (12).

La definición de la CDC ha tenido dos fases. En 1986 se estableció una clasificación de la enfermedad, con su correspondiente definición en 1987. En enero de 1993, debido a la necesidad de incluir nuevos criterios, se implanta una nueva definición que sustituye a la de 1987; en ella se definieron unos estadios con base fundamental a dos criterios (tabla 1):

- Criterio clínico:
 - Grupo A: Infección aguda por VIH asintomática o linfadenopatía generalizada persistente.
 - Grupo B: Presencia de enfermedad por VIH sintomática.
 - Grupo C: Presencia de enfermedad y trastornos indicadores de enfermedad de sida.

- Criterio analítico (cifra de células CD4):
 - Categoría 1: tener más de 500 células CD4/ml (ó >29%).
 - Categoría 2: tener una cifra de CD4 entre 200-500 CD4/ml (ó 14-29%).
 - Categoría 3: tener una cifra menor de 200 CD4/ml.

La combinación de ambos criterios se correlaciona con el estadio evolutivo y el pronóstico, definiéndose sida como enfermedad en las situaciones C1, C2, C3, A3 y B3 (13).

		CATEGORÍAS CLÍNICAS		
		A	B	C
		INFECCIÓN AGUDA POR VIH ASINTOMÁTICA O LINFADENOPATÍA GENERALIZADA PERSISTENTE	PRESENCIA DE ENFERMEDAD POR VIH SINTOMÁTICA DISTINTO A TRASTORNOS A Y C	PRESENCIA DE ENFERMEDAD Y TRASTORNOS INDICADORES DE LA ENFERMEDAD DE SIDA
CÉLULAS T CD4	≥ 500 cél/μl	A1	B1	C1
	200-499 cél/μl	A2	B2	C2
	<200/ cél/μl	A3	B3	C3

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS. CDC, 1993

Para el diagnóstico de sida, a las dos clasificaciones anteriores se le suma un tercer criterio relacionado con los trastornos asociados a la enfermedad; por lo que, entonces, para diagnosticar el sida, según la definición recogida por los CDC (1993), requiere que se confirmen, al menos, una de las 26 condiciones clínicas llamadas indicativas de la enfermedad (anexo A). Todas las categorías son excluyentes y el paciente debe clasificarse en la más avanzada.

En el momento en que los CDC definieron estos estadios, la infección por VIH era “*un camino sin retorno cuyo final era la muerte*”, si un paciente descendía de una categoría no podía recuperarla (14). Con el transcurso del tiempo y los avances terapéuticos, esta clasificación, en parte, ha quedado obsoleta en sus objetivos clínicos y epidemiológicos. Por un lado, hoy es posible mejorar el pronóstico con el TARGA; y, por otro, desde el punto de vista epidemiológico y de salud comunitaria tiene más interés conocer las características de los pacientes recién infectados por el

VIH y su evolución en el tiempo. A pesar de ello, sigue siendo una clasificación que apoya la valoración y el seguimiento clínico del paciente (14).

A diferencia del sistema de clasificación CDC, el proporcionado por la OMS (desarrollado en 1990 y revisado en 2007) se establece con base a las manifestaciones clínicas sin tener en cuenta el recuento de CD4 u otras pruebas analíticas (anexo B), por lo que se emplea, con preferencia, en lugares donde es difícil realizar recuentos de CD4; este motivo hace que sea el sistema de clasificación más empleado en los países en vías de desarrollo (12).

2.1.2. FASES DE LA INFECCIÓN

La infección por VIH y el desarrollo del sida pasa por una serie de fases que se describen a continuación y cuyo comienzo ocurre en el momento en el que la persona se infecta con el VIH (2,6).

Inicialmente se pensaba que tras la primoinfección el virus pasaba a una situación de latencia y, después de algunos años, por causas desconocidas, volvía a reactivarse y a provocar la enfermedad clínica. Más tarde, y gracias a la disponibilidad de eficaces herramientas de medida (especialmente la determinación de la carga viral de VIH y la cuantificación de linfocitos CD4), se ha llegado a conocer que la replicación viral es constante y provoca una respuesta inmune igualmente mantenida, pero que finalmente acaba sucumbiendo al VIH. Esta dinámica viral y de respuesta inmune se correlaciona estrechamente con las manifestaciones clínicas, lo que ha llevado a poder describir al menos tres fases clínicas de la enfermedad: primoinfección o infección aguda, fase intermedia o crónica y fase final (2,7,14).

2.1.2.1. PRIMOINFECCIÓN O INFECCIÓN AGUDA

Una vez que se produce la infección por VIH, el virus inicia su expansión a través de tejidos y órganos del cuerpo. La persona está infectada por VIH, sin embargo, se encuentra en el denominado “periodo ventana”. Este periodo abarca las

4-12 semanas iniciales en las que no se detectan anticuerpos que hagan suponer la existencia del virus y no aparecen síntomas clínicos. Entonces comienza la extensión del virus a través del tejido linfoide, los ganglios linfáticos y el sistema nervioso. En este punto, más del 50% de los pacientes presentan un cuadro clínico muy similar al de la mononucleosis infecciosa (2): fiebre, cefalea, mialgias, poliadenomegalias y rash cutáneo y datos analíticos caracterizados por leucopenia, trombopenia y elevación de las enzimas de histólisis. Al igual que en la mononucleosis infecciosa, el cuadro se autolimita en pocos días (13). Tanto si aparece síndrome mononuclear por VIH como si la primoinfección es asintomática, durante este periodo se detecta una alta replicación viral y diseminación generalizada del VIH con afectación especialmente ganglionar y sistema nervioso y con una importante caída en la cifra de linfocitos CD4. Durante este periodo aún no se ha desarrollado ninguna respuesta humoral y, por lo tanto, no es útil el ELISA VIH para el diagnóstico de la infección, llegando, en este momento, al diagnóstico sólo a través de la PCR de VIH (14).

Pasadas cerca de 20 semanas ya se produce una respuesta inmune específica frente al VIH, que logra una disminución sustancial de su desarrollo, con bajada muy importante de la carga viral circulante y recuperación parcial de las cifras de CD4, aunque sin conseguir erradicar al virus (14).

Inicialmente, esta guerra parece ganada por el sistema inmune, que consigue, a los 6-12 meses, controlar la infección y mantener la carga viral en niveles bajos. Durante este tiempo se van produciendo anticuerpos específicos (aunque no eficaces) frente al VIH, ocurre, por tanto, la seroconversión, y ello da la posibilidad de diagnosticar la infección por VIH mediante el test de ELISA (14).

El curso de esta primera fase dependerá de la virulencia de las cepas infectantes, así como de la capacidad de respuesta del sistema inmunológico de la persona. Sin embargo, una extensión más acentuada por tejidos importantes del cuerpo supondrá que pronto aparezcan los síntomas clínicos que determinarán el diagnóstico de infección por VIH.

2.1.2.2. FASE INTERMEDIA O CRÓNICA

En esta fase intermedia desde la infección por VIH hasta el diagnóstico de sida, se produce un mantenimiento de la defensa humoral y celular del sistema nervioso iniciada en la fase anterior. Los pacientes no presentan síntomas o, a lo sumo, presentan adenopatías, plaquetopenia o trastornos neurológicos de tipo leve. Este equilibrio, con un control aparentemente fácil del VIH y cifras estables de CD4 dura un tiempo prolongado, habitualmente más de 10 años. Sin embargo el virus continúa replicándose en el cuerpo y extendiéndose por sus tejidos (13).

Como la velocidad de progresión de la infección no es igual para todas las personas se han agrupado en tres velocidades (14):

- Progresadores típicos: el 80-90% de los infectados tardan entre 10-12 años en desarrollar la enfermedad, es decir, tener criterios de sida.
- Progresadores lentos: entre el 5-10% tardan muchos más años.
- Progresadores rápidos: otro 5-10% de los pacientes en los que el desarrollo de sida se produce en poco tiempo.

2.1.2.3. FASE FINAL

La actividad replicativa elevada del virus en el cuerpo de la persona infectada es una característica importante de esta fase. La inmunosupresión, la alteración del estado general, las infecciones oportunistas y los trastornos neurológicos también la definen. Al mismo tiempo, se están produciendo déficits en las reservas de linfocitos encargadas de hacer frente al virus. Es en este momento, es cuando el paciente desarrolla el sida. Como en las fases anteriores, la variabilidad individual y las características virológicas jugarán un papel importante en esta etapa.

3. EPIDEMIOLOGÍA

A finales de 2009, se estimaba que en el mundo vivían con VIH 33.3 millones (31.4-35.3 millones) de personas (fig. 1) y que 25 millones de personas habían muerto a causa del sida desde que se declaró la epidemia. En este mismo año se estimó que 2.6 millones (2.3-2.8 millones) de personas se infectaron con el virus, de los cuales 2.6 millones eran adultos y 370.000 eran niños menores de 15 años (15).

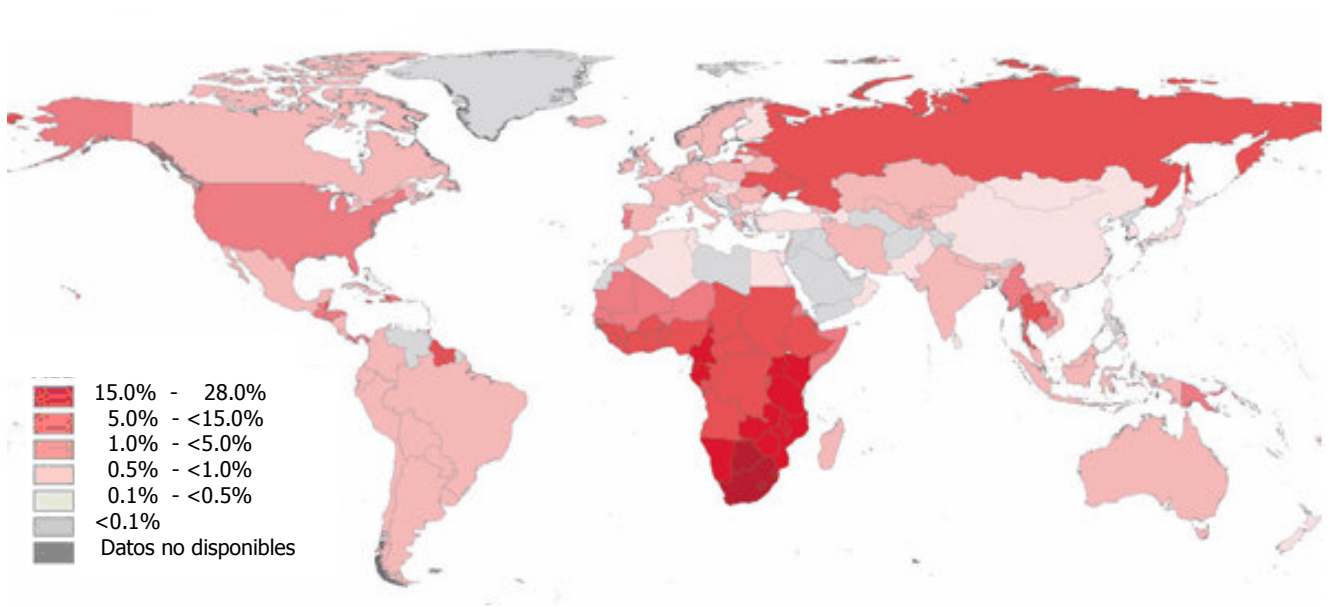


FIG. 1. PREVALENCIA DE VIH EN ADULTOS (15)

A pesar de estas cifras, ONUSIDA afirma que se está produciendo una estabilización del sida en el contexto global, que el número de nuevas infecciones por VIH está disminuyendo desde 1990 y el número de muertes por sida ha descendido gracias a los antirretrovirales (15) (fig. 2).

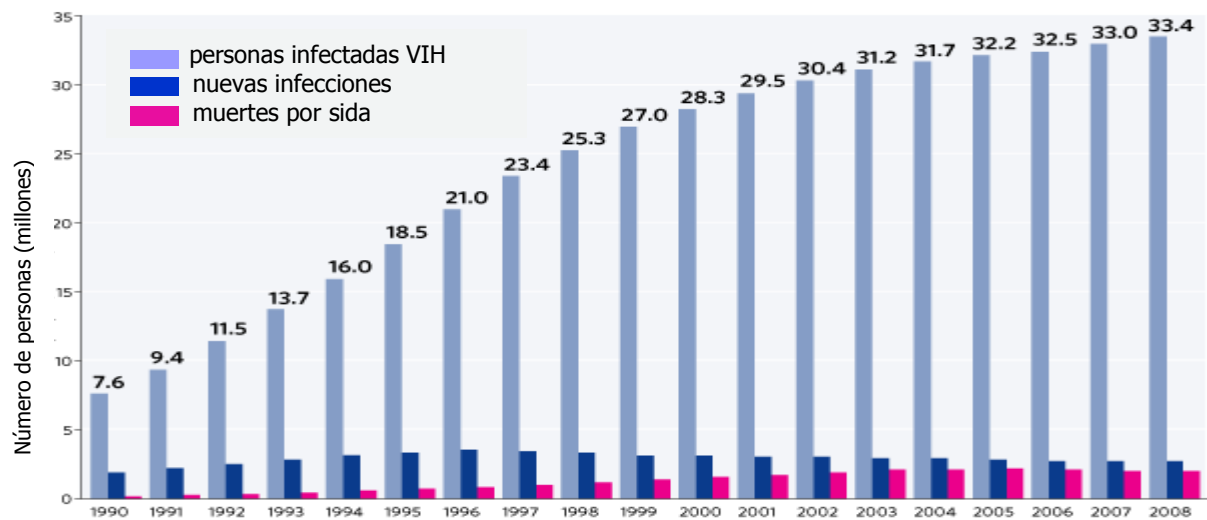


FIG. 2. NÚMERO DE PERSONAS INFECTADAS, NUEVAS INFECCIONES Y MUERTES POR SIDA (MILLONES) (16)

África Subsahariana es la región más afectada del mundo. En ese sentido, en 2009 se estimaba que en esta zona 22.5 millones (20.9-24.2 millones) de personas estaban infectadas por VIH y ese año habían muerto 1.3 millones (1.1-1.5 millones) de adultos y niños a causa del sida, y se habían producido 1.8 millones (1.6-2.0 millones) de nuevas infecciones, aunque esta última cifra es menor a los 2.2 millones (1.9-2.4 millones) de nuevas infecciones que se produjeron en 2001 en esta zona. Otro dato esperanzador para los países de África Subsahariana es el hecho de que 22 de los 33 países en los que, entre 2001-2009, se registró un descenso de más del 25% de la incidencia de VIH pertenecen a esta zona (fig. 3) (15).

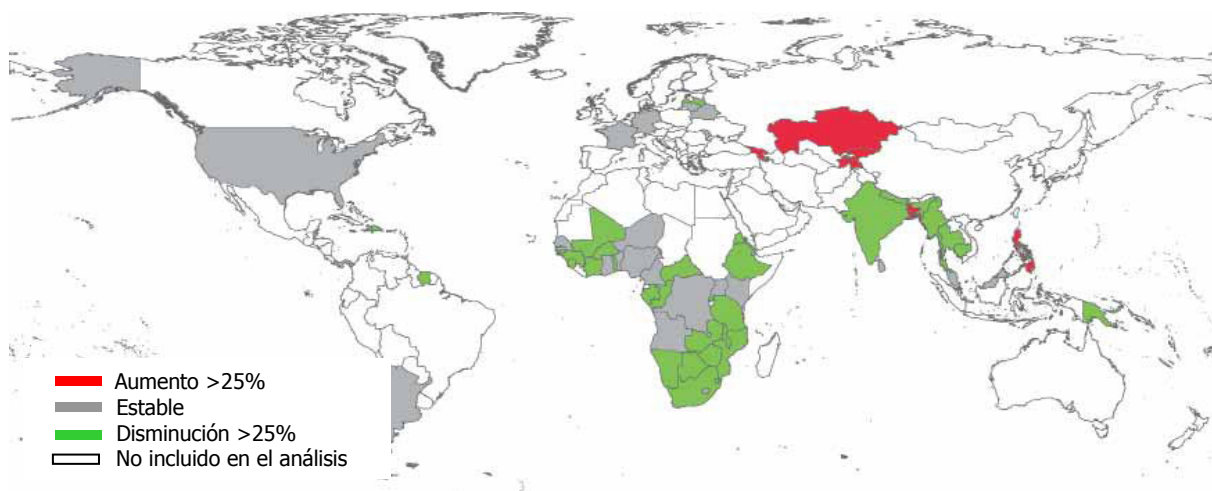


FIG. 3. CAMBIOS EN LA INCIDENCIA DE VIH 2001-2009 (15)

Las mujeres representan la mitad de las personas que viven con el VIH en todo el mundo y más del 60% de las infecciones por el VIH en África Subsahariana. Durante los últimos 10 años, la proporción de mujeres entre personas que viven con el VIH ha permanecido estable a nivel mundial, pero ha crecido en muchas regiones (17,18).

Varios autores (15,17,18) coinciden al afirmar que, mundialmente, la epidemia se está feminizando. Factores biológicos, socioeconómicos y culturales son los que hacen a la mujer más vulnerable a la infección y están contribuyendo a la feminización de la infección (19). Las mujeres y las niñas son, una vez más, la población más perjudicada. Las desigualdades por razón de sexo, la violencia sexual, el acceso limitado a servicios de salud sexual y reproductiva, algunas normas sociales y culturales, unido a la mayor vulnerabilidad biológica a la infección respecto a los hombres, agudizan la feminización de la enfermedad.

3.1. VIH/SIDA EN ESPAÑA

España es uno de los países de Europa occidental con más alta incidencia de sida (20,20,21). Hasta diciembre de 2008 se habían notificado en España un total acumulado de 79363 casos de sida (20). En 2009 se diagnosticaron 1275 nuevos casos de sida (20). Los notificados en 2009 suponen un descenso del 81.1% respecto a los notificados en 1996, año previo a la generalización de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad, y un descenso del 11.3% en hombres y de 12.7% en mujeres con respecto a 2008. En 2009 se mantiene la tendencia descendente iniciada años atrás en el grupo de usuarios o ex usuarios de drogas por vía parenteral y también bajan, en relación al mismo periodo, los casos atribuidos a relaciones sexuales no protegidas entre hombres y a la transmisión heterosexual (20).

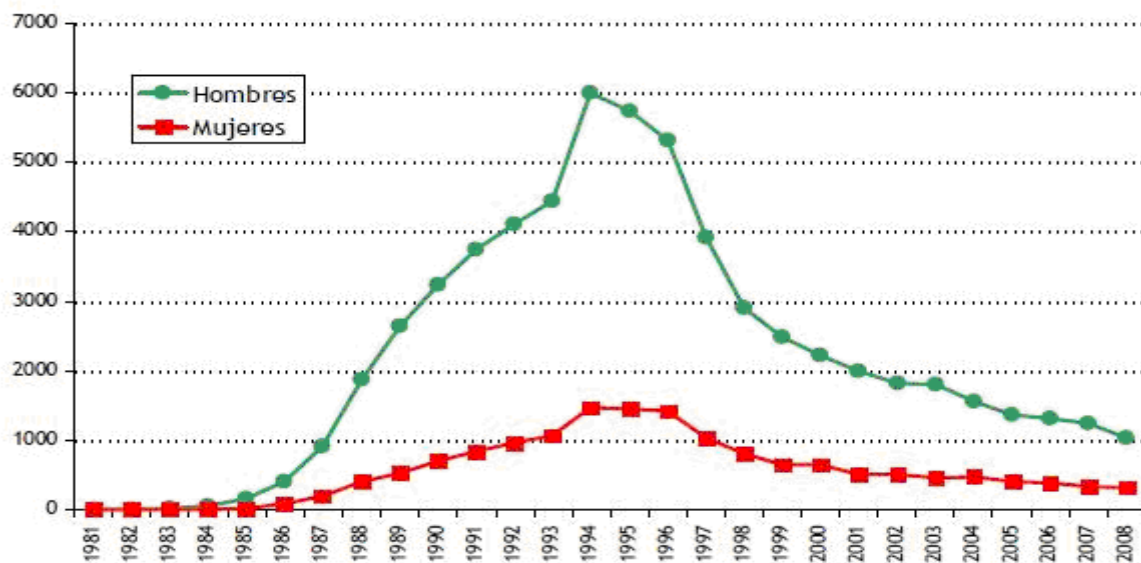


FIG. 4. INCIDENCIA DE SIDA EN ESPAÑA POR SEXO (20).

En 2009, el 77% de los diagnósticos de sida recayeron en hombres, situándose la edad media del diagnóstico en 41 años. La proporción de los casos pediátricos (menores de 13 años) fue de 0.3%. El 32% de las personas que ha desarrollado sida en este año contrajeron la infección por compartir material de inyección para la administración parenteral de drogas, lo que afectó al 40.3% de los hombres y al 25.8% de las mujeres. Los individuos que contrajeron la infección por relaciones heterosexuales no protegidas ascienden al 34.7% de los casos y, en números absolutos, continúan siendo más frecuentes en hombres que en mujeres. Sin embargo, proporcionalmente, entre las mujeres esta categoría adquiere especial relevancia, pues representa el 60% de los diagnósticos de sida notificados en 2009. La tercera vía de transmisión más frecuente fueron las relaciones homosexuales entre hombres, que supone el 23% de todos los casos y el 30% de los que afectan a hombres. Por lo tanto, en 2009, se observa un predominio de la transmisión sexual, que representan el 57% de los nuevos casos de sida (20).

Es decir, aunque la epidemia de VIH/sida en España se centró, desde su inicio en 1981, en usuarios de drogas inyectadas, hace ya unos años se ha evidenciado un cambio de patrón epidemiológico pasando a ser la vía más frecuente de transmisión la sexual (incluyendo, tanto la transmisión heterosexual, como homosexual),

mostrando una tendencia a extenderse desde poblaciones especialmente vulnerables hacia población general (18).

Aunque en España el Registro Nacional de Casos de sida proporciona información nacional sobre las personas que han desarrollado el estadio más avanzado de la infección, hasta el momento, no existe en nuestro país un registro nacional de los nuevos diagnósticos (19). Este hecho provocó que en 2007 la Resolución del Parlamento Europeo, ante la carencia de un sistema de notificación de nuevas infecciones por VIH en España e Italia, solicitara a ambos países la comunicación de sus datos nacionales (19). Así, los datos disponibles en nuestro país sobre los nuevos diagnósticos en 2007 procedían de 8 comunidades autónomas, que representaban casi un tercio del total de la población española (19). No obstante, la población cubierta va ascendiendo y, en este sentido, en 2009 los datos de nuevos diagnósticos de infección por VIH son los notificados en 15 comunidades autónomas que cubre un 64% del total de la población nacional (22).

A pesar de carecer de datos nacionales, se estima que la tasa media de nuevos diagnósticos por VIH se sitúa en 79.3 casos por millón de habitantes (22). En 2009, las 15 comunidades participantes notificaron 2264 nuevos diagnósticos de VIH. Casi el 80% eran hombres con una edad media de 37 años. La transmisión en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH) fue la más frecuente, 42.5%, seguida de la heterosexual, 34.5%, y la que se produce entre usuarios de drogas inyectadas (UDI), 8.1%. El 37.6% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países (22).

La encuesta hospitalaria de pacientes de VIH/sida que presenta los resultados correspondientes a la encuesta realizada en abril de 2010 y el análisis del periodo 2000-2010 concluye que en nuestro país (23):

- Más de la mitad de las personas atendidas en este periodo se infectaron por ser usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).
- La mayoría de los pacientes atendidos eran hombres.
- La proporción de personas infectadas por vía sexual está aumentando.
- El número de personas procedentes de otros países está creciendo.

- Un porcentaje importante de pacientes afirmaba mantener prácticas sexuales sin preservativo.
- Un porcentaje no desdeñable de las personas que se infectaron por compartir material de inyección había consumido drogas inyectadas en el mes previo a la encuesta.

4. EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En 1987 se aprobó el uso del primer inhibidor de la transcriptasa inversa la zidovudina, también conocido como AZT, como monoterapia en pacientes VIH +. No obstante, la monoterapia pronto se mostró que era inefectiva porque el VIH, aunque tiene un ciclo de vida muy corto (su vida media es alrededor de seis horas en la persona infectada), presenta una rápida replicación y mutación, por lo que rápidamente se vuelve resistente a las terapias simples; por ello, las terapias con inhibidores de transcriptasa inversa eran capaces, en principio, de reducir la replicación del virus, pero en poco tiempo se volvían ineficaces (24). Ante esta situación, se hizo necesario el desarrollo de nuevos fármacos capaces de reducir drásticamente la carga viral, para con ello reducir también su capacidad de replicación y mutación. A mediados de 1996 apareció un nuevo tipo de antirretrovirales denominados inhibidores de la proteasa, enzima responsable de la replicación del virus dentro del linfocito. La inclusión de estos fármacos y su combinación con los anteriores dio lugar a lo que hoy se conoce como terapia de gran actividad (TARGA o HAART en inglés: Highly Active Antiretroviral Therapy) (24).

Actualmente hay una arsenal terapéutico lo suficientemente efectivo para controlar la infección del VIH en los países desarrollados, sin embargo no ocurre lo mismo en los países en vías de desarrollo (25). Así, a finales de 2009, el número de personas en tratamiento con antirretrovirales en los países de ingresos medios y bajos se estimó en 5.25 millones de personas (26). Si bien esto representa un aumento de más de 1.2 millones con respecto a diciembre de 2008, esta cifra supone que tan sólo un tercio de las personas que lo necesitan tienen acceso a un tratamiento antirretroviral (26). Por otro lado, esta cifra también es insuficiente si se

quieren lograr los objetivos del Milenio, que persiguen llevar el tratamiento a todas las personas que lo necesitan (25). A esto hay que unir la crisis financiera y la consiguiente recesión económica que han llevado a algunos países a revisar sus compromisos con los programas de lucha contra el VIH. La reducción de la financiación de los servicios relacionados con la infección por el VIH amenaza, no sólo con anular los beneficios obtenidos en los últimos años, sino que también pone en gran peligro la consecución de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) (26).

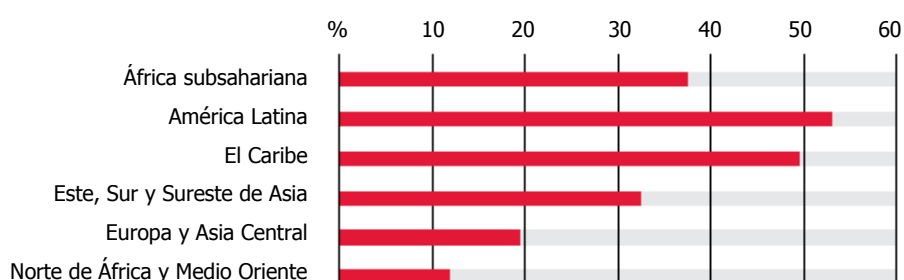


FIG. 5. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PAISES EN VIAS DE DESARROLLO (15)

En nuestro país, desde 1995 el Plan Nacional sobre el sida (PNS) y su consejo Asesor Clínico editan y actualizan con periodicidad anual las "*Recomendaciones de tratamiento antirretroviral en el adulto*", publicándolas en la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, y en sus respectivas páginas Web (11).

En España, la terapia antirretroviral se administra a través de los servicios de farmacia hospitalaria. Aunque la estimación del coste generado por la utilización de fármacos antirretrovirales es complejo, dado el elevado número de terapias de combinación y el número de fármacos disponibles en la actualidad, se calcula que en nuestro país el coste anual por paciente se sitúa entre 9500 y 10000 euros (27-29) y se estima que el gasto destinado a antirretrovirales en un hospital representa más de la séptima parte del total del gasto destinado a la farmacia hospitalaria (30,31).

4.1. TARGA

La base del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) reside en el empleo de una combinación de fármacos que atacan en diferentes etapas del ciclo de reproducción viral o diferentes aspectos del mismo, generando una inhibición más eficaz del proceso viral y su replicación (fig. 6).



FIG. 6. DIANAS DE ACTUACIÓN DE LOS ANTIRRETROVIRALES (32)

Este tratamiento está formado, fundamentalmente, por una combinación de fármacos que se engloban dentro de tres grupos de antirretrovirales¹ (tabla 3): inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN o NRTI en inglés), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN o NNRTI en inglés) e inhibidores de la proteasa (IP o PI en inglés). El uso combinado de estos tres tipos de fármacos en las fases iniciales de la infección, cuando la cantidad de virus es escasa, hace que el tratamiento sea más eficaz.

¹ La combinación más común suministrada a aquellos que comienzan el tratamiento consta de dos ITIAN combinados con un ITINAN o un inhibidor de la proteasa "reforzado". El ritonavir (en pequeñas dosis) es el medicamento utilizado más comúnmente para reforzar a un inhibidor de la proteasa. Un ejemplo de una combinación común son los dos ITIAN zidovudina y lamivudina combinados con el ITINAN efavirenz.

ITIAN	ITINAN	IP	IF	CCRS	II
Zidovudina (AZT)	Neviparina (NVP)	Saquinavir (SQV)	Enfuvirtida (T-20)	Maraviroc	S1360
Didanosina (ddI)	Efavirenz (EFV)	Nelfinavir (NFV)			Raltegravir
Lamivudina (3TC)	Delavirdina	Ritonavir (RTV)			
Zalcitabina (ddC)	Etravirina	Indinavir (IDV)			
Estavudina (d4T)		Amprenavir (APV)			
Abacavir (ABC)		Lopinavir (LPV)			
ITIA nucleótidos		Atazanavir (ATV)			
Tenofovir (TDF)		Fosamprenavir (FPV)			
Emtricitabina (FTC)		Tipranavir (TPV)			
		Darunavir			
		Mozenavir			

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido y nucleótido. ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: inhibidores de la proteasa. CCRS: Antagonistas correceptores CCRS; IF: inhibidores de la fusión II: inhibidores de integrasa.

TABLA 3. NOMBRE GENÉRICO DE ANTIRRETROVIRALES

En diciembre de 2010, en nuestro país, se disponía de 23 antirretrovirales comercializados pertenecientes a seis familias (11) (tabla 4).

Con el fin de simplificar el tratamiento, varias compañías farmacéuticas han comercializado varios antirretrovirales juntos, lo que se denomina combinaciones de antirretrovirales a dosis fijas (CADF) o “combos”. Cuando se diseña una CADF debe cumplirse una serie de premisas para asegurar su eficacia a largo plazo, como: no presentar toxicidades similares o aditivas, no requerir ajustes individuales de dosis, y presentar características farmacocinéticas concordantes (33). Esto último se refiere no sólo a su frecuencia de administración, sino a la semivida de eliminación, muy importante cuando el paciente omite alguna dosis o interrumpe el tratamiento (33). Actualmente, en nuestro país, se dispone de las siguientes CADF: zidovudina/3TC (*Combivir*[®]), zidovudina/3TC/ABC (*Trizivir*[®]), TDF/FTC (*Truvada*[®]), efavirenz/TDF/FTC (*Atripla*[®]), ABC/3TC (*Kivexa*[®]) y lopinavir/ritonavir (*Kaletra*[®]) (11,33).

En las guías norteamericanas de antirretrovirales, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), la *Food and Drug Administration* (FDA) y los *National Institutes of Health* (NIH) y la *European AIDS Clinical Society* (EACS) consideran la coformulación a dosis fijas una ventaja destacable y recomiendan específicamente el uso de parejas de análogos de nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN) en coformulaciones (TDF/FTC o ABC/3TC) (33).

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL
Zidovudina	<i>Retrovir[®]</i> <i>ZidovudinaCom binopharm[®]</i>
Didanosina	<i>Videx[®]</i>
Estavudina	<i>Zerit[®]</i>
Lamivudina	<i>Epivir[®]</i>
Emtricitabina	<i>Emtriva[®]</i>
Abacir	<i>Ziagen[®]</i>
Tenofovir	<i>Viread[®]</i>
Nevirapina	<i>Viramune[®]</i>
Efavirens	<i>Sustiva[®]</i>
Etravirina	<i>Intelence[®]</i>
Indinavir	<i>Crixivan[®]</i>
Ritonavir	<i>Norvir[®]</i>
Saquinavir	<i>Invirase[®]</i>
Nelfinavir	<i>Viracept[®]</i>
Fosamprenavir	<i>Telzir[®]</i>
Lopinavir	<i>Kaletra[®]</i>
Atazanavir	<i>Reyataz[®]</i>
Darunavir	<i>Prezista[®]</i>
Tipranavir	<i>Aptivus[®]</i>
Maraviroc	<i>Celsentri[®]</i>
Raltegravir	<i>Isentress[®]</i>
Enfuvirtida	<i>Fuzean[®]</i>

TABLA 4. ANTIRRETROVIRALES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

4.2. INICIO DEL TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento antirretroviral deben consistir en la consecución de una supresión máxima y perdurable de la replicación viral, el establecimiento o la conservación de la función inmune, la reducción de la morbilidad y la mejora de la calidad de vida (34). Por otro lado, el tratamiento antirretroviral no debería limitarse a la elección de una pauta efectiva, sino que se debería llevar a cabo un abordaje global del paciente, teniendo en cuenta su dimensión biológica, psíquica y social; sólo de este modo se podrán obtener los resultados deseados a largo plazo, que no se limitan a conseguir una viremia indetectable (34). Sin embargo, la situación clínica basada en la carga viral, la cifra de células CD4 y la presencia o no de

manifestaciones clínicas determinan, en gran medida, la recomendación general de inicio del tratamiento antirretroviral.

Hasta 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendaba el inicio del tratamiento a partir de un recuento de linfocitos-T CD4 igual o inferior a 200 células/mm³ (26). Actualmente recomienda iniciar el tratamiento cuando los recuentos de células CD4 alcanzan cifras iguales o inferiores a 350 células/mm³, independientemente de que los pacientes presenten o no síntomas clínicos (26). Aunque este cambio ha aumentado de 10.1 a 14.6 (13.5-15.8) millones el número estimado de personas que necesitaban tratamiento antirretrovírico a finales de 2009, se prevé que, a plazo medio, la mayor inversión inicial necesaria para ajustarse a estas directrices se verá plenamente compensada por una reducción de las hospitalizaciones y de las tasas de morbilidad y mortalidad (26). EEUU, por su parte, ha ido más lejos, y las nuevas directrices establecen una franja de 350 a 500 CD4 como óptima para el comienzo del tratamiento (35).

En nuestro país, las guías redactadas por GESIDA y el plan Nacional del sida (11) recomiendan en los pacientes asintomáticos basar el inicio del tratamiento antirretroviral en los resultados de determinación de linfocitos CD4 (CD4/μL), en la carga viral plasmática (CVP) y en las comorbilidades del paciente. En este sentido:

1. Si los linfocitos CD4 son inferiores a 350 células/μL se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral.
2. En caso de que los CD4 se encuentren entre 350 y 500 células/μL se recomienda el tratamiento, salvo en casos de número estable de CD4, CVP baja o poca predisposición del paciente.
3. Si los linfocitos CD4 son superiores a 500 células/μ, en general, se puede atrasar el tratamiento, aunque se debe reconsiderar en los pacientes con cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B que requiera tratamiento, riesgo cardiovascular elevado, nefropatía VIH, CVP superior a 100000 copias/mL, proporción de CD4 inferior a 14%, edad superior a 55 años y en parejas serodiscordantes con riesgo de transmisión sexual.

En estas guías se recomiendan incluir, en el esquema terapéutico, dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido y un inhibidor de la transcriptasa no análogo, o dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido y un inhibidor de la proteasa, potenciado con ritonavir, aunque son posibles otras combinaciones (11).

5. LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Hipócrates ya observó que los pacientes a menudo mentían cuando decían haber tomado sus medicinas (36). Desde entonces muchos profesionales han dejado testimonio sobre ésta y otras conductas relacionadas con la adherencia. A partir de 1950, el estudio de la adherencia adquiere mayor interés empírico, posiblemente motivado por el incremento en la prevalencia de las enfermedades crónicas y la importancia que adquiere el paciente en el manejo de su tratamiento (37). Numerosos estudios que aparecen desde ese momento ponen de manifiesto una serie de consecuencias negativas asociadas al incumplimiento de las prescripciones de salud, las cuales se pueden agrupar en cuatro grandes apartados: 1/ incremento de los riesgos, la morbilidad y la mortalidad; 2/ aumento de la probabilidad de cometer errores en el diagnóstico y en el tratamiento; 3/ incremento del coste sanitario y 4/ desarrollo de sentimientos de insatisfacción y problemas en la relación que se establece entre el profesional y el paciente (36).

En la bibliografía anglosajona suelen emplearse, habitualmente, dos términos indistintamente para hacer referencia a la puesta en práctica de las recomendaciones de salud o terapéuticas: "*compliance*" (cumplimiento) y "*adherence*" (adherencia) (38,39), aunque el término adherencia se emplea mucho más quizás porque el término cumplimiento implícitamente parece denotar una actitud pasiva del paciente (39).

A pesar de no existir unanimidad a la hora de definir adherencia, una de las definiciones más aceptada es la que dieron Epsein y Cluss, en el año 1982. Para estos autores la adherencia o el cumplimiento es "*La coincidencia entre el*

comportamiento de una persona y los consejos de salud y prescripciones que ha recibido”(40).

El concepto de adherencia o cumplimiento al tratamiento hace referencia a una gran diversidad de conductas. Entre ellas se incluyen desde tomar parte en el programa de tratamiento y continuar con el mismo, hasta desarrollar conductas de salud, evitar conductas de riesgo, acudir a las citas con los profesionales de la salud, tomar correctamente la medicación y realizar adecuadamente el régimen terapéutico (36,40-43).

Además de implicar una diversidad de conductas y cambios de conducta, la adherencia puede ocurrir en cualquier momento (al inicio, durante o al finalizar un programa terapéutico) o circunstancias (ej: el paciente se adhiere bien a la recomendación de no consumir alcohol cuando está en casa, pero los fines de semana la incumple), o a ciertas prescripciones o recomendación, pero no a otras (ej: un diabético insulín dependiente se puede adherir bien a las inyecciones de insulina, pero no a la dieta prescrita).

Por lo tanto, al hablar de la adherencia se está haciendo referencia a un fenómeno múltiple, porque son muchas las conductas que en ella se incluyen, y complejo, porque se puede dar en un momento, pero no en otro; en unas circunstancias, pero no en otras y a una parte del tratamiento, pero no a otras (44).

Así, la adherencia debe verse como el resultado de un proceso complejo que se desarrolla a través de diferentes etapas: aceptación del diagnóstico, percepción de la necesidad de realizar el tratamiento de forma correcta, motivación para hacerlo, disposición y adquisición de habilidades para llevarlo a cabo, capacidad de superar las barreras o dificultades que aparezcan, y el mantenimiento de los logros alcanzados con el paso del tiempo (45). Por lo tanto, debe considerarse como un estado, más que como una variable de rasgo, y en lugar de pensar en ella como un fenómeno de todo o nada, se debe ver como una serie de conductas dinámicas.

Por lo que se refiere a la conducta de toma de medicación, pueden aparecer los siguientes problemas en la adhesión:

- a/ Errores de omisión: el paciente no toma el medicamento prescrito, independientemente de cuál sea la razón.

- b/ Errores de dosis: el paciente no se toma la dosis indicada, ya sea por información inadecuada o porque él decida que requiere una dosis mayor o menor.
- c/ Errores en el tiempo: el paciente no se toma los medicamentos a las horas indicadas
- d/ Errores en el propósito: el paciente se equivoca en la toma de los diferentes medicamentos prescritos, ya sea por confusión propia o porque la información recibida resulte inadecuada.
- e/ Automedicación: el paciente se administra medicamentos no prescritos.

5.1. LA ADHERENCIA AL TARGA

El objetivo de la terapia de gran actividad (TARGA) es la supresión profunda y duradera de la replicación viral (11). Es conocido que, diariamente, el VIH produce alrededor de 10^{10} viriones en cada persona infectada. Si no se asegura la existencia de concentraciones terapéuticas de los fármacos, suficientes para inhibir esta replicación, la aparición de resistencias es altamente probable. Entre los numerosos factores que pueden contribuir a la no consecución de los objetivos terapéuticos deseados destaca, por su necesidad, la adherencia incorrecta al tratamiento.

La adherencia al tratamiento antirretroviral puede definirse como: *"la habilidad de la persona VIH/sida en la elección, comienzo, manejo y mantenimiento de la combinación farmacológica con el fin de controlar la replicación viral del virus y mejorar su sistema inmune"* (46) o como *"la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del tratamiento antirretroviral, que permita mantener su cumplimiento riguroso con el objetivo de conseguir una adecuada supresión viral"* (47).

5.2. MEDIDA DE LA ADHERENCIA

Evaluar la adherencia al TARGA de forma precisa no es una tarea sencilla. A pesar de la necesidad de una medición rigurosa de la adherencia al TARGA, hasta el

momento, no existe un método ideal para evaluarla (48,49), por lo que es recomendable emplear más de una estrategia (47,50-55). El método ideal debería ser altamente sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, ser fiable y reproducible, rápido y económico (47).

Además de no existir un método ideal para evaluar la adherencia, su medida presenta otras dos dificultades: 1/ la cantidad mínima de TARGA que el paciente necesita ingerir para conseguir la máxima eficacia del tratamiento no está claramente establecido (56,57), aunque los porcentajes más aceptados oscilan entre $\geq 90\%$ y $\geq 95\%$. (56,58-60); y 2/ el TARGA suele estar formado por varios medicamentos, por lo que es necesario estimar la adherencia a cada uno de ellos.

Aunque en muchas investigaciones se trata a la adherencia al TARGA como una variable dicotómica (adherencia vs. no adherencia), la adherencia es una variable continua que puede oscilar entre un porcentaje de 0 a más de 100, dado que en alguna ocasión los pacientes pueden ingerir más de la medicación prescrita.

Los métodos existentes para evaluar la adherencia se pueden agrupar en dos grandes grupos: técnicas directas y técnicas indirectas (39). Las técnicas directas están representadas, casi exclusivamente, por la determinación directa del fármaco en plasma. Aunque se considera el método más objetivo, la gran variedad intra e interindividuales existente, dificulta la interpretación de los resultados y el establecimiento de un umbral estándar que permita clasificar a los pacientes (47). Por otro lado, al precisar para su determinación la presencia de expertos en la materia, hace que constituya un método poco práctico para poderlo aplicar de forma sistemática en la atención diaria de los pacientes, así como un método más caro y que no informa de la adherencia a un determinado fármaco los días o semanas previas a la determinación (53,54).

Las técnicas indirectas son varias, en ellas se incluyen (39,61):

- Autoinforme. Es la medida más empleada para medir la adherencia al TARGA (62) porque es una estrategia fácil de emplear, de bajo coste y, además, se puede utilizar en una gran variedad de situaciones, tanto clínicas como de investigación (62). Entre sus inconvenientes se encuentran que suele sobrestimar la adherencia (63,64) y que evalúa la

adherencia en un momento distinto de cuando se produjo, por lo que variables como la discapacidad social, los olvidos y el estado de ánimo puede afectar a los resultados (65,66). Existen múltiples cuestionarios (52,64,67,68); posiblemente el más empleado es la escala ACTG adherence questionnaire. Entre los cuestionarios validados en población española se encuentran el SERAD (49) (anexo D) y SMAQ (68).

- Dispositivo electrónico de monitorización. Consiste en un tapón que tiene incorporado un microprocesador que detecta el día y la hora en que éste se abre. Aunque aporta una información muy detallada, entre sus inconvenientes se encuentran: el elevado coste del sistema y que sólo es aplicable a pacientes motivados (requiere el transporte de envases grandes en todo momento). Por otro lado, a pesar de su precisión, es posible manipular los resultados dado que la apertura del envase no implica necesariamente la ingesta de la medicación.
- Registro de dispensación de medicación. Es un sistema sencillo ya que, en el momento actual, los fármacos antirretrovirales son especialidades farmacéuticas de uso hospitalario, correspondiendo su dispensación a los servicios de farmacia hospitalaria. Los registros se realizan de forma rutinaria, independientemente de que se aborden estudios de adherencia. No obstante, hay que tener en cuenta que disponer de la medicación no implica necesariamente tomarla o hacerlo de forma adecuada, si bien, el no acudir al servicio de farmacia, de forma regular, suele predecir significativamente un problema de adherencia (47). Aunque no acudir a recoger la medicación, también puede indicar otros motivos, como un ingreso hospitalario o la posibilidad excepcional de que el paciente obtenga los medicamentos antirretrovirales de otra forma diferente a la dispensación personalizada en el servicio de farmacia (ej. compartir medicamentos con su pareja, otros familiares o entorno social) (69).
- Recuento de medicación sobrante. Aunque este método es difícil de aplicar ya que requiere, por una parte, la voluntad del paciente de devolver la medicación sobrante y, por otra, la disponibilidad de personal suficiente en el servicio de farmacia para contar las unidades devueltas algunos autores,

tras comparar este método con otros métodos indirectos encuentran que es el que permite obtener resultados más fiables (53).

- **Carga viral.** Muchos estudios han encontrado una correlación elevada entre el descenso de la carga viral y la adherencia al tratamiento cuando ésta ha sido evaluada por otro método (66,70-73). Si bien, el no alcanzar la supresión de la replicación viral o una vez alcanzada, observar un rebrote de la misma, puede deberse no sólo a la falta de adherencia, sino, también, a un fracaso terapéutico. Por otro lado, algunos pacientes pueden omitir dosis de determinados fármacos de la combinación y obtener resultados favorables a corto plazo (68). Además, la situación clínica y el resultado virológico e inmunológico no deberían considerarse métodos de estimación de la adherencia, sino, más bien, una consecuencia de ésta. En este sentido, los estudios de adherencia deberían considerar, sistemáticamente, la relación entre sus resultados y los resultados virológicos de forma prospectiva (74).
- **Datos analíticos.** Algunos datos analíticos obtenidos de rutina pueden hacer sospechar de un mal cumplimiento. Por ejemplo, la zidovudina produce elevación del volumen corpuscular medio o la didanosina aumenta los niveles de ácido úrico. En pacientes tratados con alguno de estos fármacos, y que no sufran alteraciones de estos parámetros, se debe sospechar de una baja adherencia. Sin embargo, en el momento actual, estos métodos no son manejables por presentar diversos inconvenientes, entre otros, que no permiten cuantificar el grado de cumplimiento, la existencia de variabilidad interindividual a estas alteraciones analíticas y la necesidad de controlar otros factores que también puedan alterar los parámetros bioquímicos mencionados, además de no proporcionar información de otros antirretrovirales de la combinación antirretroviral prescrita (69).

5.3. MODELOS TEÓRICOS

Inicialmente, la adherencia se intentó describir desde características de personalidad y variables sociodemográficas (42,75,76). Desde esta perspectiva, la adherencia es considerada como una tendencia consustancial de la persona y, por consiguiente, relativamente estable y difícil de modificar. Aunque las características de la personalidad y las variables sociodemográficas juegan un papel importante como variables moderadoras o de confusión, de la adherencia este punto de vista pronto demostró ser insuficiente.

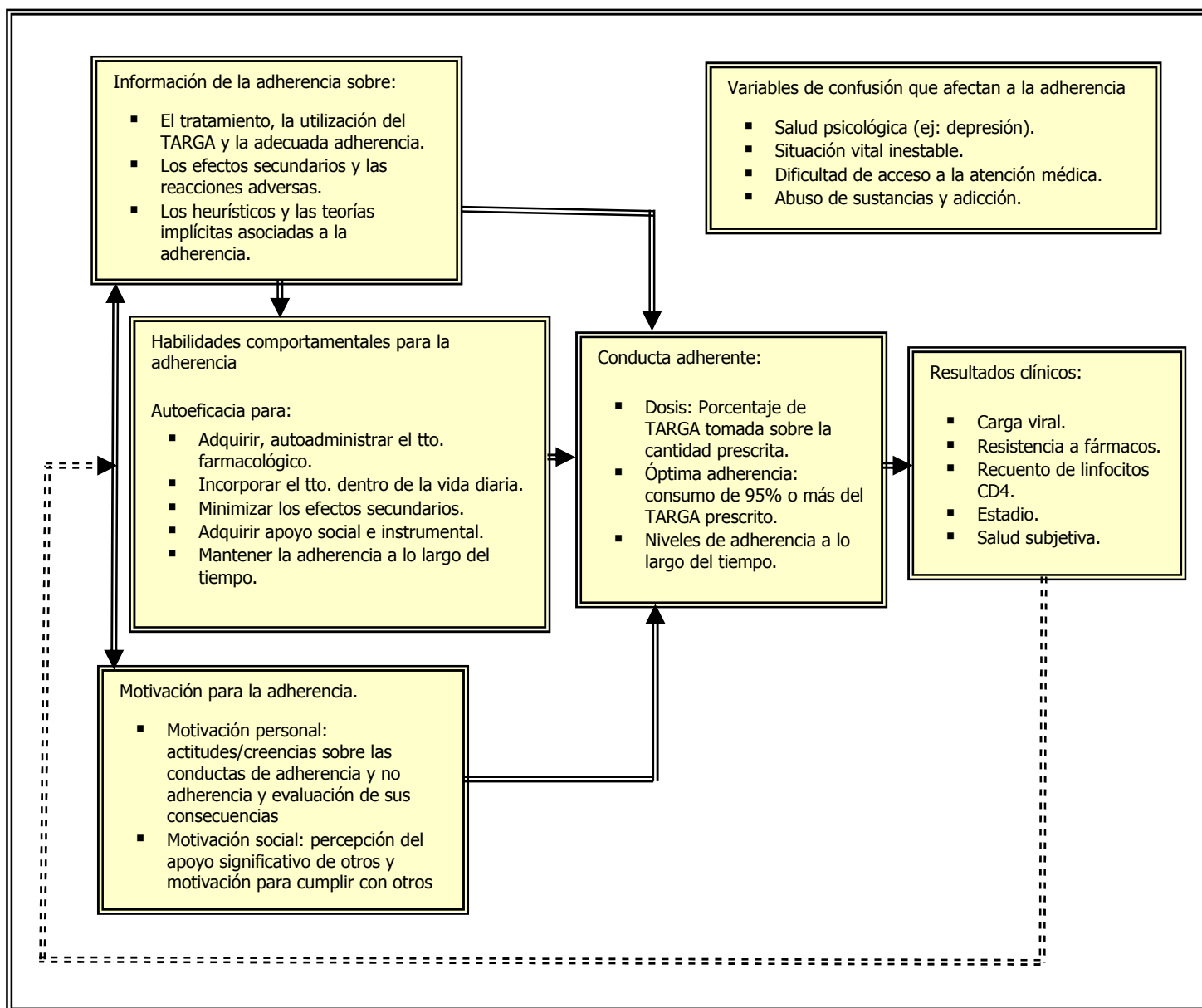
Posteriormente, se intentó ofrecer una explicación desde modelos operantes, focalizados en los estímulos ambientales o claves para provocar la acción, en las consecuencias reforzantes del seguimiento de prescripciones y en la influencia de los procedimientos de moldeamiento o aproximaciones sucesivas para el desarrollo de estas conductas. Aunque más ajustados que los anteriores, estos modelos, por sí solos, también resultaron insuficientes (77). Esta insuficiencia llevó a recurrir a modelos de salud.

Los modelos teóricos que se han empleado más frecuentemente en los estudios sobre adherencia son el modelo de Creencias de Salud y la Teoría de la Autoeficacia de la Teoría Cognitiva Social (78). Específicamente diseñado para abordar la adherencia al tratamiento antirretroviral es el Modelo de Información-Motivación y Habilidades (79).

5.3.1. MODELO INFORMACIÓN-MOTIVACIÓN Y HABILIDADES

Este modelo, propuesto por Fisher, Amico y Harman (2006) (79) con el fin de comprender, predecir y promover la adherencia al TARGA (cuadro 4) parte de la idea de que poseer información relacionada con la adherencia, motivación y habilidades comportamentales para manejar el tratamiento farmacológico son elementos esenciales para la adherencia al TARGA en pacientes VIH+. En este sentido, estos autores sostienen que si los pacientes están bien informados, motivados y poseen habilidades comportamentales para actuar correctamente es más probable que

consigan, con el paso del tiempo, mantener la adherencia y los beneficios del tratamiento.



CUADRO 4. MODELO DE INFORMACIÓN- MOTIVACIÓN Y HABILIDADES COMPORTAMENTALES

Aunque los elementos centrales del modelo son información, motivación y habilidades, ciertas situaciones, circunstancias y características individuales, así como variables culturales pueden actuar, también, como variables moderadoras o de confusión, y afectar, dependiendo de su intensidad, a la adherencia.

Entre sus ventajas cabe citar que es un modelo sencillo y específico, ya que se ha creado, inicialmente, para explicar la adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad, pero puede adaptarse bien para explicar la adherencia en otras patologías. Su sencillez y especificidad favorecen el diseño de intervenciones destinadas a incrementar la adherencia. En este sentido, varios estudios (80,81) que han empleado este modelo a la hora de explicar la adherencia al tratamiento antirretroviral obtienen que las habilidades y la motivación juegan un papel importante a la hora de explicar la adherencia, aunque otra de las variables clave del modelo, la información, por sí sola, no parece desempeñar un papel significativo en el incremento de la adherencia (80). Así, varios estudios (73,82), aunque sin estar enmarcados dentro de este modelo, sostienen que la adherencia está más relacionada con las creencias del paciente sobre su salud, enfermedad y el tratamiento que sobre la información que le han proporcionado.

Entre sus limitaciones se encuentran la ausencia de variables contextuales y de recursos que pueden estar moderando el efecto de, por ejemplo, la motivación, las cuales, a su vez, pueden explicar cómo en un paciente informado, motivado y con habilidades puede disminuir la adherencia a largo plazo.

5.4. VARIABLES ASOCIADAS

Otra vía a la hora de intentar explicar la adherencia es determinar las variables asociadas a la misma. De forma general se han identificado muchas. En este sentido Haynes (1976; 1979) (83,84) llegó a citar más de doscientas variables que podían relacionarse con la adherencia. En relación a la adherencia al tratamiento antirretroviral, las distintas variables identificadas (46,72,74,85-91) se podrían englobar en siete grandes grupos:

- Variables sociodemográficas: el sexo, la edad, el nivel de estudios, el nivel de ingresos, el trabajo, la marginación, estar en prisión, el estado civil, tener hijos y el país de residencia.
- Variables de la infección: la vía de contagio, el estadio de la infección, el tiempo de infección, el tiempo en tratamiento y la carga viral.

- Variables del tratamiento: la toxicidad, los efectos secundarios, la complejidad del tratamiento, el coste del tratamiento y la pauta terapéutica.
- Variables de interacción: la relación terapéutica, el apoyo social, el miedo a ser estigmatizado, las habilidades de comunicación y la satisfacción con los profesionales.
- Dependencias: el abuso de drogas, el consumo elevado de alcohol y estar en programa de deshabituación.
- Comorbilidad física y psíquica.
- Variables psicosociales: la calidad de vida, los sentimientos de autoeficacia, la comprensión de los beneficios del tratamiento, la mala memoria y la capacidad de inclusión de la medicación en su vida diaria.

5.4.1. SOCIODEMOGRÁFICAS

Dentro de las variables sociodemográficas asociadas a la adherencia al TARGA una de las más estudiadas es el sexo. Aunque los resultados no son unánimes, diversos estudios han encontrado una peor adherencia en mujeres que en hombres (17,45,71,86,92-94).

Las diferencias encontradas en esta variable se han atribuido a factores hormonales, a las diferencias en el peso, a la morfología corporal, a la absorción y al metabolismo, a variables socioeconómicas, a la incidencia de trastornos psiquiátricos, al consumo activo de sustancias tóxicas y a la aparición de efectos secundarios (17,86,95). En relación a la asociación entre adherencia, sexo y trastorno mental, varios estudios hallan una incidencia de depresión y mayor frecuencia de tratamiento psiquiátrico en mujeres que en hombres (86,96).

La edad es otra variable sociodemográfica frecuentemente asociada con la adherencia al TARGA. La edad parece ser un factor potenciador de la adherencia. En este sentido, varios autores han encontrado que a menor edad, peor es la adherencia (28,45,73,82,86,92,94,97-106), registrándose una tasa más alta de adherencia en la edad media de la vida.

Un nivel cultural o académico bajo también se asocia, de forma significativa, con una peor adherencia (45,70,86,97,98)). Contar con un trabajo estable se asocia a mejor adherencia (97,98,101,107).

Aunque la pobreza puede considerarse una variable asociada a la mala adherencia terapéutica, Mills et al. (2006) (88), tras realizar un metaanálisis comparando la adherencia al tratamiento en África Subsahariana y Norteamérica, llegan a la conclusión que la pobreza, en si misma, no afecta a la adherencia. siendo otras las variables asociadas a los bajos niveles de ingresos, tales como: la relación terapéutica pobre entre el profesional y el usuario, la depresión no tratada y el abuso de sustancias, las cuales, entre otras, son las responsables de la baja adherencia entre personas de bajo nivel económico en Norteamérica.

Las minorías étnicas y la inmigración también se suelen asociar a una peor adherencia debida, en gran medida, a la concurrencia de precariedad social y económica, así como al desarraigo cultural y afectivo en un marco de discriminación y vacíos legales. Algunas variables predictoras de mala adherencia al TARGA, como la falta de domicilio fijo, la elevada movilidad y la falta de soporte social, son comunes a las de otros grupos en situación de exclusión social; si bien se ven agravadas por barreras lingüísticas, culturales y legales (89).

5.4.2. VARIABLES DE LA INFECCIÓN

La vía de contagio es otra de las variables que se ha asociado a una peor adherencia. Varios autores obtienen una adherencia significativamente peor en los pacientes que han contraído la infección por el consumo de drogas por vía endovenosa frente a otra vía (70,97,108).

El estadio de la infección también se asocia a la adherencia en algunos estudios. En este sentido, Heckman et al. (109) hallan que las personas diagnosticadas de sida se adhieren significativamente más que aquellas en las que la infección no ha progresado hasta sida. No obstante, DiMatteo et al. (110) observan que al incrementar la percepción de severidad en los pacientes, aumenta la adherencia y, por lo tanto, cuando su estado de salud es peor, incrementa la

adherencia; Sin embargo, esta afirmación sólo se cumple cuando la salud del paciente no está muy deteriorada.

El tiempo de infección es otra variable ligada a la adherencia aunque con resultados contradictorios, ya que mientras varios autores obtienen que aquellos pacientes que llevan menos tiempo infectados son los que presentan mejor cumplimiento (98,107,111,112), otros, por el contrario, encuentran un porcentaje de abandono del tratamiento mayor entre los pacientes naive (53,113).

5.4.3. VARIABLES DEL TRATAMIENTO

Varios estudios han identificado que los antecedentes de abandonos previos son un factor que se comporta como predictor de los actuales abandonos terapéuticos (86,114). El periodo crítico en relación con los abandonos parece establecerse en el primer trimestre (113,115).

Las reacciones adversas a los antirretrovirales es una variable identificada en diversas investigaciones (71,86,92,101,112,115-120) como la causa más importante de abandono y déficit en la adherencia antirretroviral, llegando a explicar el 35% de la varianza de la no adherencia (121). Las creencias, al inicio del tratamiento, sobre potenciales efectos secundarios, también se han encontrado asociados a una peor adherencia (73).

La pauta antirretroviral, asimismo, afecta a la adherencia como han puesto de manifiesto algunos autores. Como era de esperar, la simplificación del tratamiento se asocia a una mejor adherencia (47,71,90,91,94,108,118,122-124) y a un mayor grado de satisfacción (125). Se entiende por simplificación del TARGA el cambio de un régimen, con el que se ha conseguido una adecuada respuesta virológica, por otro que mantenga esta eficacia, reduciendo la complejidad del tratamiento y proporcionando un beneficio en la calidad de vida del paciente (91)(126).

Las distintas asociaciones de antirretrovirales también se han identificado como agentes responsables de la adherencia diferencial entre los pacientes (29,90,124,127). El mayor número de efectos secundarios asociados a unas pautas terapéuticas frente a otras es el motivo principal que achacan los autores a esta adherencia diferencial (90,128).

Finalmente, el elevado coste del TARGA se convierta en un factor de abandono del tratamiento en aquellos países en los que los pacientes que carecen de un seguro social que cubra estos tratamientos farmacológicos los convierte en inaccesibles (129).

5.4.4. VARIABLES DE LA INTERACCIÓN

La interacción que se establece entre el profesional de salud y el paciente desempeña un papel importante en la adherencia al TARGA (105,130-134,134,134). Entre las variables que parecen jugar un papel más destacado con la adherencia están: la confianza, la continuidad, la accesibilidad, la confidencialidad, el suministro de información detallada y acorde al nivel cultural del paciente, la toma de decisiones conjuntas y la calidad de la relación terapéutica (11).

Algunos estudios han identificado como principal barrera para la adherencia al tratamiento antirretroviral el temor a ser estigmatizado, si se conoce su condición de VIH/sida, por su familia, amigos o compañeros de trabajo. Esto hecho favorece el que los pacientes se salten dosis, especialmente cuando se encuentran acompañados de otras personas con el fin de evitar ser descubiertos (135).

La falta de apoyo de su pareja (102,118) y el tener hijos a su cargo (102) también se ha asociado con una peor adherencia.

5.4.5. DEPENDENCIAS

Varios estudios muestran que el policonsumo, el consumo de drogas ilegales (82,92,94,97,102,103,119,136,137), los antecedentes de adicción a drogas (128), los años de consumidor de drogas (28) o el consumo diario de alcohol (94,102,103,117) se asocian a una peor adherencia.

Entre el 10-12% de los pacientes infectados por VIH proceden de la drogadicción y de la marginalidad social, aunque en los últimos años está disminuyendo su porcentaje. En muchas ocasiones, son pacientes que además de la infección por VIH o sida, sufren, con frecuencia, trastorno por el uso de sustancias,

trastornos psiquiátricos (inducidos o primarios), alteraciones neuropsicológicas graves y se encuentran en una situación de marginalidad social que no les permite poder llevar una vida con normalidad. Algunos autores establecen que estos pacientes padecen una tricomorbilidad y, debido a sus múltiples problemas concomitantes a la infección VIH, es casi una utopía que puedan conseguir una adherencia adecuada al tratamiento (138).

5.4.6. COMORBILIDAD

La incidencia de enfermedad psiquiátrica es una de las variable que varios estudios han identificado ligada a una peor adherencia (28,45,86,89,127,139).

La prevalencia de enfermedad psiquiátrica grave se encuentra significativamente elevada entre la población VIH+ (5.2–22.9 %) frente a la población general VIH- (0.3–0.4 %). Las entidades psiquiátricas observadas con más frecuencia en pacientes con infección por VIH son la depresión mayor, el trastorno bipolar, los trastornos de personalidad, el consumo de drogas y los trastornos del ánimo (89). Se estima que en más del 50% de los pacientes se dan síntomas depresivos al inicio del tratamiento antirretroviral, y la asociación de depresión y mala adherencia se ha relacionado con una mayor mortalidad (47). La depresión mayor se observa con una frecuencia siete veces superior que en la población similar VIH - (89). Además, la existencia de síntomas de depresión no sólo disminuye la adherencia (80,102,118,129,136,137), sino que también retrasa el inicio del TARGA, que sólo se ve compensado si se recibe algún tipo de tratamiento antidepresivo (93,94,140,141), aumentando la adherencia con el aumento de las visitas a un centro de salud mental (142).

El padecimiento de dolor físico también se asocia a una peor adherencia (143).

5.4.7. VARIABLES PSICOSOCIALES

Entre las variables psicosociales relacionadas con la adherencia, posiblemente la más estudiada es el apoyo social. Varios autores encuentran una asociación entre

la falta de apoyo y la no adherencia (97,98,129,136). Por otro lado, en pacientes VIH+, el bajo apoyo social se ha asociado a una peor salud percibida, más dolor, un peor funcionamiento físico, una mayor dificultad en las actividades diarias, mayor distrés relacionado con la salud y un peor funcionamiento cognitivo (112). La cantidad y disponibilidad de apoyo social y familiar, así como la satisfacción con éste, se asocia significativamente con los estados de salud y calidad de vida percibida en las personas infectadas (24).

Otras variables psicosociales que se han relacionado con la adherencia, son: la autoeficacia (144), la motivación y el contar con habilidades de manejo de la medicación (80,145), las creencias, tanto espirituales (146) como las relacionadas con el tratamiento farmacológico (73,105), la calidad de vida, (106,107), el grado de distrés (147) y las expectativas del paciente hacia el tratamiento.

6. ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN

Desafortunadamente, el TARGA presenta algunas de las características asociadas a la baja adherencia, como: la terapia se prescribe en pacientes asintomáticos, el tratamiento suele causar efectos secundarios, las pautas de tratamiento son complejas y además requieren el cumplimiento de exigencias dietéticas para su correcta absorción, y es un tratamiento a largo plazo. Por ello es importante programar intervenciones encaminadas a incrementar la adherencia, no sólo al inicio, sino, también, para el mantenimiento.

La mayoría de las variables asociadas a la adherencia pueden modificarse con una intervención sanitaria, fundamentalmente: una mayor información sobre la importancia de la adhesión, el adecuar el tratamiento al ritmo de vida del paciente de modo que perciba una mayor facilidad para llevarlo a cabo, trabajar sobre el establecimiento de rutinas adaptadas a su estilo de vida, proporcionar habilidades de automanejo de la medicación, ayudar para el abandono del consumo de drogas ilegales, proporcionar habilidades enfocadas a disminuir el impacto del tratamiento en su vida diaria, así como a anticipar posibles dificultades o desmotivaciones derivadas del paso del tiempo (27,78,89,148-156). Martín et al. (157) afirman que

incluso en circunstancias muy difíciles, como las personas sin hogar, es factible conseguir una buena adherencia al TARGA si se ofrecen servicios e incentivos adecuados a las necesidades del paciente.

Existen múltiples estrategias orientadas a incrementar la adherencia, Epstein y Masek, en 1976, ya catalogaron más de 300 técnicas diferentes encaminadas a lograr este objetivo (36). Para mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico, en general, parece no existir una estrategia de intervención superior a otras (46,158). Distintas revisiones sistemáticas encuentran que las intervenciones que combinan los componentes cognitivos, conductuales y afectivos son más eficaces que los centrados en uno sólo de estos aspectos (47); así como aquellas encaminadas a adquirir habilidades prácticas para el manejo de la medicación, las intervenciones individuales, con una duración de doce semanas o más (159), y las dirigidas a personas que anticipan o tienen problemas en su adherencia a los antirretrovirales (158).

Los servicios de salud, en general, ofrecen pocas estrategias destinadas a impulsar la adherencia. En la mayoría de los casos estas giran en torno a promover unas destrezas básicas mencionadas en el transcurso de la consulta de salud, sin que estas destrezas se enmarquen dentro de un marco teórico, de que tengan una estructura, sean suministradas por un profesional concreto, se proporcionen a todos los pacientes y que tengan un continuo (inicio, mantenimiento) (160).

La adherencia es un proceso continuo y no algo que pueda abordarse satisfactoriamente mediante una escueta discusión o una técnica sencilla (36). Probablemente todas las intervenciones destinadas a incrementar la adherencia incluyen, como una primera estrategia, proporcionar información. Sin embargo, la información es una condición necesaria, pero no suficiente para adoptar conductas de salud. En este sentido, algunos estudios relacionados con la adherencia a los antirretrovirales muestran este hecho (80,145).

Todo paciente que inicie o cambie el tipo de antirretroviral debería, al menos, realizar un programa de educación sanitaria sobre el tratamiento. Estos programas deberían estar a cargo de profesionales sanitarios con experiencia en el manejo de pacientes con infección VIH, conocimiento exhaustivo sobre la farmacoterapia de los antirretrovirales y habilidades de comunicación. El objetivo de estos programas

debería ser que el paciente adquiriera de forma completa, toda la información e instrucciones sobre los medicamentos que constituyen el tratamiento antirretroviral, las pautas posológicas, el número de formas farmacéuticas de cada toma, las restricciones dietéticas, las interacciones clínicamente relevantes, así como cualquier otra información necesaria para el cumplimiento (27).

Las principales barreras que los profesionales mencionan a la hora de llevar a cabo una intervención destinada a promover la adherencia son la falta de tiempo y de recursos (160). A esto se añade que, con frecuencia, los servicios de salud que han ofrecido intervenciones destinadas a incrementar la adherencia no las mantienen una vez que la financiación se termina (160), por lo que, a la hora de programar intervenciones, es necesario que sean sencillas de llevar a cabo, no supongan una carga adicional de trabajo para los profesionales y ofrezcan garantías de continuidad.

Aunque en la adherencia al tratamiento antirretroviral la mayoría de las intervenciones se han enfocado hacia las características de los pacientes, son necesarias, también, estrategias dirigidas a los profesionales. Estas estrategias deberían ir encaminadas a ofrecer a los profesionales de la salud entrenamiento para mejorar sus habilidades de comunicación y relación con el paciente (130), así como a la adquisición de habilidades de negociación y de modificación de conductas.

Asimismo, es necesario evaluar la eficacia y efectividad de las intervenciones y contabilizar la adherencia a largo plazo. En relación a este último aspecto no se debe olvidar que la adherencia no se mantiene constante y suele decaer con el paso del tiempo (161), por lo tanto, los programas deberían tener en cuenta este aspecto y no reducir la intervención exclusivamente a un periodo prolongado de tiempo, por ejemplo, de doce meses.

La mejora de la adherencia al tratamiento consiste no sólo en mejorar las condiciones en las que vive el paciente y que limitan su capacidad para cumplir el tratamiento, sino, también, superar las barreras institucionales que imposibilitan este tratamiento. El sistema sanitario debe adaptarse para alcanzar las necesidades que demandan los pacientes marginados, acercar las consultas a los paciente, buscar el apoyo de terceras personas próximas al enfermo, proporcionar un buen esquema de

revisiones, accesibilidad al personal sanitario, un enfoque multidisciplinar (89) y biopsicocial.

LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

1. INTRODUCCIÓN

La producción científica está creciendo a pasos agigantados. En el año 1992, se estimó que para mantenerse actualizado un médico necesitaba leer un promedio de 17 artículos al día (162). Por ejemplo, en 1995, Hedges calculó que las investigaciones y estudios publicados relacionados de alguna forma con la depresión, alcanzaban la cifra de 100000 estudios (163).

Esta explosión de la literatura científica viene planteando, desde hace años, un problema, tanto cuantitativo (es imposible acceder y revisar a fondo todo lo que se publica sobre un determinado tema), como cualitativo (es difícil analizar críticamente la evidencia científica existente y discernir la utilidad de lo nuevo en relación al conocimiento previo) (164).

Las revisiones de la literatura científica nacen de la necesidad de condensar la diversidad, y en ocasiones, la disparidad de información científica en relación a un tema determinado. Además, permiten dar respuesta a preguntas cómo: ¿cuál es la variabilidad de los datos con respecto a un determinado constructo? y ¿qué potenciales variables pueden explicar parte de esta variabilidad? (165).

Aunque tradicionalmente las revisiones sistemáticas se han empleado para sintetizar resultados procedentes de ensayos clínicos, cada vez son más las revisiones sistemáticas llevadas a cabo con estudios observacionales. La gran cantidad de estudios observacionales existente con resultados, en ocasiones dispares, probablemente justifique este incremento. En este sentido, se estima que nueve de cada diez artículos de investigación publicados en revistas especializadas clínicas son estudios observacionales (166). Por otro lado, el que los datos procedentes de las investigaciones observacionales proporcionen, respecto a algunos aspectos relacionados con la salud-enfermedad, una aproximación más realista que los derivados de estudios que han empleado otro tipo de diseño (167), posiblemente también justifica el incremento de revisiones sistemáticas de estudios observacionales.

2. DESARROLLO HISTÓRICO

La idea de sintetizar hechos es tan antigua como la propia humanidad. Vestigios escritos de esta idea se pueden leer, en el siglo VI a.C., en las Analectas del filósofo chino Confucio (168); aunque antes de 1900, bastantes matemáticos y astrónomos empezaron a reconocer las ventajas de combinar cuantitativamente los resultados procedentes de diferentes estudios, entre ellos, los pioneros, Gauss y Laplace (169). Posiblemente el trabajo con mayor influencia fue el del astrónomo inglés G. Biddell Airy, publicado en 1891, *Errors of observations and the combination of observations* (170). En este trabajo se introducen los métodos para sintetizar los resultados procedentes de diferentes experimentos.

En el ámbito de las ciencias de la salud fue el estadístico Karl Pearson, en 1904, quien realizó la primera investigación médica en la que empleó la técnica de combinar datos procedentes de varios estudios (170). Pearson publicó un estudio en el que, agrupando las estadísticas de las instalaciones militares y médicas de Sudáfrica y la India, analizaba la infección y mortalidad entre soldados a los que voluntariamente, se les había inoculado contra la fiebre tifoidea frente a otros soldados que no (171).

En 1976, Gene V. Glass, un psicólogo educacional, en la comunicación presidencial de la reunión anual de la American Research Association, acuñó el término metaanálisis para referirse "*al análisis de análisis*", definiéndolo como "*el análisis estadístico de una gran colección de análisis resultantes de estudios individuales con el propósito de integrar los hallazgos*" (172). A mediados de 1990 se impone como criterio, el término global de revisión sistemática para definir el procedimiento y se reserva el término metaanálisis para la síntesis estadística de los estudios (168).

3. TIPOS DE REVISIONES

Dentro de las revisiones se reconocen dos tipos (173,174):

1. Narrativas: cuando en la revisión no se utilizan criterios explícitos de selección de artículos, ni búsquedas exhaustivas (174).
2. Sistemáticas cuando se sintetizan los resultados de varios estudios primarios mediante técnicas que limitan los sesgos y el error aleatorio, presentando dos características que las distinguen de las revisiones narrativas: a/ incluyen búsquedas de todos los estudios potencialmente relevantes (búsquedas exhaustivas) y b/ establecen criterios explícitos y fiables en la selección de las investigaciones (174).

A su vez, dentro de las revisiones sistemáticas, se distinguen dos tipos:

- 2.1. Cualitativas: cuando resumen las investigaciones primarias u originales sin combinación estadística.
- 2.2. Cuantitativas o metaanálisis: cuando utilizan un método estadístico para combinar los resultados de los estudios individuales.

Por tanto, la revisión sistemática puede definirse como un ejercicio exhaustivo de búsqueda, evaluación y síntesis de información contenida en un conjunto de estudios que responden a una pregunta común, que se han seleccionado según unos criterios de inclusión, con el fin de extraer la esencia de verdad que ellos encierran y presentarla con claridad, simplicidad y la máxima veracidad posible (175). Su singular valor y utilidad está en reunir un número de estudios realizados de manera independiente, a veces, con resultados opuestos, y sintetizar sus resultados (174). El término metaanálisis no es sinónimo de revisión sistemática, es sólo una parte de la revisión. Metaanálisis es una técnica estadística que combina los resultados de diversos estudios individuales para lograr sintetizar sus resultados y dar una estimación global (tabla 1).

Revisión	"El término general para todo intento que sintetice los resultados y las conclusiones de dos o más publicaciones relacionadas con un tema dado"
Sistemática	"Cuando una revisión se esfuerza en la identificación exhaustiva a través de toda la literatura de un tema dado, valorando su calidad y sintetizando sus resultados"
Metaanálisis	"Cuando una revisión sistemática incorpora una estrategia estadística específica para reunir los resultados de varios estudios en una sola estimación"

TABLA 1. DIFERENCIAS ENTRE REVISIÓN SISTEMÁTICA, REVISIÓN Y METAANÁLISIS (SACKET 1991. EN: (175))

4. ETAPAS DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

La revisión sistemática se ha convertido en un diseño de investigación en el que las unidades de estudio son los estudios que se revisan. Su proceso de realización es complejo² y está compuesto de varios pasos sucesivos, en algunos de los cuales es imprescindible la intervención de, al menos, dos investigadores.

Aunque los pasos que integran una revisión sistemática difieren de unos autores a otros (165,176,177), a grandes rasgos, estos se pueden sintetizar en seis: 1/ plantear un problema y/o relación de estudio, 2/ establecer unos criterios de inclusión y exclusión de estudios primarios, 3/ buscar y seleccionar, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, los estudios primarios que van a integrar la revisión sistemática, 4/ elaborar un manual de codificación que guíe la extracción de información de los estudios primarios seleccionados, 4/ elegir y estimar un índice de tamaño de efecto y su correspondiente varianza para cada estudio primario o grupo de intervención, 5/ evaluar la homogeneidad de los índices de tamaño de efecto y, si existe heterogeneidad, explorarla, y 6/ procesar los datos, analizar los resultados obtenidos y elaborar un informe.

² Se estima que una revisión dura entre 6 y 18 meses y puede costar entre 30000 y 100000 euros (175)

En el diagrama de flujo (fig.1) se muestran los pasos a seguir en una revisión sistemática. En color azul se han señalado los pasos de la revisión sistemática que requieren de un análisis estadístico.



DIAGRAMA DE FLUJO 1. PASOS EN LA ELABORACIÓN DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Una vez planteada la pregunta de investigación que se quiere intentar responder, y antes de empezar la búsqueda exhaustiva de los estudios que van a integrar la revisión sistemática, es preciso establecer una serie de criterios a seguir, tanto para la inclusión, como para la exclusión de los estudios que se van a ir localizando en el proceso de búsqueda exhaustiva.

Los criterios de inclusión, por lo tanto, constituyen un grupo de requisitos que se exige a los estudios que van a formar parte de una revisión sistemática. Estos criterios se deben establecer obedeciendo a argumentos racionales (178) y sin tener

en cuenta los resultados de los estudios para evitar la subjetividad del investigador al elegir el conjunto de los estudios a incluir en la revisión (179).

5.1. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS

Glass (1976) (172) ya advertía de la necesidad de evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos en un metaanálisis, puesto que combinar estudios de distinta calidad podía guiar a sesgo. Posteriormente, el Quorum Group (1999) (180) y el Moose Group (2000) (181), conscientes de la importancia de este hecho, recomendaban la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en un metaanálisis publicado.

La calidad de un estudio es un constructo difícil de definir (182) en el que se pueden incluir muchos elementos (ej. validez interna y externa). La especial dificultad a la hora de evaluar la calidad de los estudios observacionales conduce, a algunos investigadores, a cuestionar la inclusión de este tipo de estudios en las revisiones sistemáticas (183).

A la hora de determinar si la calidad de los estudios debe constituir un criterio de inclusión, aparecen dos posiciones: una que defiende la aplicación de criterios liberales y otra más restrictiva que aboga por incluir sólo estudios con un determinado nivel de calidad metodológica (178). Estas dos posturas conducen a que, una vez evaluada la calidad metodológica de los estudios seleccionados para formar parte de una revisión sistemática, ésta puede constituir un criterio de inclusión o emplearse como variable moderadora o de confusión a la hora de explicar la heterogeneidad de los índices de tamaño de efecto combinados.

Evaluar la calidad metodológica de los estudios a través de una escala tiene la ventaja de proporcionar una estimación cuantitativa de la calidad. No obstante, la validez de muchas de las escalas se ha cuestionado (184) y, por otro lado, mientras que para estudios aleatorios se han desarrollado varias escalas (183,185), no ocurre lo mismo con los estudios observacionales donde no existe ningún cuestionario maestro (179). En el metaanálisis de estudios observacionales se puede emplear

como guía la declaración Strobe (166), la cual proporciona una lista con 22 puntos esenciales que deberían figurar en un estudio observacional publicado.

5.2. EL IDIOMA

Uno de los criterios de restricción que con mayor frecuencia se aplica es el idioma (179), posiblemente por la incapacidad de cualquier grupo de dominar todos los idiomas. Esto conduce a la restricción de incluir exclusivamente en el metaanálisis aquellos estudios redactados en el/los idiomas que los miembros del grupo son capaces de dominar.

Una posible solución para asegurar que se ha hecho una búsqueda lo suficientemente exhaustiva y completa, en la que se han incluido bases de datos que contienen estudios redactados en distintos idiomas, es conseguir algún tipo de financiación que permita pagar las traducciones de estudios redactados en otras lenguas. Otra posible solución es restringir los estudios a una determinada zona (ej: España).

6. METAANÁLISIS

6.1. EL ACUERDO ENTRE CODIFICADORES

Los estudios seleccionados para integrar un metanálisis deben codificarse de forma independiente por, al menos, dos codificadores (178,179).

Una vez codificados los estudios es necesario evaluar el acuerdo entre codificadores. Si las variables son categóricas hay varios coeficientes disponibles como la S de Bennet, Alpert y Goldstein, el coeficiente κ de Scott o el coeficiente Kappa de Cohen. De ellos, el índice con mejores propiedades estadísticas es el coeficiente Kappa (176,186).

Los tres índices tienen una estructura similar diferenciándose exclusivamente en el procedimiento que emplean para estimar los acuerdos por azar (178):

$$Acuerdo = \frac{P_0 - P_a}{1 - P_a}$$

donde P_0 es la proporción de acuerdos observados y P_a es la proporción de acuerdos esperados por azar.

Para las variables ordinales o cuantitativas se puede utilizar la correlación de Sperman Brown, Goodman y Kruskal o la correlación de Pearson (denominada algunas veces la correlación intercodificador) (178).

6.2. SESGOS EN LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS PRIMARIOS

A la hora de seleccionar los estudios primarios que van a formar parte de una revisión sistemática es necesario reconocer la posibilidad de cometer sesgos en ese proceso de selección. Si no se tienen en cuenta estos sesgos, las conclusiones alcanzadas pueden ser erróneas, constituyendo, por lo tanto, una amenaza potencial para la validez de las conclusiones (187). Reconociendo la importancia de este hecho, grupos creados con la finalidad de mejorar la calidad de los informes derivados de un metaanálisis, como el Moose (2000) (181) y Quorum (1999) (180) recomiendan que se valore estos posibles sesgos.

Uno de estos potenciales sesgos en el proceso de selección es el llamado sesgo de publicación. La conciencia de sesgo de publicación comenzó en 1956 cuando el director de la revista *Journal of Abnormal Social Psychology* señaló que los estudios negativos tenían menos probabilidades de publicarse en su revista, sin embargo, la cuantificación del problema no se consideró hasta 1964 (188).

El sesgo de publicación hace referencia al hecho de seleccionar mayor porcentaje de estudios publicados que no publicados. Se han identificado varias variables que influyen en el sesgo de publicación, como: la financiación, el conflicto de intereses, el prejuicio, el prestigio de la institución, el idioma, etc (187). Pero dos son los factores que más claramente se han relacionado y que guardan una estrecha relación entre ellos: la significación estadística y el tamaño de la muestra (187,188).

Aunque el desarrollo de métodos para evaluar el sesgo de publicación tiene una larga historia, en la práctica pocos metaanálisis han evaluado o ajustado sus resultados por la presencia de sesgo de publicación (189,190).

Los procedimientos más utilizados para la valoración del sesgo de publicación son los gráficos de embudo (the funnel plot) o árboles de navidad (Christmas tree), el trim and fill y los métodos de Egger y Begg. Aunque en principio estos métodos se desarrollaron para evaluar el sesgo de publicación, en la actualidad se emplean para evaluar cualquier posible asimetría en la distribución de los TEs debido, no sólo al sesgo de publicación, sino a otros como: el idioma, las bases de datos utilizadas o el periodo de tiempo (191). Este hecho ha llevado a algunos autores a defender el empleo del término sesgo de diseminación en lugar de sesgo de publicación (191,192).

El gráfico de embudo es cronológicamente el primero en aparecer y la estrategia más utilizada para evaluar la existencia de este tipo de sesgo. Al principio se representó en el eje de abscisas (X) el tamaño de la muestra y en el de ordenadas (Y) el tamaño de efecto estimado de cada estudio primario (ej, odds ratio, riesgo relativo). Posteriormente, en el eje de abscisas se representó el error típico. El uso del error típico tiene ciertas ventajas frente al tamaño muestral, ya que la significación estadística está determinada no sólo por el tamaño muestral, sino, también, por el nivel de variación del resultado o por el número de eventos en el caso de datos categóricos (190).

El intercambio de los ejes del gráfico de embudo da origen al gráfico conocido como árbol de navidad (Christmas tree), en el que en el eje de ordenadas se coloca el tamaño de la muestra y en el eje de abscisas el tamaño del efecto. Si se prefiere utilizar el error típico en lugar del tamaño de la muestra, se calcula el inverso de éste (precisión) para que el árbol sea más ancho por la parte inferior del árbol (188).

En el gráfico de embudo, si todos los estudios detectan un efecto de magnitud similar, se distribuyen de forma simétrica en torno a una línea horizontal, con mayor dispersión cuanto menor es el tamaño muestral porque el error aleatorio es mayor (random error). La imagen simétrica adopta una forma de V invertida (embudo) que se interpreta como una demostración visual de que probablemente no existe sesgo de publicación. Si el gráfico es asimétrico, la interpretación es que

probablemente exista sesgo de publicación. No obstante, el sesgo de publicación es una de las posibles causas de asimetría de un gráfico de embudo, por lo que este gráfico debería utilizarse para explorar el pequeño efecto de un estudio más que como una herramienta para diagnosticar un determinado tipo de sesgo (193).

Por otro lado, el gráfico de embudo es un método visual e informal sujeto a sesgos (190,194) por lo que se han desarrollado otras técnicas estadísticas como la prueba de Begg y Mazumdar (1994) (195) o de Egger, Davey, Schneider y Minder (1997) (194) que permiten evaluar, de una manera más objetiva, la existencia de un posible sesgo de publicación.

En 1994, Begg y Mazumdar proponen el rank correlation test como técnica para identificar el sesgo de publicación en metaanálisis. Este test utiliza el coeficiente de correlación ordinal tau de Kendall entre la medida estandarizada de magnitud de asociación, ya sea con su varianza o con el tamaño de la muestra.

Antes de llevar a cabo el test es necesario tipificar el índice de tamaño de efecto.

$$T_i^* = \frac{(T_i - \bar{T}_\bullet)}{(\bar{v}_i^*)^{1/2}}$$

$$\bar{T}_\bullet = \frac{\left(\sum_{j=1}^k v_j^{-1} T_j \right)}{\sum_{j=1}^k v_j^{-1}}$$

Donde T_i es el índice de tamaño de efecto y v_i la varianza muestral de cada estudio y

$$\bar{v}_i^* = v_i - \left(\sum_{j=1}^k v_j^{-1} \right)^{-1}$$

es la varianza de $(T_i - \bar{T}_\bullet)$

Este test necesita el cómputo de P, todas las posibles parejas en la que un factor es categorizado en el mismo orden que el otro, y Q, el número en el que la

ordenación se invierte. Una evaluación estadística normalizada (puntuaciones z) se emplea utilizando:

$$z = \frac{(P - Q)}{\left[k(k-1) \frac{(2k+5)}{18} \right]^{1/2}}$$

donde k es el número de estudios incluidos en el metaanálisis.

A pesar de que esta técnica proporciona una estimación cuantitativa del sesgo de publicación los autores reconocen la debilidad de la técnica cuando el metaanálisis lo componen 25 o menos estudios por lo que su empleo debería ser complementario al de gráfico de embudo.

Posteriormente, Egger et al. (1997) proponen un método derivado del método Galbraith consistente en una regresión simple del índice de tamaño de efecto dividida por su error típico sobre el inverso del error típico (precisión), en la que se prueba si la ordenada en el origen es estadísticamente significativa (196).

En ausencia de sesgo, los estudios pequeños tendrán poca precisión al tener un error estándar grande (cerca del eje de las ordenadas); es decir, estarán próximos a las coordenadas 0,0. Al realizar un análisis de regresión lineal forzarán que la recta pase por el valor 0 del eje de ordenadas (ordenada en el origen, $\beta_0=0$). Por lo tanto, es la ordenada en el origen la que indica la presencia de sesgo de publicación (188).

En el año 2000, Duval y Tweedie (197) proponen el método trim and fill, en cual basándose en la asunción de simetría del funnel plot y aplicando un iterativo algoritmo intentan cuantificar el número de estudio no incluidos así como proporcionar una estimación del tamaño de efecto de los estudios no incluidos.

Las distintas pruebas mencionadas, con frecuencia, proporcionan resultados discrepantes por los que varios autores recomiendan el empleo rutinario de un gráfico de embudo apoyado con los resultados cuantitativos procedentes de otra prueba (184,188).

6.3. CÁLCULO DEL NÚMERO DE ESTUDIOS NO PUBLICADOS

En 1979, Rosenthal propuso un procedimiento, hoy conocido como método de Rosenthal, número de seguridad o tolerancia, que consiste en calcular el número adicional de estudios con resultados no significativos que deberían localizarse para conseguir que el resultado significativo obtenido en el metanálisis se transformara en no significativo. Basándose en el método de Rosenthal, posteriormente surgen otros procedimientos como el método de Iyengar y Greenhouse (1988), Orwin (1983) o Glesser-Olkin (1996) (198).

A pesar de que el número de seguridad ("failsafe N " en inglés) es un ingenioso procedimiento, presenta varias limitaciones como que: las distintas versiones producen diferentes resultados y que su interpretación se considera vaga, por lo que algunos autores recomiendan abandonar su empleo a favor de otros procedimientos más precisos que deberían desarrollarse (198).

6.4. MODELO DE EFECTOS FIJOS VS MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS

La mayoría de los metaanálisis se llevan a cabo adoptando o un modelo estadísticos de efectos fijos o de efectos aleatorios. Existe un tercer modelo, el modelo de efectos mixtos, que en realidad es un modelo de efectos aleatorios con factores fijos que moderan la estimación (199).

Los modelos de efectos fijos y aleatorios representan dos formas de entender la generalización de las conclusiones. La elección entre uno de los dos modelos, no sólo afecta al sentido de la interpretación de resultados, sino que, además, altera los mismos en función de los supuestos estadísticos de cada uno (199) y su elección debería estar basada en cuestiones conceptuales, concretamente según el tipo de inferencia que se quiere realizar (200).

El modelo de efectos fijos parte del supuesto de que los estudios individuales son homogéneos y provienen de una misma población. Por lo tanto, este modelo

considera que el universo de estudios está incluido en el metaanálisis y las diferencias entre las estimaciones de magnitud del efecto se deben exclusivamente a la variabilidad intraestudios, representada por la varianza de error (199).

Por el contrario, el modelo de efectos aleatorios parte del supuesto de que sólo una muestra del universo de estudios está incluida en el metaanálisis (201,202) y el índice de magnitud de efecto procede de una distribución de parámetros con una media y una varianza interestudios, τ^2 (199). En este modelo la variabilidad de las estimaciones de los índices de magnitud del efecto se deben, tanto a la variabilidad intraestudios, como a la variabilidad interestudios. Este modelo, al tener en cuenta la variabilidad no sólo intraestudios, sino, también, interestudios permite hacer una inferencia que va más allá del grupo de estudios incluidos en un metaanálisis.

El modelo de efectos fijos puede considerarse como un caso particular del modelo de efectos aleatorios en el que la varianza interestudios, τ^2 , es cero (199,203). Por otro lado, este modelo tiende a producir resultados que incrementan el error tipo I cuando las varianzas del tamaño del efecto poblacional son heterogéneas (204).

Desde hace años, varios autores defienden el empleo de modelos de efectos aleatorios (201,202,205). No obstante, todavía son muchos los metaanalistas que optan por la aplicación de modelos de efectos fijos (203), quizás por su mayor simplicidad, tanto conceptual como computacional.

6.5. MAGNITUD DEL EFECTO

Uno de los objetivos del metaanálisis es calcular la magnitud del efecto combinado, en el cual, se integran las estimaciones de magnitud del efecto extraídas de los estudios primarios seleccionados para formar parte de la revisión sistemática.

Según las características metodológicas del campo de investigación y de los diseños de los estudios individuales que se pretenda integrar se pueden utilizar distintos índices para evaluar la magnitud del efecto. Elmore (2001) (206), por ejemplo, contabilizó 61 índices. A pesar de la multitud de índices existentes, la

mayoría se puede encuadrar dentro de tres grandes familias, según se basen en datos binarios, en correlaciones o en medias (178,207-209).

Generalmente se emplean dos términos para hacer referencia a la magnitud del efecto, los efectos del tratamiento (*treatment effects*) y el tamaño del efecto (*effect size*) (209). En los metaanálisis de medicina es habitual que se emplee el término efectos del tratamiento y los índices la razón de odds (OR), el riesgo relativo (RR) o la diferencia de riesgos (RD); mientras que en ciencias sociales es más habitual utilizar el término tamaño del efecto (TE), así como los índices la diferencia media tipificada y el coeficiente de correlación (209).

El tamaño del efecto (TE) ha sido definido como “*el grado en que el fenómeno está presente en la población*” (210) o como “*el grado en que difieren los resultados muestrales de la hipótesis nula*” (211,212).

6.5.1. ÍNDICES DE TAMAÑO DE EFECTO DE UNA PROPORCIÓN

Hay dos acercamientos para calcular el tamaño de efecto de una proporción, uno basado directamente en el cálculo de la proporción y otro basado en la transformación logarítmica de la proporción.

Para el cálculo del tamaño del efecto a partir de la estimación directa de una proporción se emplea la siguiente fórmula (213) (ec. 3.1, pg. 39):

$$TE_p = p = \frac{m}{n},$$

donde m es el número de sujetos en la categoría de interés y n el número total de sujetos en la muestra.

El error típico es (213) (ec. 3.2, pg. 39):

$$SE_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

El peso o ponderación es la inversa de la varianza muestral (213) (ec. 3.3, pg. 39)

$$w_p = \frac{1}{SE_p^2}$$

No obstante, la estimación del TE a partir de la proporción directa es inestable, tanto para el cálculo de los intervalos de confianza (los subestima), como para el grado de heterogeneidad (los sobrestima), especialmente cuando las proporciones obtenidas son menores que 0.2 o mayores que 0.8, por lo que es aconsejable emplear la transformación (213).

A diferencia de la proporción, que está comprendida entre los valores 0 y 1, la estimación logit (logaritmo de la *odds*) puede tomar cualquier valor numérico. La distribución logit es aproximadamente normal, tiene una media de 0 y una desviación típica de 1.83. Las proporciones 0.1, 0.3, 0.5, 0.7 y 0.9 se convierten en logias -2.20, -0.85, 0.00, 0.85 y 2.20 respectivamente; una proporción de 0.5 es igual a logit de cero. El tamaño del efecto de una logit proporción, el error típico y la ecuación de la ponderación son (213) (ec. 3.4, 3.5 y 3.6, pg. 39):

$$TE_l = \log_e \left[\frac{p}{1-p} \right]$$

$$SE_l = \sqrt{\frac{1}{np} + \frac{1}{n(1-p)}}$$

$$w_l = \frac{1}{SE_l^2} = np(1-p)$$

donde p es la proporción de sujetos en la categoría de interés y n es el número total de sujetos de la muestra.

Con el fin de favorecer la interpretación, el resultado final puede ser reconvertido a una proporción empleando (213) (ec. 3.7, pg. 39):

$$p = \frac{e^{T_l}}{e^{T_l} + 1}$$

donde e es la base del logaritmo natural, o aproximadamente 2.7183 (213).

6.5.2. ESTIMACIÓN COMBINADA DE TAMAÑOS DE EFECTO

Una vez estimados los índices de tamaño de efecto de cada estudio primario, el siguiente paso es obtener un índice global de la magnitud del efecto. Para ello es necesario promediar todas las estimaciones de los tamaños de efecto obtenidas a partir de los estudios primarios que van a integrar la revisión sistemática, utilizando una misma métrica del TE.

Asumiendo un modelo de efecto fijos, varios autores (214,215) han demostrado que el modo más exacto de promediar un conjunto de k tamaños del efecto, es calculando una media ponderada por la inversa de la varianza de cada estimación del tamaño del efecto (TE_i). Este tipo de ponderación, denominada estimación de máxima eficiencia, se considera la más óptima porque minimiza la varianza de la estimación conjunta del TE paramétrico (216).

La estimación de tamaño del efecto combinada, $\bar{T}$, asumiendo un modelo de efectos fijos, se obtiene aplicando la siguiente fórmula:

$$\bar{T} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i TE_i}{\sum_{i=1}^K w_i}$$

$$w_i = \frac{1}{v_i},$$

donde v_i es la varianza del determinado estimador del tamaño del efecto y w_i la ponderación. Sustituyendo w_i en la fórmula se obtiene esta otra:

$$\bar{T} = \frac{\sum_{i=1}^K \frac{TE_i}{v_i}}{\sum_{i=1}^K \frac{1}{v_i}}$$

donde TE_i es el índice del tamaño de efecto empleado.

La varianza muestral, $SD_{\bar{T}}^2$, de $\bar{T}$

$$SD_{\bar{T}}^2 = \frac{1}{\sum_{i=1}^K w_i}$$

El intervalo de confianza

$$\bar{T} \pm z_{\alpha/2} * \sqrt{SD_{\bar{T}}^2}$$

Si en lugar de emplear un modelo de efectos fijos se utiliza uno de efectos aleatorios la varianza de cada estimación del tamaño del efecto sería (215) (pg. 274, ec: 18-19) (217) (pg. 211, ec:15):

$$v_i^* = \tau^2 + v_i$$

$$w_i^* = \frac{1}{\hat{\tau}^2 + v_i},$$

donde τ^2 es la varianza interestudios y se puede estimar mediante (217) (pg. 211, ec: 16):

$$\hat{\tau}^2 = \begin{cases} \frac{Q - (K - 1)}{c} & \text{Si } Q \geq k - 1 \\ 0 & \text{Si } Q < k - 1 \end{cases}$$

donde el factor c queda definido como (217) (pg. 211, ec: 17; pg. 209, ec: 9):

$$C = \frac{\sum_{i=1}^k w_i}{\sum_{i=1}^k w_i^2} - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\left(\sum_{i=1}^k w_i\right)^2}$$

Q es un estadístico utilizado muy frecuentemente en metaanálisis para evaluar la homogeneidad entre los estudios (217). En siguiente punto se abordará su empleo con más detenimiento. Para calcular Q se utiliza la siguiente fórmula (pg. 209, ec: 9):

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (T_i - \bar{T})^2$$

La estimación combinada de tamaño de efecto, asumiendo un modelo de efectos aleatorios, se obtendría aplicando la siguiente fórmula:

$$\bar{T}^* = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* T_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*}$$

La varianza muestral, $SD_{\bar{T}}^2$, de $\bar{T}^*$

$$SD_{\bar{T}^*}^2 = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i^*}$$

El intervalo de confianza

$$\bar{T}^* \pm z_{\alpha/2} * \sqrt{SD_{\bar{T}^*}^2}$$

6.6. EVALUACIÓN DE LA HOMOGENEIDAD

Antes de llevar a cabo un metaanálisis hay que averiguar si las diferencias entre los estudios que siempre existen, permiten o no combinarlos, puesto que la validez de la conclusión global de un metaanálisis depende en gran medida de la homogeneidad de los estudios incluidos. Por ello, resulta de extraordinaria importancia disponer de algún parámetro que cuantifique la heterogeneidad.

La prueba estadística más ampliamente utilizada para verificar la posible existencia de heterogeneidad superior a la esperable por puro azar se denomina prueba Q , propuesta por Cochran (1954), y se calcula mediante el sumatorio de las desviaciones de cada estimación TE respecto al promedio ponderado, ponderando éstas a su vez por la inversa de la varianza (214):

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (T_i - \bar{T})^2$$

En la hipótesis de homogeneidad Q se distribuye aproximadamente como una χ^2 con $k-1$ grados de libertad, siendo k el número de estudios.

No obstante, el empleo de la prueba Q no está exento de problemas, ya que si el número de estudios es pequeño su capacidad para detectar heterogeneidad es muy baja (poca potencia de contraste), mientras que, por el contrario, cuando el metaanálisis combina gran número de estudios, el resultado puede ser estadísticamente significativo, incluso cuando la magnitud de la heterogeneidad no sea de relevancia (216,218,219).

Las limitaciones de la prueba Q han llevado a buscar otros índices que permitan cuantificar la heterogeneidad, uno de los índices propuesto es I^2 (218).

El parámetro I^2 indica la proporción de la variación entre estudios respecto de la variación total, es decir, la proporción de la variación total que es atribuible a la heterogeneidad:

$$I^2 = \frac{\hat{\tau}^2}{\hat{\tau}^2 + \hat{\sigma}^2}$$

$\hat{\tau}^2$ es la varianza interestudios y $\hat{\sigma}^2$ la variabilidad interna en los estudios. Su cálculo es muy sencillo, a partir del valor de la prueba Q , se obtiene mediante la siguiente expresión:

$$I^2 = \begin{cases} \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100 & \text{Si } Q > (k - 1) \\ 0 & \text{Si } Q \leq (k - 1) \end{cases}$$

donde k el número de estudios

I^2 tiene la ventaja de su fácil interpretación y de proporcionar un valor exacto de la magnitud de la heterogeneidad. Sin embargo si hay que realizar inferencia es necesario calcular el índice de confianza en torno a I^2 que puede utilizarse de la misma manera que la prueba Q . Así, si el intervalo de confianza en torno a I^2 incluye el 0, se puede aceptar la hipótesis nula de homogeneidad, por el contrario, si no lo incluye, se rechaza esta hipótesis nula.

Para calcular el intervalo de confianza de I^2 es preciso primero estimar H^2 (218) (ec: 6):

$$H^2 = \frac{Q}{k - 1}$$

H^2 constituye también un parámetro que permite cuantificar la heterogeneidad, ya que indica el exceso en el valor de Q respecto del valor esperado si no hubiera heterogeneidad, dicho valor esperado es precisamente $k-1$. Luego H^2 vale uno cuando no existe heterogeneidad, incrementándose este valor cuando mayor sea ésta.

Una vez estimado H , aplicando la siguiente fórmula se obtiene I^2 (219) (ec: 16):

$$I^2 = \frac{H^2 - 1}{H^2} \times 100$$

El intervalo de confianza para H^2 es (218) (ec: 17).

$$\exp \left(\ln(H) \pm |z_\alpha| SE[\ln(H)] \right)$$

donde z_α es $(1 - \alpha/2)$ cuartiles de la distribución normal y $SE[\ln(H)]$ es el error típico del $\ln(H)$ y se estima mediante (218)

$$SE[\ln(H)] = \begin{cases} \frac{1}{2} \frac{\ln(Q) - \ln(k-1)}{\sqrt{(2Q)} - \sqrt{(2k-3)}} & \text{Si } Q > k \\ \sqrt{\left[\frac{1}{2(k-2)} \left(1 - \frac{1}{3(k-2)^2} \right) \right]} & \text{Si } Q \leq k \end{cases}$$

Si en el metaanálisis se detecta heterogeneidad, esto está indicando que la variabilidad encontrada entre los TEs es mayor que la que cabría esperar si sólo actuara el error muestral (213). Ante este exceso de variabilidad se pueden asumir uno de los siguientes tres modelos (213):

1. Un modelo de efectos aleatorios, el cual parte del supuesto que el exceso de variabilidad detectada se debe a diferencias aleatorias entre los estudios que no pueden ser modeladas.
2. Un modelo de efectos fijos según el cual se asume que el exceso de variabilidad es cero o es completamente sistemática, y se asocia a variables independientes codificadas
3. Un modelo mixto en el cual se asume que una parte de exceso de variabilidad detectada puede ser modelado, pero otra parte es aleatoria y no puede ser modelada

La forma más habitual de evaluar la variabilidad, que se debe a las variables independientes codificadas y puede ser modelada, es a través de modelos lineales como una prueba análoga a ANOVA y el análisis de regresión. La prueba análoga a ANOVA evalúa la variabilidad de los TEs a través de las variables categóricas codificadas (213).

En el análisis de regresión ponderado se sigue la misma estrategia que la empleada en los estudios primarios, con la única salvedad de que ahora en las variables independientes se analizan los estudio en lugar de los sujetos, y la variable dependiente es el índice del tamaño de efecto (209). Al análisis de regresión empleado en el metaanálisis se le conoce como metarregresión, en él se pueden emplear, tanto variables cuantitativas como categóricas.

OBJETIVOS

En esta tesis se plantean tres objetivos:

- Determinar el porcentaje medio de personas que afirman adherirse a $\geq 90\%$ del TARGA prescrito
 - En muestras españolas y del resto del mundo.
- Estimar si el porcentaje medio de hombres que afirma adherirse a $\geq 90\%$ del TARGA difiere del de las mujeres.
- Averiguar los factores asociados a una adherencia $\geq 90\%$ del TARGA prescrito.
 - En muestras españolas y del resto del mundo, así como por sexo.

MÉTODO

1. INTRODUCCIÓN

Esta revisión sistemática la integran tres metanálisis que comparten una estructura común en cuanto a las estrategias de búsqueda de estudios primarios, las variables codificadas y las pruebas estadísticas empleadas. Además, los tres metanálisis lo constituyen estudios observacionales que han evaluado la adherencia al TARGA en personas ≥ 18 años.

El primer metaanálisis se centra en muestras españolas, el segundo incluye muestras de todo el mundo, y el tercero explora la adherencia en función del sexo.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. METAANÁLISIS ESPAÑOL

Para seleccionar los estudios que se incluyeron en este metanálisis se emplearon (a) siete bases de datos electrónicas (PsycInfo, Medline, IME, Teseo, IBECS, ISOC e ISI Web of Knowledge). Esta búsqueda se limitó al título y se efectuaron las siguientes combinaciones {[HAART *OR* highly active antiretroviral therapy] *AND* adheren* *AND* [HIV *OR* AIDS *OR* (human immu* virus) *OR* (acquired immu* syndrome)] *AND* [Spanish *OR* Spain]}; (b) los proyectos sobre HIV/sida financiados en España y (c) las referencias bibliográficas citadas en los estudios que se iban seleccionando, así como en otros estudios sobre la adherencia al TARGA. La búsqueda se hizo en inglés y castellano. No se excluyó ningún trabajo por el tipo de publicación.

Para incluir los estudios en la revisión sistemática se establecieron 4 criterios de inclusión:

- Estudio observacional que midiera la adherencia al TARGA.
- Diseño transversal o de cohortes.
- Muestra española constituida por personas VIH +, mayores de 18 años y en tratamiento con TARGA.

- Información estadística que permitiera estimar el porcentaje de personas adherentes a $\geq 90\%$ del TARGA prescrito.

Una vez seleccionados los estudios que iban a formar parte de la revisión sistemática, dos investigadores, de forma independiente y siguiendo el manual de codificación (anexo E), codificaron cada estudio en una tabla de codificación (anexo F). En esta tabla se incluían 43 variables.

Para calcular el acuerdo entre codificadores se estimó un promedio del acuerdo alcanzado para las variables categóricas y para las variables continuas. Para las variables categóricas, se empleó Kappa de Cohen y, para las variables cuantitativas, la correlación de Spearman-Brown; los desacuerdos se resolvieron mediante discusión.

El sesgo de la distribución del tamaño del efecto (TE) se evaluó a través de tres estrategias: Trim and Fill (197), el test de Begg (195) y el test de Egger (194).

La proporción de personas que afirma ser adherente en $\geq 90\%$ al TARGA prescrito se estimó en cada estudio, constituyendo el tamaño del efecto (TE). Cuando en el estudio se medía la adherencia con más de una estrategia (ej, autoinforme, recuento de medicación sobrante, registro de dispensación, dispositivos electrónicos o concentración plasmática del fármaco) se promediaron los diferentes valores de medida. Si el estudio evaluaba la adherencia en distintos momentos, para evitar dependencia, se eligió la primera medición que dicho estudio efectuaba y se codificó la semana, desde el inicio, en el que se efectuó esta primera evaluación. Por otro lado, cuando del estudio se podía extraer más de un grupo (ej, encarcelados y libres) se calculó una estimación independiente de cada uno de los grupos.

Para asegurar la normalidad de la distribución de TE se empleó la transformación logarítmica de la proporción de adherentes (anexo G).

$$T = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right), \text{ donde } p \text{ es la proporción de personas que afirma ingerir } \geq 90\% \text{ del TARGA prescrito.}$$

Con el fin de favorecer la comprensión de los resultados,

posteriormente estas puntuaciones se transformaron a proporción $p = \frac{e^T}{1+e^T}$ (213) (anexo G). En esta última fórmula, p es una proporción que puede oscilar entre 0 y

1, donde 0 indica que ningún paciente informa de una adherencia $\geq 90\%$, mientras que 1 indicaría que todos los pacientes informan de una adherencia $\geq 90\%$.

Cada TE se ponderó por la inversa de su varianza muestral (anexo G). La homogeneidad se evaluó mediante la prueba inferencial Q y el índice de homogeneidad I^2 con su correspondiente intervalo de confianza (219). Para llevar a cabo los distintos análisis estadísticos se adoptó un modelo de efectos aleatorios. Para explicar la heterogeneidad detectada en los TE se asumió un modelo de efectos mixtos si las variables moderadoras mostraban suficiente potencia estadística, en caso contrario se aplicó un modelo de efecto fijos a pesar de que éste es más conservador en la inferencia. Mediante análisis de regresión por mínimos cuadrados ponderados se evaluaron las variables moderadoras o de confusión de manera bivalente (220). Aquellas variables que fueron registradas en más de la mitad de los grupos y resultaron significativas tras aplicar la corrección de Bonferroni ($p < 0.001$), se combinaron evaluando, previamente, la posible multicolinealidad, con el fin de construir modelos de regresión multivariados capaces de explicar la heterogeneidad. Las variables continuas que resultaron significativas en el análisis bivalente se centraron a cero con el fin de evitar cualquier mínima intercorrelación (221).

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad con la finalidad de: 1/ detectar la influencia de posibles puntuaciones extremas o atípicas, 2/ visualizar una posible tendencia de los resultados y 3/ calcular la existencia de diferencias significativas en el porcentaje medio de personas que afirma tomar $\geq 90\%$ TARGA prescrito en función de cuatro aspectos: la semana en la que se efectuó la primera evaluación, los tres puntos de corte establecidos para considerar a un paciente adherente ($\geq 90\%$, $\geq 95\%$ y 100%), el método empleado para medir la adherencia (autoinforme, recuento de medicación sobrante, registro de dispensación, dispositivos electrónicos o concentración plasmática del fármaco) y el número de métodos empleados (uno, dos o tres).

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con los software Excel 2003, SPSS 19 y Stata SE11 2 y las macros de Wilson para SPSS (213) .

2.2. METAANÁLISIS MUNDIAL

Para seleccionar los estudios que integran este metaanálisis se emplearon (a) ocho bases de datos electrónicas (PsycInfo, ERIC, Medline, IME, Teseo, IBECs, ISOC e ISI Web of Knowledge), esta búsqueda se limitó al título y se efectuaron las siguientes combinaciones {[HAART *OR* highly active antiretroviral therapy] *AND* adheren* *AND* [HIV *OR* AIDS *OR* (human immu* virus) *OR* (acquired immu* syndrome)]}; (b) Web de AIDS Society y la de Conferences on Retrovirus ; (c) los proyectos sobre VIH/sida financiados en España y (d) las referencias bibliográficas citadas en los estudios que se iban seleccionando, así como en otros estudios sobre la adherencia al TARGA. La búsqueda se hizo en inglés y castellano. No se excluyó ningún trabajo por el tipo de publicación.

Para incluir los estudios en este metaanálisis se establecieron 4 criterios de inclusión:

- Estudio observacional que midiera la adherencia al TARGA.
- Diseño transversal o de cohortes.
- Muestra constituida por personas VIH +, mayores de 18 años y en tratamiento con TARGA.
- Información estadística que permitiera estimar el porcentaje de personas adherentes a $\geq 90\%$ del TARGA prescrito.

Al igual que para el metanálisis español, una vez seleccionados los estudios que iban a formar parte de la revisión sistemática, dos investigadores, de forma independiente, siguiendo el mismo manual de codificación empleado en el metanálisis español (anexo E), codificó cada estudio en una tabla de codificación (anexo F).

La calidad metodológica se evaluó a través de la lista propuesta por STROBE (166). Esta lista contiene 22 ítems y aunque no se le asigna ninguna puntuación a cada ítem, el equipo de investigación decidió por consenso asignar 1 punto a cada uno de los ítems de la lista si cumplía con la recomendación propuesta por STROBE, 0.5 si cumplía la recomendación, pero no en su totalidad, y 0 si no la cumplía.

Adicionalmente se codificó el índice de desarrollo humano (IDH) (222), el coeficiente de desigualdad económica (GINI) (223) y la prevalencia de VIH (223) en el país donde se llevó a cabo el estudio. El IDH evalúa el promedio de desarrollo humano a partir de tres constructos: educación, esperanza de vida y estándar de vida. Según Naciones Unidas, los valores entre 0.80 y 1 indican alto nivel de desarrollo humano, entre 0.50 y 0.79 desarrollo medio y por debajo de 0.50 desarrollo bajo. El índice GINI es el índice más empleado para evaluar desigualdad, pudiendo oscilar sus valores de 0 a 100, donde 0 expresa igualdad total y 100 desigualdad máxima.

Para obtener la puntuación de cada estudio en IDH, GINI y en la prevalencia de VIH se seleccionó el país donde se llevó a cabo el estudio y el año de recolección de datos. Cuando el índice no proporcionaba el año en el que se recogieron los datos, se empleó el valor del año más próximo a la fecha de recogida de datos del estudio, pero siempre dentro de un intervalo de dos años del año de la recogida. Ahora bien, si el estudio no proporcionaba el año de recogida de datos se empleó el año más próximo al año de publicación.

Para calcular: el acuerdo entre codificadores, el sesgo de la distribución de tamaño de efecto, la proporción de personas que afirman ser adherente en $\geq 90\%$ al TARGA, la homogeneidad, los modelos de regresión y los análisis de sensibilidad; se siguió la misma metodología y se emplearon las mismas pruebas estadísticas utilizados para el metanálisis español, ya descritos en el epígrafe anterior.

2.3. METAANÁLISIS DIFERENCIAS SEXUALES

Aunque varios de los estudios incluidos en el metanálisis español y mundial forman parte de este metaanálisis, se seleccionaron nuevos estudios con el fin de mantener la muestra actualizada. Para seleccionar los nuevos estudios se siguió la misma estrategia de búsqueda empleada en el metaanálisis mundial.

Los criterios de inclusión para este metanálisis fueron los siguientes:

- Estudio observacional que midiera la adherencia al TARGA.
- Diseño transversal o de cohortes.

- Muestra constituida por personas VIH +, mayores de 18 años y en tratamiento con TARGA.
- Información estadística diferenciada entre hombres y/o mujeres que permitiera estimar el porcentaje de personas adherentes a $\geq 90\%$ del TARGA prescrito.

Para conseguir los datos de este tercer metanálisis, es decir, información estadística diferenciada entre hombres y/o mujeres adherentes en $\geq 90\%$ al TARGA prescrito, dado que tan sólo se localizaron nueve estudios observacionales que proporcionaban información sobre la adherencia al TARGA separada por sexo, fue necesario enviar una petición de información adicional a los autores principales de ciento siete estudios primarios. En estas peticiones se les solicitaba, mediante la cumplimentación de una tabla, la información estadística que en sus estudios aparecía impresa, pero, en este caso, separada por sexo. El proceso fue lento porque a algunos autores se llegó a formular hasta cuatro peticiones y se decidió dejar pasar, al menos, un intervalo de tiempo de un mes entre cada petición y laborioso porque fue necesario confeccionar la tabla personalizada para cada estudio y redactar la mayor parte de las peticiones y tablas en inglés.

Las variables codificadas, la metodología y los análisis estadísticos empleados para elaborar este tercer metanálisis fueron los mismos que los empleados en el metanálisis mundial, previamente descritos.

RESULTADOS

1. ADHERENCIA AL TARGA EN ESPAÑA

Para el primer metaanálisis, la búsqueda de estudios finalizó el 13 de septiembre de 2009 y permitió hallar 92 estudios de los cuales 23 se seleccionaron para formar parte de esta revisión sistemática (fig.1).

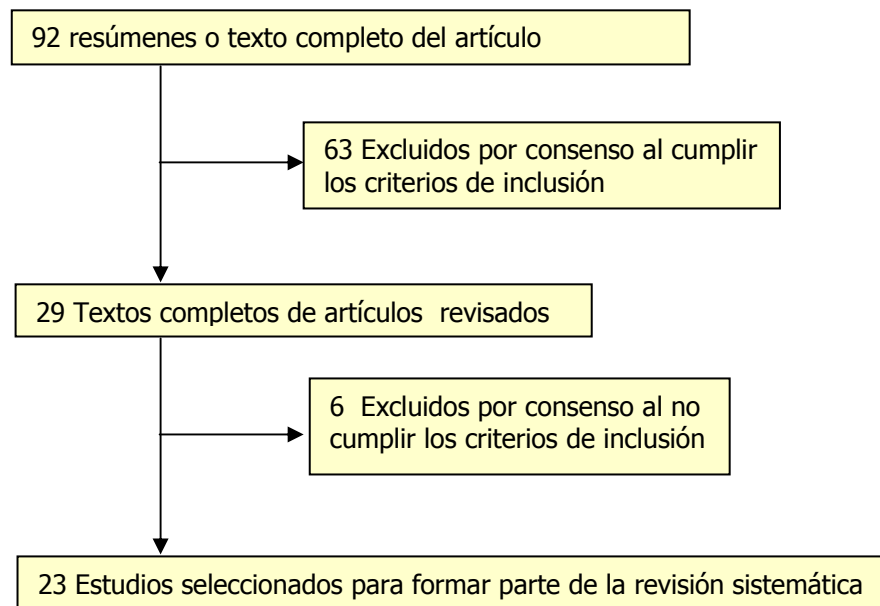


FIG 1. PROCESO DE SELECCIÓN PARA ESTUDIOS INCLUIDOS EN METAANÁLISIS ESPAÑOL

Estos 23 estudios proporcionaron 34 estimaciones independientes de la proporción de personas que afirman ingerir $\geq 90\%$ del TARGA prescrito, dado que 12 estudios proporcionaron una única estimación y los 11 restantes aportan dos estimaciones independientes cada uno. En la tabla 1 se reseñan las características de los estudios incluidos en este metaanálisis.

<i>Autores</i>	<i>Año de publicación</i>	<i>Envía base de datos</i>	<i>Diseño</i>	<i>Duración (semanas)</i>	<i>Punto de corte</i>	<i>Nº de métodos</i>	<i>N basal</i>	<i>Tipo de grupo</i>	<i>Proporción de adherencia</i>			
									<i>Basal</i>	<i>Entre 4-16 semana</i>	<i>Entre 17-26 semana</i>	<i>≥27 semanaa</i>
Abellán J et al.	1999	No	C	16	≥90%	1	78	A		0.82		
							86	B		0.70		
Alcoba M. et al.	2003	No	T		≥90%	3	106		0.58			
Codina C. et al.	2002	No	C	52	≥90%	3	96					0.83
Escobar I.	2003	No	C	52	≥95%	2	88		0.52		0.47	0.24
Fumaz CR. et al.	2008	No	T		≥95	2	87		0.62			
García de Olalla P. et al.	2002	Si (tabla)	T		≥90%	2	385	Hombres	0.62			
							173	Mujeres	0.58			
Gordillo V. et al	1999	No	T		≥90%	2	366		0.58			
Inés SM. et al	2008	No	T		≥90%	1	50		0.42			
Knobel H. et al.	2002	Si*	C	52	≥90%	3	3004			0.63	0.65	0.68
Knobel H. et al.	2004	Si*	C	48	≥90%	1	85					0.49
Ladero L. et al.	2005	Si	C	52	≥95%	1	80	Hombres	0.45			0.41
							20	Mujeres	0.35			0.45
Martín MT. et al.	2007	Si	C	26	≥90%	1	1427	Hombres			0.69	
							509	Mujeres			0.59	
Martín J. et al.	2001	Si	T		≥90%	2	155	Hombres	0.39			
							59	Mujeres	0.31			
Martín V. et al.	2002	No	T		≥90%	2	206		0.48			
Morillo R. et al.	2005	Si (tabla)	C	12	≥95%	1	85	Hombres	0.56			
							29	Mujeres	0.55			
Ortega L et al.	2004	No	T		≥90%	3	136		0.44			
Remor E.	2000	Si (tabla)	C	26	≥90%	1	59	Hombres			0.14	
							41	Mujeres			0.15	
Riera M. et al.	2002	Si	C	39	≥90%	2	147	Hombres				0.66
							55	Mujeres				0.39
Ruiz I. et al.	2006	No	T		≥90%	1	320		0.88			
Tornero C. et al.	2005	Si	T		≥90%	1	68	Hombres	0.74			
							39	Mujeres	0.72			

Ventura JM. et al.	2006	Si	T		≥95%	2	46	Hombres	0.37			
							19	Mujeres	0.37			
Ventura JM et al.	2007	No	T		≥90 %	1	234		0.47			
Viciano P. et al.	2008	No	C	26	≥90%	1	611	QD			0.61	
							367	BID			0.53	
* No se pudo emplear T: diseño transversal C: diseño de cohortes A: Conventional medical assessment B: Protocolized assessment QD:Once-daily dosing BID:twice-daily dosing												

TABLA 1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN METAANÁLISIS ESPAÑOL

Las características de los veintitrés estudios eran las siguientes: 21 (91.3%) estudios estaban publicados y 2 (8.7%) no publicados (tesis doctorales); 10 (43.5%) estaban escritos en inglés y 13 (56.5%) en español; 12 (52.2%) emplearon un diseño transversal y 11 (47.8%) de cohortes. Todos los estudios se llevaron a cabo entre 1998 y 2008.

Las personas que afirman ingerir $\geq 90\%$ del TARGA prescrito se consideraron adherentes. La adherencia se evaluó con un único método en 11 estudios (47.8%), dos métodos en 8 (34.8%) y con tres métodos en 4 (17.4%) estudios. El autoinforme fue el método más empleado para medir la adherencia en 19 (48.7%) estudios, en 11 (28.2%) se utilizó el registro de dispensación, la concentración plasmática de fármacos en 4 (10.3%), el recuento de medicación sobrante en 2 (5.1%), la carga viral en 2 (5.1%) y los dispositivos electrónicos en 1 (2.6%) estudio (tabla 2).

Variables		n	%
Adherencia			
	$\geq 95\%$	5	21.74
	$\geq 90\%$	18	78.26
Nº de veces que se evaluó la adherencia			
	Una vez	20	86.96
	Dos veces	1	4.35
	Tres	2	8.7
Momento en el que se evaluó la adherencia			
	Inicio	15	65.22
	4-16 semanas	2	8.7
	17-26 semanas	4	17.39
	más 26 semanas	2	2.73
Nº de métodos empleados para evaluar la adherencia			
	Una	11	47.83
	Dos	8	34.78
	Tres	4	17.39
Método empleado para evaluar la adherencia			
	Autoinforme	19	48.72
	Registro de dispensación de medicamentos	11	28.21
	Recuento de medicación sobrante	2	5.13
	Dispositivos electrónicos	1	2.56
	Concentración plasmática del fármaco	4	10.26
	Carga viral	2	5.13

TABLA 2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA ADHERENCIA

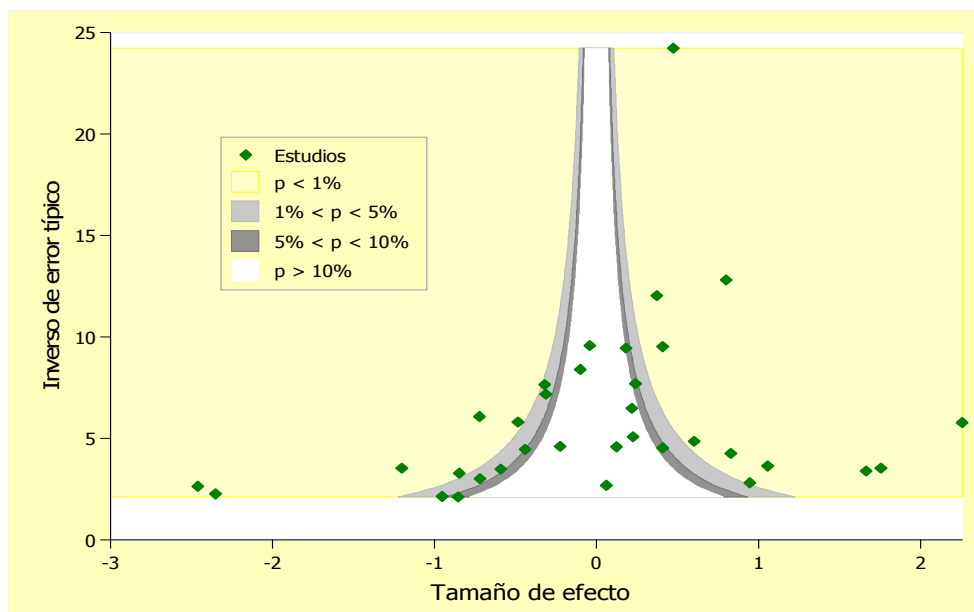
Los 23 estudios incluidos en este metanálisis proporcionaron una muestra de 9331 personas VIH+ en tratamiento con TARGA, de los cuales 6740 (72.2%) eran hombres y 2591 (27.8%) mujeres, con una media de edad de 37.9 años ($SD = 2.83$, rango = 33-44 años); la mayoría había cursado estudios secundarios (71.44%), trabajaba (61.12%), vivía con alguien (86.05%) y era UDVP (52.12%) (tabla 3).

Variables		n	%	K
Sexo				
	Hombre	6740	72.23	34
	Mujer	2591	27.77	34
Edad Media (<i>SD</i>)		37.87 (2.826)		34
Nivel educativo				
	Sin estudios	295	9.85	10
	Primarios	415	13.86	9
	Secundarios	2139	71.44	11
	Terciarios	145	4.84	6
Empleo				
	No trabaja	500	38.88	9
	Trabaja	786	61.12	10
Con quién vive				
	Solo	42	13.95	4
	Acompañado	259	86.05	4
Se autodefine				
	Heterosexual	2334	27.52	27
	Homosexual	1726	20.35	22
	UDVP	4420	52.12	27
Ruta de la infección				
	Sexual	3596	46.3	25
	Parenteral	4072	52.43	25
	Ambas	99	1.27	4
Estadio clínico de la infección (CDC)				
	A	1431	35.57	15
	B	1182	29.38	15
	C	1410	35.05	15
	SIDA	1588	39.47	17
Carga viral basal				
	>200 copias/ml	765	43.86	20
	<200 copias/ml	979	56.14	19
Carga viral al final				
	>200 copias/ml	619	31.18	10

	<200 copias/ml	1366	68.82	11
CD4 basal				
	>200 células/ml	1524	73.38	19
	<200 células/ml	553	26.62	19
CD4 al final				
	>200 células/ml	2061	86.13	11
	<200 células/ml	332	13.87	11
Actualmente UDVP		91		6
En programa de metadona		307		12
Comorbilidad psiquiátrica		300		4
Reacciones adversas		820		9
Naive		974		16
n = número de personas k = número de grupos				
% porcentaje de personas				

TABLA 3. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La distribución de los TE tipificados se puede visualizar en el digrama de embudo³ (fig. 2). Dos de las estrategias empleadas para evaluar el sesgo no mostraron asimetría estadísticamente significativa en la distribución, Trim and Fill y el test de Begg ($z = -0.99$, $p = 0.32$).

**FIG. 2. DIAGRAMA DE EMBUDO**

³ En el diagrama de embudo con contornos (Contour-enhanced funnel plot), si la asimetría parece mostrar falta de estudios en el área de menor significación estadística es posible atribuir esta a sesgo de publicación. Por el contrario, si la falta de estudios se localiza en la zona de mayor significación estadística el sesgo de publicación es menos probable que cause esta asimetría (320)

Por el contrario, el diagrama de regresión Egger (fig 3) mostró un sesgo negativo, lo cual indica que predominan los TEs grandes en los estudios de tamaño muestral pequeño y significativo (sesgo = -2.01, $p = 0.044$), lo que no permite rechazar el sesgo de publicación.

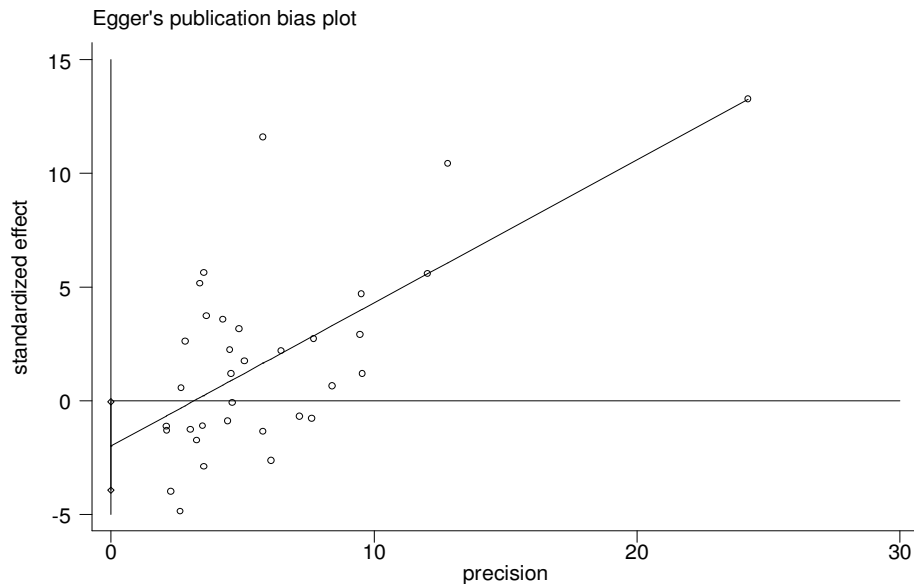


FIG 3. DIAGRAMA DE REGRESIÓN DE EGGER

Los análisis de sensibilidad mostraron que ningún TE podía considerarse con puntuación extrema o atípica (tabla 4), y no se halló significación estadística ni al comparar el momento en el que se efectuó la primera evaluación de la adherencia ($Q_{Model} = 1.47$ $p=0.48$), ni al comparar los puntos de corte ($Q_{Model} = 0.50$ $p=0.48$) o el número de métodos empleados ($Q_{Model} = 0.14$ $p=0.71$).

<i>k</i>	<i>TE excluidos</i>	Media ponderada				Homogeneidad de los TEs			
		<i>TE Efectos fijos</i>	<i>IC 95%</i>		<i>TE Efectos aleatorios</i>	<i>IC 95%</i>		<i>I²</i>	<i>IC 95%</i>
34	-	0.62	0.61	0.63	0.54	0.49	0.59	93.2	94.05 96.06
33	<0.146	0.62	0.61	0.62	0.56	0.51	0.6	94.3	92.93 95.44
32	<0.305	0.63	0.62	0.64	0.57	0.53	0.62	93.6	92 94.96
30	>0.831 <0.305	0.6	0.59	0.61	0.55	0.52	0.59	87.9	83.86 90.94
28	>0.735 <0.305	0.6	0.58	0.61	0.53	0.5	0.57	86.9	82.27 90.38

k = número de grupos

TABLA 4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. PUNTUACIONES ATÍPICAS

Dos codificadores realizaron la codificación de forma independiente. Tras la codificación, el acuerdo intercodificadores fue 0.97 (media de Kappa de Cohen $\kappa=0.98$ y media de la correlación de Spearman-Brown $r = 0.955$). Los desacuerdos se resolvieron mediante la discusión entre codificadores.

La proporción de personas que afirman tomar $\geq 90\%$ TARGA prescrito en muestras españolas, asumiendo un modelo de efectos aleatorios, fue de 0.54 (IC 95% 0.49 0.59; $I^2 = 91.20$; IC 95% 88.75 93.13) (fig. 4).

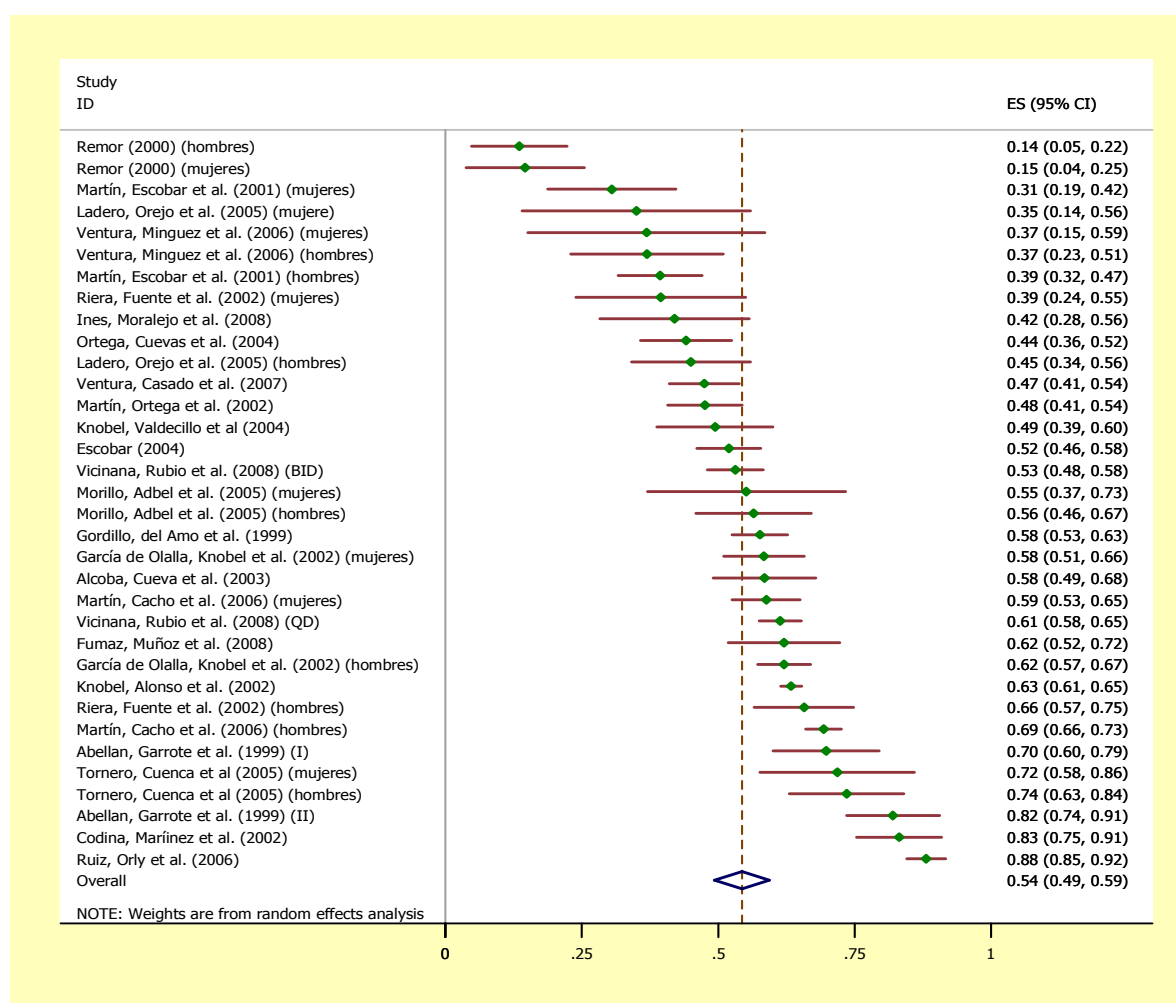


FIG.4. FOREST PLOT PORPORCIÓN DE ADHERENCIA $\geq 90\%$ TARGA PRESCRITO

A los autores principales de los 23 estudios incluidos en este metaanálisis se les pidió la información estadística que de su estudio aparecía publicada separada por sexo; 19 autores respondieron a esta petición, de ellos 8 enviaron su base de datos y 3 remitieron la información solicitada. No obstante, de las 8 bases de datos

enviadas, 2 no pudieron emplearse. Con los resultados proporcionados en las 6 bases de datos y en las 3 tablas, se pudieron extraer 9 grupos de hombres y 9 de mujeres, cada uno de los cuales proporcionó una estimación independiente del porcentaje de adherencia a $\geq 90\%$ TARGA prescrito. Al agrupar estos estudios (fig.5) se puede comprobar que la proporción de hombres que afirma adherirse a $\geq 90\%$ TARGA prescrito (0.52; IC 95% 0.40 0.64) es mayor que el de mujeres (0.45; IC 95% 0.33 0.57). Aunque asumiendo un modelo de efectos fijos esta diferencia es significativa ($Q_{\text{Inter}} = 13.13$ $p = 0.0003$), al adoptar un modelo de efectos mixtos esta diferencia pierde su significación estadística ($Q_{\text{Inter}} = 0.79$ $p = 0.37$).

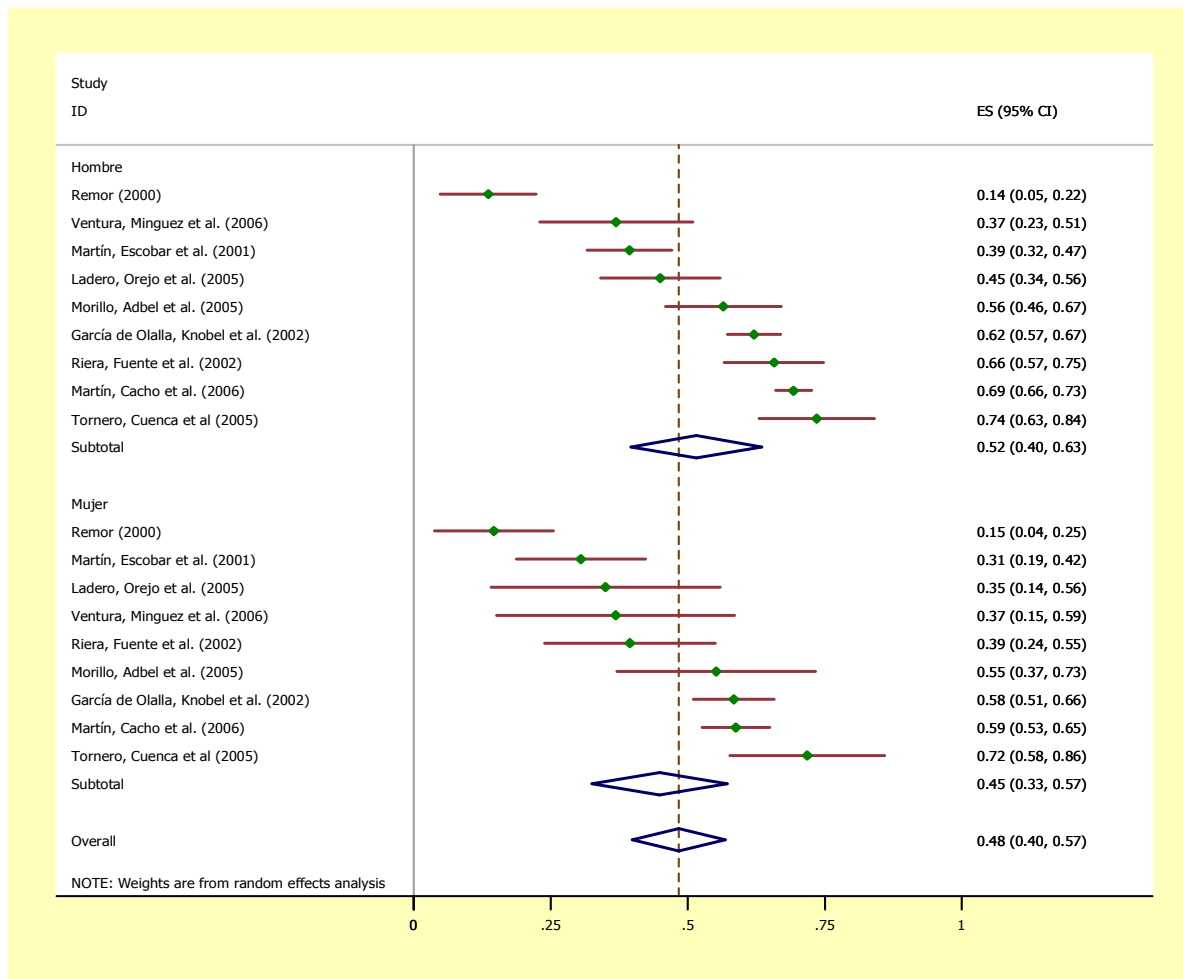


FIG.5. FOREST PLOT PORPORCIÓN DE ADHERENCIA $\geq 90\%$ EN HOMBRES VS. MUJERES

En el análisis bivariado, asumiendo un modelo de efectos fijos, resultaron significativas todas las variables mostradas en la tabla 5. Sin embargo, al adoptar un

modelo de efectos mixtos, gran parte de estas variables perdieron su significación estadística (tabla 5), conservándola sólo en 5 de las variables: estudios terciarios, estadio de la infección A y B, la carga viral >200 copias/ml y la carga viral ≤ 200 copias/ml (tabla 6).

Variables	Proporción de adherentes	IC 95%		β^a
Base de datos				-0.37
Sí (k=14)	0.62	0.55	0.68	
No (k=20)	0.5	0.44	0.56	
Diseño				-0.023
Longitudinal (k = 18)	0.56	0.5	0.62	
Transversal (k = 16)	0.55	0.49	0.61	
Intervalo de la evaluación (semanas)				0.05
Entre 0 - 3 (k = 21)	0.54	0.6	0.76	
Entre 4 - 16 (k = 3)	0.72	0.83	0.94	
Entre 17 - 26 (k = 6)	0.47	0.59	0.38	
Más de 27 (k = 4)	0.61	0.74	0.82	
Medida de la adherencia				0.26
≥95% (k=8)	0.49	0.39	0.58	
≥90% (k=26)	0.57	0.52	0.62	
Nº de estrategias empleadas (k=34)				0.01
Una (k=18)	0.57	0.63	0.89	
Dos (k=12)	0.5	0.58	0.5	
Tres (k=4)	0.63	0.74	0.87	
% Hombres (k=34)				0.18
0	0.49	0.41	0.58	
100	0.59	0.53	0.65	
% Mujeres (k=34)				-0.18
0	0.59	0.53	0.65	
100	0.49	0.4	0.58	
Edad media (k=34)				0.2
32	0.48	0.38	0.58	
44	0.64	0.53	0.73	
% Estudios terciarios (k=6)				-0.66*
9	0.68	0.4	0.87	
37	0.16	0.04	0.48	
% En activo (k=10)				0.48
34	0.36	0.17	0.62	
64.37	0.65	0.5	0.78	
% Actualmente activo UDVP (k=6)				0.13
27	0.63	0.54	0.72	
78	0.56	0.47	0.65	
% Metadona (k=12)				-0.52
2	0.53	0.32	0.73	
18	0.59	0.32	0.82	
% Estadio A (k=15)				0.68***
15	0.29	0.21	0.38	

55	0.79	0.66	0.88	
% Estadío B ($k=15$)				-0.56**
8	0.72	0.55	0.84	
46	0.33	0.24	0.44	
% Carga viral basal ≥ 200 células/ml ($k=20$)				-0.41*
10	0.59	0.47	0.7	
100	0.3	0.17	0.48	
% Carga viral basal < 200 células/ml ($k=19$)				0.39*
0	0.3	0.16	0.5	
80	0.59	0.46	0.72	
% Reacciones adversas ($k=9$)				0.21
14	0.54	0.41	0.66	
45	0.6	0.5	0.72	
*$p<0.05$, **$p<0.01$, ***$p<0.001$ $k = n^{\circ}$ de grupos ^a En las variables continuas las puntuaciones reflejan las puntuaciones máximas y mínimas de la muestra ^b Los valores en esta columna son coeficientes estandarizados de regresión. Para las variables categóricas este valor es el coeficiente R^2 del modelo de regresión				

TABLA 5. ANÁLISIS BIVARIANTE. MODELO DE EFECTOS MIXTOS

En resumen, asumiendo un modelo de efectos mixtos, resultaron significativas, el estadío clínico de la infección y la carga viral y los estudios terciarios, no obstante esta última variable fue excluida porque sólo fue registrada en 6 grupos ($k=6$) (tabla 6). En este sentido, los estudios con un porcentaje alto de personas en estadío A o aquellos con carga viral ≤ 200 copias/ml obtenían mayores porcentajes de personas que afirmaban tomar $\geq 90\%$ TARGA prescrito. En el análisis multivariante, el mejor modelo que se consiguió construir para explicar la heterogeneidad del TE, y que explicaba el 52% de la variabilidad, fue (expresado como coeficiente B): $-1.637 + 0.060 \times (\text{estadío A}) - 0.0078 (\text{carga viral} \geq 200 \text{ copias/ml})$.

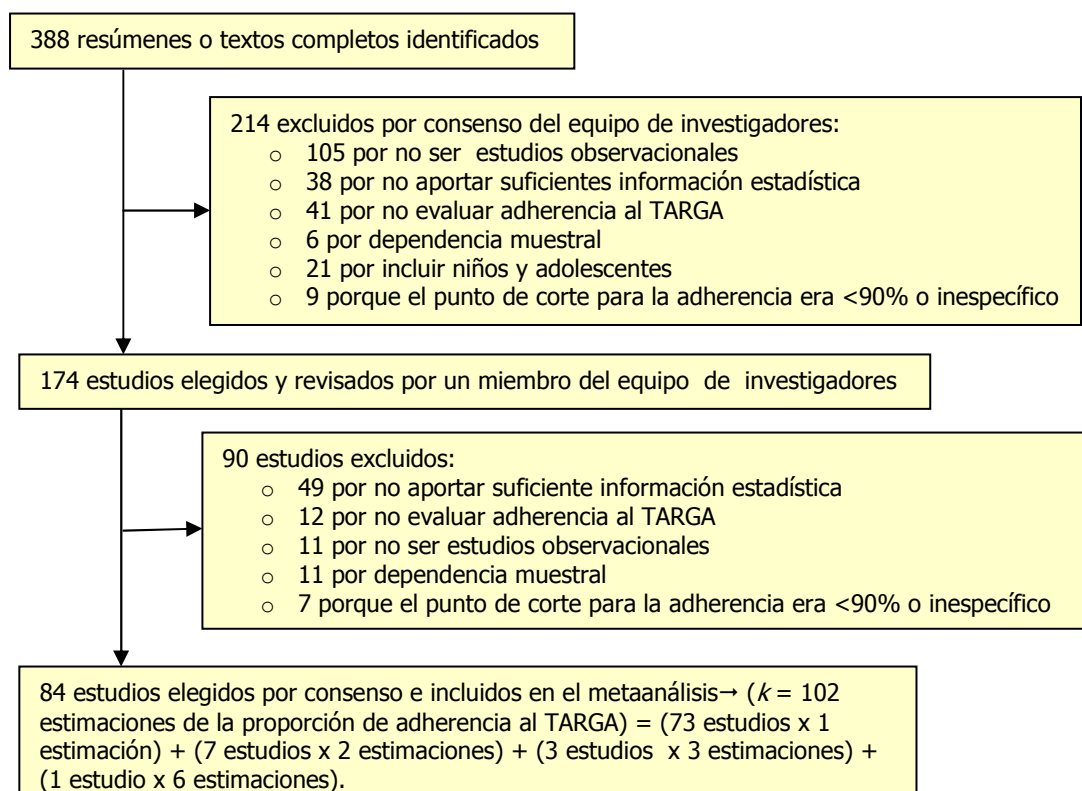
<i>Variables</i>	<i>Proporción de adherentes</i>	<i>IC 95%</i>		<i>β^a</i>
% Estadio A (k=15)				0.68***
15	0.29	0.21	0.38	
55	0.79	0.66	0.88	
% Estadio B (k=15)				-0.56**
8	0.72	0.55	0.84	
46	0.33	0.24	0.44	
% Carga viral basal > 200 copias/ml (k=20)				-0.41*
10	0.59	0.47	0.7	
100	0.3	0.17	0.48	
% Carga viral basal ≤ 200 copias/ml (k=19)				0.39*

0	0.3	0.16	0.5	
80	0.59	0.46	0.72	
[*] $p < 0.05$, ^{**} $p < 0.01$, ^{***} $p < 0.001$ k = nº de grupos ^a En las variables continuas las puntuaciones reflejan las puntuaciones máximas y mínimas de la muestra ^b Los valores en esta columna son coeficientes estandarizados de regresión. Para las variables categóricas este valor es el coeficiente R^2 del modelo de regresión				

TABLA 6. ANÁLISIS BIVARIADO. MODELO DE EFECTOS MIXTOS

2. ADHERENCIA MUNDIAL AL TARGA

Para este segundo metaanálisis, la búsqueda de estudios finalizó el 27 de enero de 2010 y permitió hallar 388 estudios, de los cuales, 84 estudios se seleccionaron para formar parte de esta revisión sistemática (tabla 7). Estos 84 estudios proporcionaron 102 estimaciones independientes de la proporción de personas que afirman ingerir $\geq 90\%$ del TARGA prescrito (fig.6). Los estudios seleccionados se llevaron a cabo entre 1999 y 2009.

**FIG 6. PROCESO DE SELECCIÓN PARA ESTUDIOS INCLUIDOS EN METAANÁLISIS MUNDIAL**

<i>Autores (Año de publicación) (Tipo de grupo)</i>	<i>Continente</i>	<i>País</i>	<i>Diseño</i>	<i>LR</i>	<i>IDH</i>	<i>n</i>	<i>Adherentes</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Edad (media)</i>	<i>TE</i>	<i>Punto de corte</i>	<i>Semana evaluó adherencia</i>	<i>Método empleado evaluar adherencia</i>				
													<i>AU</i>	<i>RD</i>	<i>RM</i>	<i>DE</i>	<i>CP</i>
Abaasa, Todd et al. (2008)	AF	Uganda	C	M	0.502	897	701	222	37	0.78	≥95%	-	1	1			
Abellan, Garrote et al. (1999)	EO	España	C	O	0.894	86	60	20	35.6	0.7	≥90%	16	1				
Ammassari, Murri et al. (2001)	EO	Italia	-	M	0.909	358	279	100	36.3	0.78	100%	Inicio	1				
Applebaum, Reilly et al. (2009)	AN	USA	C	O	0.956	108	55	45	46.68	0.51	≥90%	Inicio	1			1	
Applebaum, Richardson et al (2009)	AN	USA	C	O	0.956	67	47	22	-	0.7	≥95%	-	1				
Assis, Puig et al. (2006)	AS	Brasil	C	O	0.777	197	157	73	37.4	0.8	≥95%	-	1				
Barfod, Gerstoft et al. (2005)	EO	Dinamarca	C	M	0.932	840	713	189	44	0.85	100%	-	1				
Beyene, Gedif et al. (2009)	AF	Etiopia	T	M	0.414	422	393	238	32.3	0.93	≥95%	Inicio	1		1		
Boer-Van, Sprangers et al. (2008)	EO	Países Bajos	-	M	0.942	341	255	35	45	0.75	≥95%	Inicio	1				
Brañas, Berenguer et al. (2008) (≥ 65 años)	EO	España	C	O	0.894	30	17	7	57.86	0.57	≥95%	Inicio	1				
Brañas, Berenguer et al. (2008) (<65 años)	EO	España	C	O	0.894	82	36	5	69.55	0.44	≥95%	Inicio	1				
Brown, Friedland et al. (2004)	AF	Sudáfrica	T	O	0.658	50	38	-	-	0.76	100%	Inicio	1				
Buathong, Hiransuthikul et al. (2009)	A	Tailandia	T	O	0.783	379	248	157	41.7	0.65	≥95%	Inicio	1				
Byakika-Tusiime, Oyagi et al (2005)	AF	Uganda	T	M	0.493	304	207	162	39.3	0.68	≥95%	Inicio	1				
Carballo, Cadarso et al. (2004)	EO	España	T	M	0.899	235	131	67	34	0.56	≥95%	Inicio	1				
Carvalho, Duarte et al. (2003)	AS	Brasil	T	O	0.75	150	114	50	36.2	0.76	≥95%	Inicio	1				
Codina, Tuset et al. (2004)	EO	España	C	M	0.922	541	347	163	39.11	0.64	≥90%	Inicio			1		
Cruess, Minor et al. (2007)	AN	USA	C	-	0.951	117	35	43	42.75	0.3	≥95%	Inicio	1				
Daniel, Ogun et al. (2004)	AF	Nigeria	T	O	0.453	53	42	32	40.5	0.792	≥95%	Inicio	1				
Diabaté, Alary et al. (2007) (Grupo I)	AF	Costa de Marfil	C	O	0.432	288	214	-	39	0.74	≥95%	Inicio	1				
Diabaté, Alary et al. (2007) (Grupo II)	AF	Costa de Marfil	C	O	0.432	303	223	-	36.3	0.74	≥95%	13	1				
Eholié, Tanon et al. (2007)	AF	Costa de Marfil	T	O	0.399	308	73	162	38.4	0.24	≥90%	Inicio	1				
Escobar, Campo et al. (2003)	EO	España	T	O	0.918	283	147	89	36	0.52	≥95%	Inicio		1			
Fong, Ho et al. (2003)	A	China	T	M	0.726	161	158	19	41.1	0.98	≥90%	Inicio	1				
Fumaz, Muñoz et al. (2008)	EO	España	T	O	0.955	80	54	32	44	0.68	≥95%	Inicio	1				1
García de Olalla, Knobel et al. (2002)	EO	España	T	M	0.913	558	340	173	39.19	0.61	≥90%	Inicio	1	1			
Gibbie, Hay et al. (2007)	O	Australia	T	-	0.955	80	58	2	45	0.73	≥95%	Inicio	1				
Gordillo, del Amo et al. (1999)	EO	España	T	O	0.894	366	211	87	37	0.58	≥90%	Inicio	1	1			
Guaraldi, Murri et al. (2003)	EO	Italia	T	M	0.913	163	123	70	39	0.75	100%	Inicio	1				

Harvey, Carrington et al. (2008)	AC	Jamaica	T	M	0.766	116	63	-	36	0.54	≥95%	Inicio	1				
Herraiz, Villamarin et al (2008)	EO	España	C	-	0.928	79	59	0	36.4	0.75	≥95%	Inicio	2				
Hicks, Mulvey et al. (2007). (Actual)	AN	USA	T	M	0.944	275	165	50	44	0.6	≥95%	Inicio	1				
Hicks, Mulvey et al. (2007). (Antiguo)	AN	USA	T	M	0.944	198	135	76	44	0.68	≥95%	Inicio	1				
Hicks, Mulvey et al. (2007). (Nunca)	AN	USA	T	M	0.944	185	142	72	44	0.77	≥95%	Inicio	1				
Horne, Cooper et al (2007)	EO	Reino Unido	C	O	0.928	117	92	31	37.8	0.79	≥95%	4	1				
Hosseinipour, Neuhman et al. (2004)	AF	Malawi	C	O	0.404	141	134	73	38.5	0.95	≥95%	36	1				
Idigbe, Adewole et al. (2005)	AF	Nigeria	C	O	0.466	50	30	28	34.5	0.6	≥90%	Inicio	1				
Ilyasu, Kabir et al. (2005)	AF	Nigeria	T	O	0.453	263	61	96	36.2	0.232	100%	Inicio	2				
Ines, Moralejo et al. (2008)	EO	España	T	O	0.918	50	21	4	36	0.42	≥90%	Inicio	1				
Kalanzi (2008)	AF	Uganda	-	-	0.514	70	39	39	37.6	0.56	≥95%	-	1				
Kerr, Palepu et al. (2004)	AN	Canadá	C	O	0.937	108	37	49	39	0.34	≥95%	Inicio	1				
Kitahata, Reed et al. (2004)	AN	USA	T	O	0.927	212	136	32	35	0.64	≥90%	Inicio		1			
Kleeberger, Buechner et al. (2004)	AN	USA	C	M	0.929	1129	942	0	-	0.83	100%	Inicio	1				
Knobel, Alonso et al. (2002)	EO	España	C	M	0.899	2528	1602	841	36	0.63	≥90%	13	1			1	
Knobel, Valdecillo et al (2004)	EO	España	C	O	0.918	85	42	27	37	0.49	≥90%	48	1				
Kumar y Encinosa (2009)	AN	USA	C	M	0.927	1192	690	294	37	0.58	100%	-	1				
Ladero, Orejo et al. (2005)	EO	España	C	O	0.928	100	43	20	37.01	0.43	≥95%	Inicio	1				
Lattuda, Lanza fame et al. (2008). (Hospitalizados)	EO	Italia	C	O	0.94	21	21	36	39	1	100%	52	1	1			
Lattuda, Lanza fame et al. (2008). (Consulta)	EO	Italia	C	O	0.94	76	48	6	41.4	0.63	100%	52	1	1			
Lee, Ma and Wong (2007)	A	China	-	-	0.777	75	50	0	44	0.67	≥95%	Inicio	1				
Lima, Harrigan et al. (2008). (Mejor)	AN	Canadá	C	O	0.94	394	334	51	41.9	0.85	≥95%	52		1			
Lima, Harrigan et al. (2008). (Incompleta)	AN	Canadá	C	O	0.94	350	194	90	39.5	0.55	≥95%	52		1			
Lima, Harrigan et al. (2008). (Peor)	AN	Canadá	C	O	0.94	134	19	36	36.5	0.14	≥95%	52		1			
Lima, Harrigan et al. (2009). (Vivos)	AN	Canadá	C	O	0.94	807	506	18	42.1	0.36	≥95%	52		1			
Lima, Harrigan et al. (2009). (Muertos)	AN	Canadá	C	O	0.94	96	35	172	40.7	0.63	≥95%	52		1			
Marco, Gallego et al. (2002)	EO	España	C	O	0.913	67	33	4	-	0.49	≥95%	12	1	1			
Martín, Cacho et al. (2007)	EO	España	C	O	0.938	1017	679	509	43	0.67	≥90%	26		1			
Martín, Escobar et al. (2001)	EO	España	T	O	0.908	214	79	59	36	0.37	≥90%	Inicio	1	1			
Martín, Ortega et al. (2002)	EO	España	T	O	0.913	206	98	61	37.6	0.48	≥90%	Inicio	1	1			
Merenstein, Schneider et al. (2009)	AN	USA	-	M	0.929	1419	1078	1419	39	0.76	≥95%	Inicio	1				
Mohammed, Kieltyka et al. (2004)	AN	USA	T	O	0.934	215	141	80	38.6	0.66	100%	Inicio	1				
Moralejo, Inés et al. (2006)	EO	España	T	O	0.938	143	96	47	37.07	0.67	≥90%	Inicio	1	1	1		

Morillo, Adbel et al. (2005)	EO	España	C	O	0.922	114	64	29	40	0.56	≥95%	Inicio		1			
Nieuwkerk, Mirjam et al. (2001)	EO	Países Bajos	C	M	0.925	224	119	23	41.3	0.53	100%	Inicio	1				1
Owen, Diclemente y Wingood (2007). (CAM)	AN	USA	T	M	0.951	71	16	217	35.47	0.23	100%	Inicio	1				
Owen, Diclemente y Wingood (2007). (no-CAM)	AN	USA	T	M	0.951	42	13	145	33.68	0.31	100%	Inicio	1				
Parruti, Manzoli et al. (2006)	EO	Italia	C	M	0.9	171	151	56	41.2	0.88	≥90%	26	1	1			
Penedo, González et al. (2003)	AN	USA	T		0.937	116	84	52	39.2	0.72	≥95%	Inicio	1				
Peretti-Watel, Spire et al. (2006) (I)	EO	Francia	T	M	0.938	883	524	234	40.9	0.59	100%	Inicio	1				
Peretti-Watel, Spire et al. (2006) (II)	EO	Francia	T	M	0.938	169	111	51	44.2	0.66	100%	Inicio	1				
Peretti-Watel, Spire et al. (2006) (III)	EO	Francia	T	M	0.938	119	60	22	43	0.5	100%	Inicio	1				
Peretti-Watel, Spire et al. (2006) (IV)	EO	Francia	T	M	0.938	170	87	41	41.2	0.51	100%	Inicio	1				
Peretti-Watel, Spire et al. (2006) (V)	EO	Francia	T	M	0.938	439	283	156	49.9	0.64	100%	Inicio	1				
Peretti-Watel, Spire et al. (2006) (VI)	EO	Francia	T	M	0.938	704	416	176	41.8	0.59	100%	Inicio	1				
Pradier, Carrieri et al. (2001). (I)	EO	Francia	C	M	0.946	30	17	12	31.7	0.57	100%	Inicio	1				
Pradier, Carrieri et al. (2001). (II)	EO	Francia	C	M	0.946	34	22	7	33.3	0.65	100%	Inicio	1				
Pradier, Carrieri et al. (2001). (III)	EO	Francia	C	M	0.946	55	46	22	34.4	0.84	100%	Inicio	1				
Protopopescu, Raffi et al. (2009)	EO	Francia	C	M	0.918	804	469	217	38.9	0.58	100%	-	1				
Quirós, Torti et al. (2007)	EO	Italia	C	M	0.941	197	97	61	40.5	0.49	≥90%	Inicio	2				
Ramadhani, Thielman et al. (2006)	AF	Tanzania	C	O	0.467	150	126	94	41	0.84	100%	36	1				
Remor (2000)	EO	España	C	O	0.908	92	14	41	37.3	0.15	≥90%	26	1				
Riera, Fuente et al. (2002)	EO	España	C	O	0.899	143	84	55	36.85	0.59	≥90%	39			1		1
Roca y Lloria (2000)	EO	España	T	O	0.899	54	32	14	36	0.59	≥90%	Inicio	1				
Roca, Lapuebla et al. (2000)	EO	España	T	O	0.913	230	136	64	35	0.59	≥90%	Inicio	1				
Rodríguez, Iranzu et al. (2007)	EO	España	C	O	0.913	162	82	28	35.6	0.51	≥90%	Inicio	1	1			
Royal, Kidder et al. (2009)	AN	USA	T	M	0.956	356	280	98	42	0.79	100%	Inicio	1				
Ruiz, de Labry et al. (2006)	EO	España	T	M	0.922	320	282	85	39.71	0.88	≥90%	Inicio	1				
Shaahu, Lawoyin and Sangowawa (2008)	AF	Nigeria	T	O	0.488	428	268	277	36.7	0.63	≥95%	Inicio	1				
Sledjeski, Douglas et al. (2005)	AN	USA	T	O	0.944	69	50	11	41.65	0.72	100%	Inicio	1				
Tornero, Cuenca et al (2005)	EO	España	C	O	0.938	107	78	39	39.31	0.73	≥90%	Inicio		1			
Trotta, Ammassari et al (2003)	EO	Italia	T	M	0.916	596	322	167	37	0.54	100%	Inicio	1				
Tuldrá, Ferrer et al (1999)	EO	España	T	O	0.899	100	77	35	35	0.77	≥95%	Inicio	1				
van Oosterhout, Bodasing et al. (2005)	AF	Malawi	T	O	0.404	176	92	80	38	0.523	100%	Inicio	1				
Ventura, Minguez et al. (2006)	EO	España	T	O	0.928	65	24	19	37.4	0.37	≥95%	Inicio	1	1			
Vicinana, Rubio et al. (2008). (BID)	EO	España	C	M	0.922	367	195	101	39	0.53	≥90%	26	1				

Vicinana, Rubio et al. (2008). (QD)	EO	España	C	M	0.922	611	375	167	39	0.61	≥90%	26	1				
Vriesendorp, Cohen et al. (2007)	AF	Botswana	C	O	0.654	25	18	16	35.6	0.72	≥90%	Inicio	1			1	
Weiss, French et al. (2003)	AN	USA	T	O	0.934	997	655	383	38	0.66	100%	Inicio	1				
Williams, Clarke et al. (2007)	AC	Jamaica	T	O	0.766	96	55	52	35	0.57	≥95%	Inicio	1				
Wood, Montaner et al. (2003) (I)	AN	Canadá	C	O	0.932	1063	656	139	37.1	0.62	≥95%	Inicio		1			
Wood, Montaner et al. (2003). (II)	AN	Canadá	C	O	0.932	359	160	85	37.6	0.45	≥95%	Inicio		1			
Zorrila, Santiago et al. (2003)	AC	Puerto Rico	T	M	-	128	90	128	31.3	0.7	100%	Inicio	1				

Continentes: AF: África; AN: América del Norte; AC: América Central AS: América del Sur; A: Asia, EO: Europa Occidental; O: Oceanía.

Tipo de grupo: CAM: uso de medicina alternativa o complementaria ; QD: dosis una vez al día, BID: dosis dos veces al día.

Diseño: T: Transversal C: Cohorte.

IDH: Índice de desarrollo humano.

LR: Lugar de reclutamiento de la muestra; M: Multicéntrico u hospital, O: Otros (consulta, prisión, centro de deshabitación, etc.).

Método empleado para medir la adherencia: AU: autoinforme; RD: registro de dispensación ; RM: recuento de medicación sobrante; DE: dispositivos electrónicos; CP: concentración plasmática de fármaco

TABLA 7. DESCRIPCIÓN DE ESTUDIOS INCLUIDOS EN METANÁLISIS MUNDIAL

Setenta y cinco (89.3 %) estudios estaban publicados y 9 (10.7 %) no publicados; 40 (50.6%) emplearon un diseño transversal y 39 (49.4%) de cohortes. La calidad metodológica media de los estudios fue de 12 (SD 2.5), rango 7-17 puntos.

En 21 (25%) estudios el punto de corte establecido para considerar a un paciente adherente fue 100%, en 36 (42.9%) $\geq 95\%$ y $\geq 90\%$ en 27 (32.1%) estudios. La adherencia se midió con un único método en 63 (75%) estudios, con dos métodos en 20 (23.8%) y con tres métodos en 1 (1.2%) estudio. El autoinforme fue la estrategia más empleada para medir la adherencia y se utilizó en 77 (72.6%) estudios; los registros de dispensación en 19 (17.9%), el recuento de medicación sobrante en 4 (3.8%), los dispositivos electrónicos en 3 (2.8%) y la concentración plasmática en 3 (2.8%) estudios.

Tras la codificación de los estudios por dos codificadores, el acuerdo intercodificadores alcanzado fue 0.8 (media de kappa de Cohen, $\kappa = 0.71$ y media coeficiente de correlación de Spearman Brown, $r = 0.89$). Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión.

La distribución tipificada de los TEs puede visualizarse en el diagrama de embudo (fig. 7). Las tres estrategias empleadas para evaluar el sesgo en la distribución de los TEs indicaron ausencia de sesgo: Trim and Fill, el test de Begg ($z = 0.51$, $p = 0.61$) y el test de Egger ($\text{sesgo} = -0.44$, $t = -0.48$, $p = 0.64$) (fig. 8).

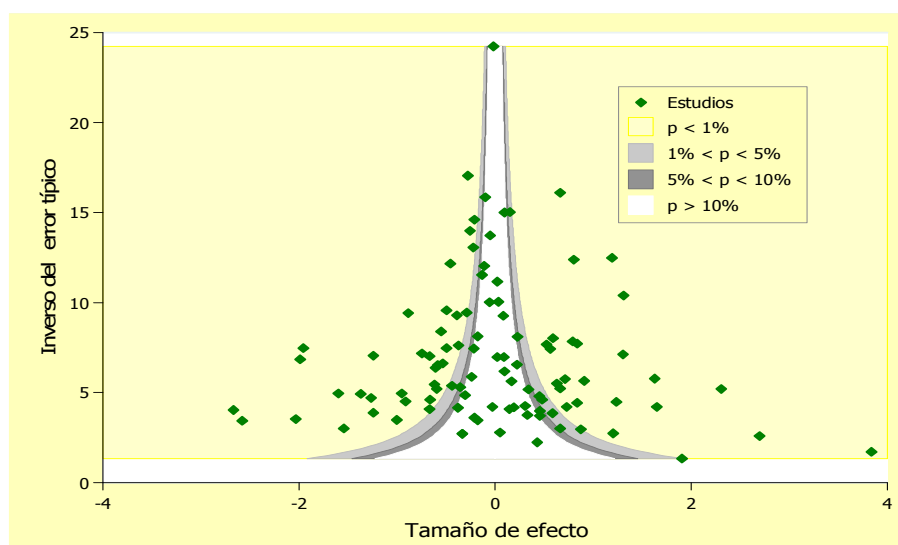


FIG. 7. DIAGRAMA DE EMBUDO

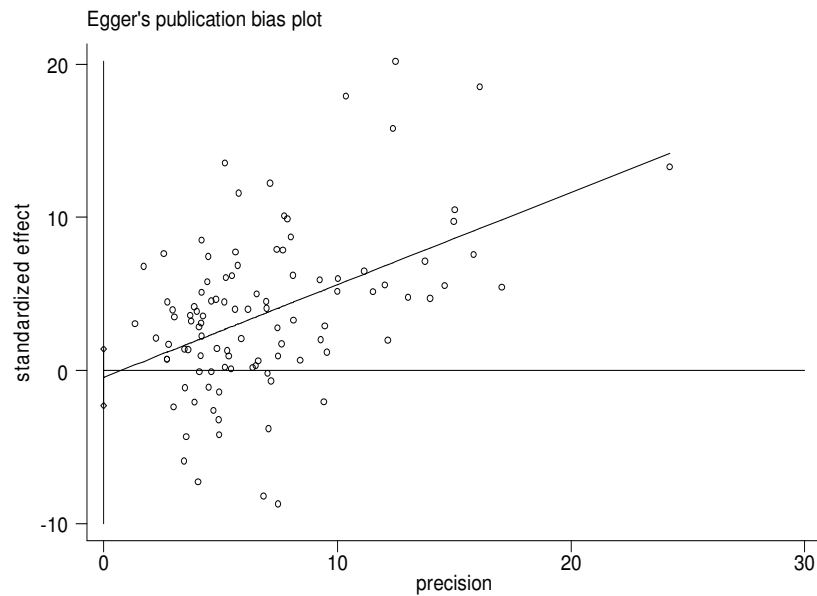


FIG 8. DIAGRAMA DE REGRESIÓN DE EGGER

Los 84 estudios incluidos en este metanálisis proporcionaron una muestra de 33199 personas, VIH+ en tratamiento con TARGA (tabla 8).

<i>Variables</i>		<i>n</i>	<i>%</i>
Sexo			
	Hombres (<i>k</i> =96)	22097	68.24
	Mujeres (<i>k</i> =98)	10283	31.76
Edad (Media, SD; (<i>k</i> =98)		39.23 (4.97)	
Región			
	África (<i>k</i> =16)	3951	11.9
	América Central (<i>k</i> =3)	340	1.02
	América del Sur (<i>k</i> =2)	347	1.05
	Asia (<i>k</i> =3)	616	0.41
	América del Norte (<i>k</i> =25)	10443	31.46
	Europa Occidental (<i>k</i> =52)	17422	52.48
	Oceanía (<i>k</i> =1)	80	0.24
Raza/Etnia			
	Blanco (<i>k</i> =19)	2742	43.27
	Hispano (<i>k</i> =12)	946	14.93
	Negro (<i>k</i> =18)	2649	41.8
Educación			
	≤ Estudios superiores (<i>k</i> =43)	10484	73.39
	> estudios superiores (<i>k</i> =38)	3801	26.61
Empleo			
	Desempleado (<i>k</i> =29)	3764	49.01

	Empleo (<i>k</i> =29)	3916	50.99
Con quién vive			
	Solo (<i>k</i> =8)	269	8.53
	Con otros (<i>k</i> =13)	2884	91.47
Estado civil			
	Casado (<i>k</i> =19)	2451	41.83
	Cohabitando (<i>k</i> =9)	1529	26.09
	Separado/divorciado (<i>k</i> =8)	356	6.08
	Viudo (<i>k</i> =8)	233	3.98
	Soltero (<i>k</i> =17)	1291	22.03
Grupo			
	Heterosexual (<i>k</i> =46)	4627	24.4
	HSH (<i>k</i> =47)	5911	31.17
	UDVP (<i>k</i> =64)	8428	44.44
Actualmente consume drogas ilegales (<i>k</i> =33)		4160	
Consumo alcohol (<i>k</i> =26)		1890	
En programa de deshabituación metadona (<i>k</i> =16)		515	
Años desde el diagnóstico VIH (Media, SD) (<i>k</i> =14)		9.08 (3.01)	
Estadio clínico de la infección (CDC)			
	A (<i>k</i> =20)	2372	37.61
	B (<i>k</i> =20)	1884	29.88
	C (<i>k</i> =22)	2050	32.51
SIDA			
	Si (<i>k</i> =40)	4755	32.24
	No (<i>k</i> =38)	9996	67.76
Carga viral basal			
	> 200 copias/ml (<i>k</i> =18)	2578	41.33
	≤ 200 copias/ml (<i>k</i> =24)	3660	58.67
Carga viral al final del estudio			
	> 200 copias/ml (<i>k</i> =4)	283	36.28
	≤ 200 copias/ml (<i>k</i> =5)	497	63.72
CD4 basal			
	> 200 células/ml (<i>k</i> =34)	6249	71.44
	≤ 200 células/ml (<i>k</i> =31)	2498	28.56
CD4 al final del estudio			
	> 200 células/ml (<i>k</i> =7)	1118	71.44
	≤ 200 células/ml (<i>k</i> =7)	182	28.56
Comorbilidad psíquica			
	Depresión (<i>k</i> =12)	1881	73.02
	Ansiedad (<i>k</i> =3)	107	4.15
	No especificado (<i>k</i> =4)	588	22.83
Reacciones adversas al TARGA (<i>k</i> =15)		1795	
Naive (<i>k</i> =42)		5466	
Meses en tratamiento antirretrovirales (Media, SD) (<i>k</i> =19)		37.45 (33.13)	
Dosis diaria tto. antirretroviral			
	Una vez al día (<i>k</i> =2)	613	11.21
	Dos veces al día (<i>k</i> =7)	2978	54.47
	Tres veces al día (<i>k</i> =6)	1876	34.31
TARGA			
	IP (<i>k</i> =30)	5460	62.39

ITINAN ($k=18$)	2787	31.85
ITIAN solamente ($k=7$)	340	3.89
IP + ITINAN ($k=3$)	95	1.09
Otros ($k=5$)	69	0.79

k = número de grupos
 n = número de personas
 % porcentaje de personas
 HSH: hombre que se autodefine mantiene relaciones sexuales con hombres
 UDVP: se autodefine como usuario de drogas vía parenteral
 CDC: Centers for Disease Control and Prevention, estadios clínicos de la infección
 IP: Inhibidores de la proteasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido y nucleotico

TABLA 8. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA METAANÁLISIS MUNDIAL

Los análisis de sensibilidad mostraron que: (a) después de comparar todos los posibles TE extremos, ninguno había sesgado la distribución de forma significativa (tabla 9), (b) después de ordenar y agrupar los TE, no se visualizó ninguna tendencia y (c) no se obtuvo significación estadística al comparar los distintos momentos en los que se midió la adherencia ($Q_{Model}=1.53$ $p=0.67$), los puntos de corte empleados ($Q_{Model}=1.85$ $p=0.40$), el método de evaluación ($Q_{Model}=6.15$ $p=0.19$), ni el número de métodos empleados ($Q_{Model}=0.35$ $p=0.84$).

k	TE excluidos	Media ponderada				Homogeneidad de los TEs			
		TE Efectos fijos	IC 95%		TE Efectos aleatorios	IC 95%		I^2	IC 95%
102	-	0.69	0.69	0.70	0.62	0.59	0.65	97.8	97.63 98.02
100	<0.153	0.70	0.69	0.70	0.63	0.60	0.66	97.6	97.36 97.82
98	>0.949 <0.153	0.68	0.67	0.68	0.62	0.59	0.65	96.9	96.58 97.22
94	>0.949 <0.309	0.69	0.68	0.69	0.64	0.61	0.67	96	95.55 96.47
91	>0.882 <0.309	0.67	0.67	0.68	0.63	0.61	0.66	95.1	94.48 95.70

k = número de grupos

TABLA 9. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. PUNTUACIONES ATÍCAS

La proporción media de personas que afirman tomar $\geq 90\%$ TARGA prescrito, asumiendo un modelo de efectos aleatorios, fue de 0.62 (IC 95% 0.59 0.66; $I^2 = 97.75\%$) (fig. 9). En la figura 10 esta proporción ha sido separada por continente.

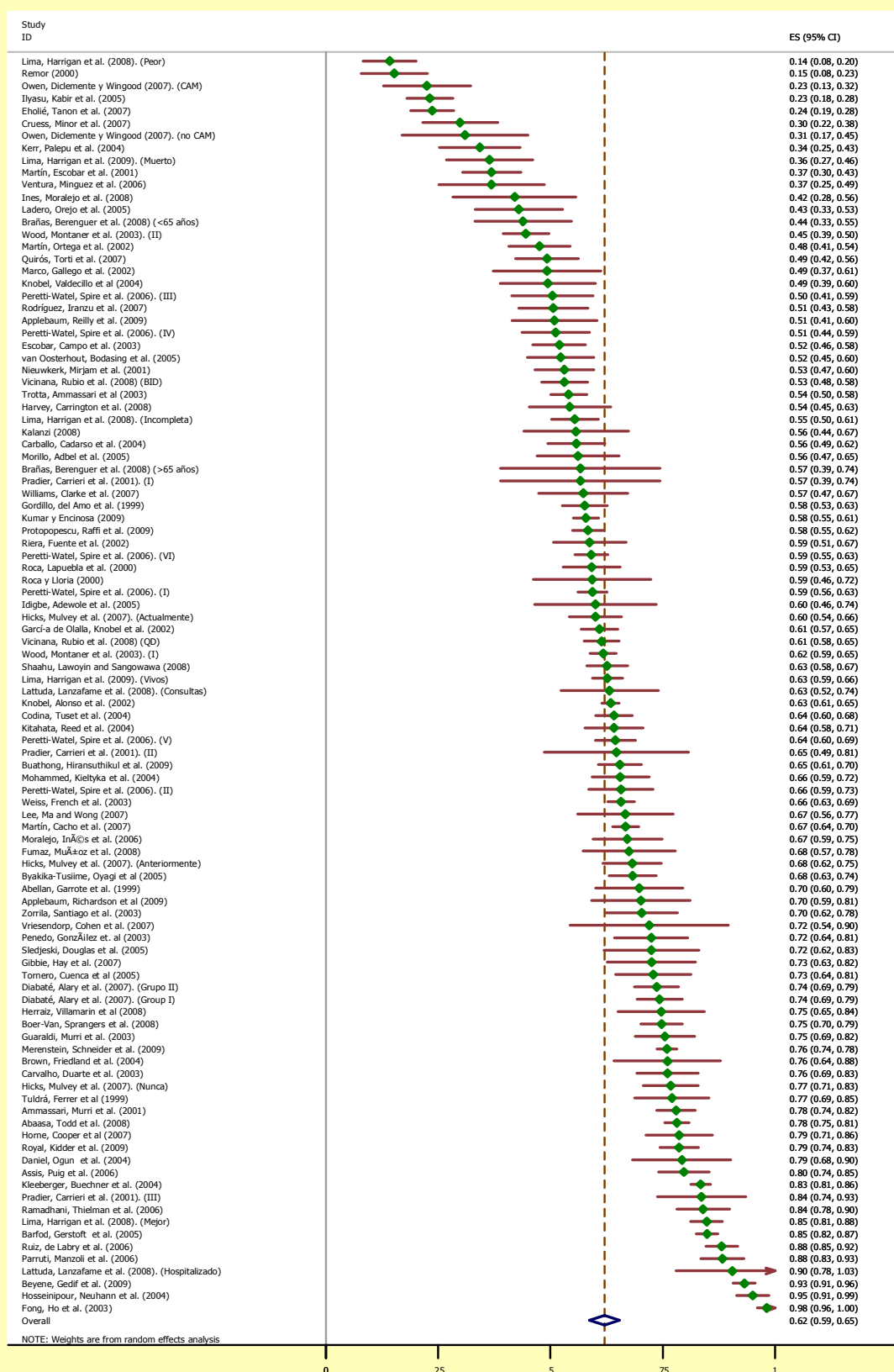


FIG 9. FOREST PLOT. PROPORCIÓN DE PERSONAS ADHERENTES $\geq 90\%$ TARGA PRESCRITO

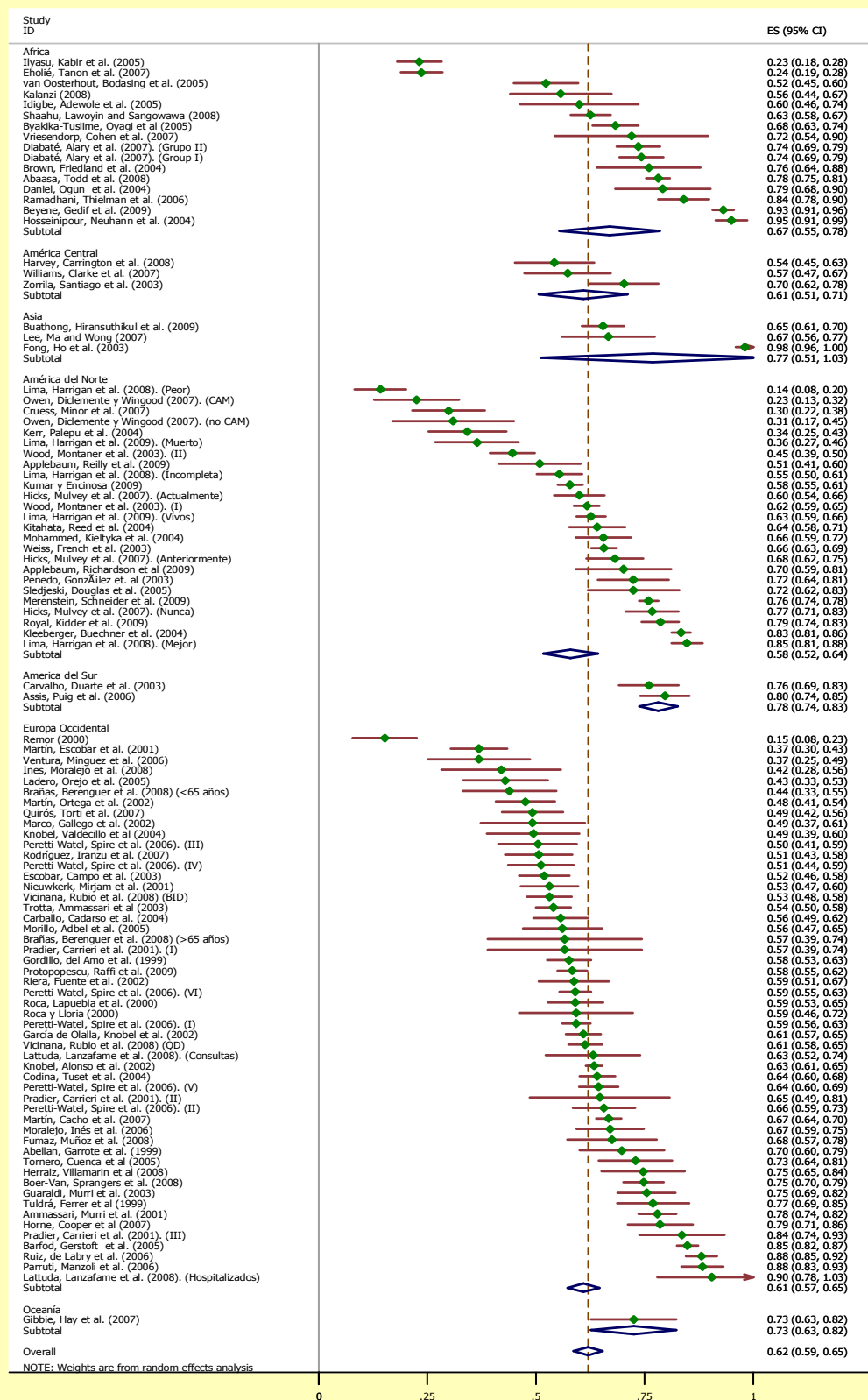


FIG 10. FOREST PLOT. PROPORCIÓN DE PERSONAS ADHERENTES $\geq 90\%$ TARGA PRESCRITO SEGÚN EL CONTINENTE

En el análisis bivariado de las variables evaluadas que podían estar moderando la elevada heterogeneidad, asumiendo los supuestos estadísticos de efectos mixtos, resultaron significativas (tabla 10), el índice de desarrollo humano (IDH), la región, la raza, el grupo (hombre que mantiene relaciones sexuales con hombre (HSH) y usuario de drogas por vía parenteral (UDVP)), estar en programa con metadona y el estadio clínico de la infección (A y C). En este sentido, se obtienen unos porcentajes más altos de personas que afirman tener una adherencia $\geq 90\%$ TARGA prescrito, en países con menor IDH ($\beta = -0.18$ $p = 0.05$), cuando los estudios cuentan con un mayor porcentaje de personas de raza blanca ($\beta = 0.45$ $p = 0.05$), HSH ($\beta = 0.28$ $p = 0.01$) y personas en estadio A de la infección ($\beta = 0.49$ $p = 0.001$). Por el contrario, este porcentaje disminuye en países con IDH alto ($\beta = -0.18$ $p = 0.05$), cuando los estudios tienen un alto porcentaje de personas de raza negra ($\beta = -0.53$ $p = 0.01$), UDVP ($\beta = -0.23$ $p = 0.01$), en programa de mantenimiento con metadona ($\beta = -0.59$ $p = 0.01$) y en estadio C de la infección ($\beta = -0.39$ $p = 0.01$).

El pequeño número de variables registradas en más de la mitad de los estudios, impidió probar un modelo multivariante capaz de explicar parte de la variabilidad de los TEs.

<i>Variables^a</i>	<i>Proporción adherentes $\geq 90\%$ (TE)</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Coefficiente β^b</i>
Índice de desarrollo humano (IDH) ($k=101$)			-0.18*
0.40	0.54	0.33 0.64	
0.84	0.49	0.33 0.58	
0.96	0.30	0.19 0.38	
Región			0.29*
África ($k=16$)	0.67	0.56 0.79	
América del Sur ($k=2$)	0.78	0.73 0.82	
Asia ($k=3$)	0.83	0.61 0.94	
América Central C ($k=3$)	0.61	0.5 0.7	
Europa Occidental ($k=52$)	0.61	0.58 0.64	
América del Norte ($k=25$)	0.59	0.53 0.65	
Oceanía ($k=1$)	0.72	0.62 0.81	
Porcentaje Blancos ($k=19$)			0.45*
11	0.54	0.39 0.67	
95	0.78	0.6 0.89	
Porcentaje Hispanos ($k=12$)			0.48*
0.5	0.48	0.29 0.67	
33	0.73	0.55 0.85	

Porcentaje Negros ($k=18$)				-0.53**
1	0.79	0.63	0.89	
86	0.29	0.31	0.65	
Porcentaje Cohabitando ($k=9$)				-0.62**
2	0.81	0.65	0.9	
63	0.55	0.43	0.67	
Porcentaje HSH ($k=47$)				0.28**
0	0.58	0.52	0.65	
100	0.75	0.64	0.84	
Porcentaje UDViP ($k=64$)				-0.23**
0	0.66	0.59	0.73	
100	0.52	0.43	0.61	
Porcentaje en programa de Metadona ($k=16$)				-0.59**
0	0.72	0.63	0.79	
100	0.41	0.27	0.57	
Porcentaje en Estadio A (CDC) ($k=20$)				0.49***
18	0.36	0.23	0.53	
50	0.72	0.57	0.82	
Porcentaje en Estadio C (CDC) ($k=22$)				-0.39**
0	0.77	0.57	0.9	
47	0.42	0.26	0.59	
*0.05 **0.01 ***0.001 IC = Intervalo de confianza k = número de grupos HSH: Se autodefine hombre que mantiene relaciones sexuales con hombres; UDVP: Se autodefine usuario drogas por vía parenteral; CDC: Centers for Disease Control and Prevention. ^a Puntuaciones máximas y mínimas reflejan los valores máximos y mínimos de la muestra. ^b Los valores en esta columna son coeficientes de regresión tipificados. Para la variables categóricas el coeficiente beta se ha reemplazado por la raíz cuadrada del cociente entre Q_{Model} dividido por Q_{Total} (que resulta R^2), y se ha aplicado la corrección de Bonferroni ($p < .001$).				

TABLA 10. ANÁLISIS BIVARAIDO. MODELO DE EFECTOS MIXTOS

3. DIFERENCIAS SEXUALES EN LA ADHERENCIA AL TARGA

Para este tercer y último metanálisis la búsqueda de estudios finalizó el 31 de diciembre de 2010. Se detectaron 544 estudios. Tras una primera selección, tan sólo 9 estudios cumplieron los criterios de inclusión establecidos, por lo que se tuvo que plantear una segunda selección, algo menos restrictiva, en la cual el cuarto criterio de inclusión “*Información estadística diferenciada entre hombres y/o mujeres que permitiera estimar el porcentaje de personas adherentes a $\geq 90\%$ del TARGA prescrito*” se podía cumplir también si, tras solicitar esta información a los autores

principales de los estudios en la que esta información no aparecía separada, estos remitían esta información. Tras esta petición se consiguió incorporar 42 estudios.

Los 51 estudios que integran este metanálisis (tabla 11) aportaron 51 grupos de hombres y 54 grupos de mujeres. El grupo de mujeres fue más numeroso que el de hombres porque en 2 de los estudios (Owen et al. 2007 y Zorrilla et al. 2003) sólo se aportaban datos de mujeres, a lo que hay que sumar que de uno de ellos (Owen et al. 2007) se pudo extraer dos grupos de mujeres (fig. 11).

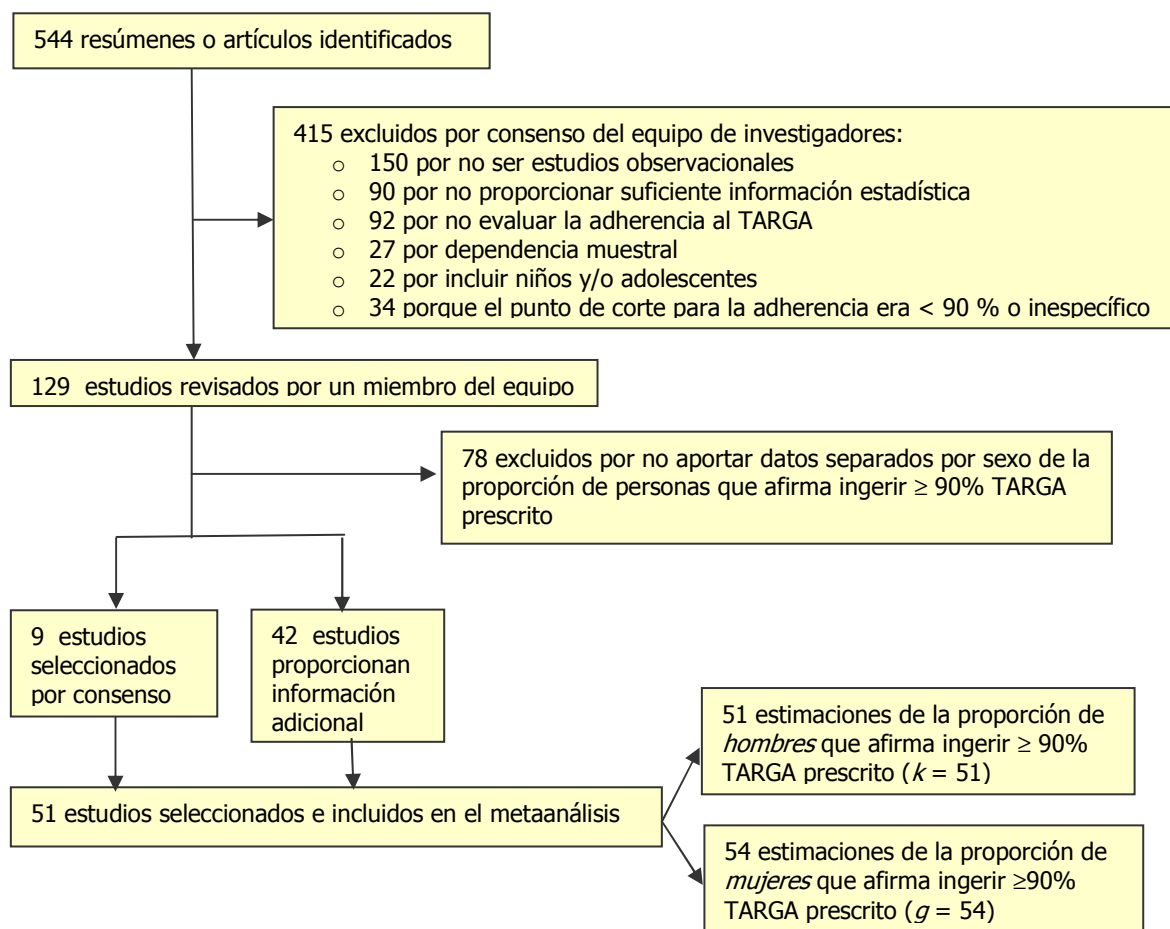


FIG 11. PROCESO DE SELECCIÓN PARA ESTUDIOS INCLUIDOS EN METAANÁLISIS DIFERENCIAS SEXUALES

Para conseguir los 42 estudios con información adicional se enviaron 253 peticiones de resultados adicionales a 107 autores. Tras estas peticiones se

consiguieron los datos adicionales de 46 estudios, no obstante 4 conjuntos de datos tuvieron que excluirse por no coincidir los datos enviados con los publicados.

Las peticiones se distribuyeron de la siguiente manera: a 26 (24.3%) autores se les envió una única petición, a 38 (35.5%) dos peticiones, a 21 (19.6%) tres peticiones y a 22 (20.6%) autores cuatro peticiones (fig. 12). Del total de autores, más de la mitad, 61 (57%), no enviaron los resultados adicionales, frente a 46 (43%) que sí lo hicieron. Los que mandaron los resultados adicionales, de forma significativa, lo hicieron tras las primeras peticiones ($r=-0.291$ $p=0.002$). En este sentido, 17 (37%) lo hacen tras la primera petición, 15 (32.6%) tras la segunda, 11 (23.9%) tras la tercera y 3 (6.5%) después de la cuarta (fig. 12). El envío de la petición no se asoció de forma significativa ni con el sexo del autor, ni con el continente donde se llevó a cabo el estudio, tampoco con el año de recogida de los datos, ni con el año de publicación del estudio. Por otro lado, de los 61 autores que no enviaron datos adicionales, 25 (41%) no respondieron y 36 (59%) sí lo hicieron. De los autores que no enviaron los datos solicitados, pero respondieron, 16 (44.4%), alegaron no tener acceso a la base de datos para poder extraer los resultados, 11 (30.6%) se comprometieron a tratar de buscar los datos y enviarlos y 9 (25%) expusieron otros motivos.

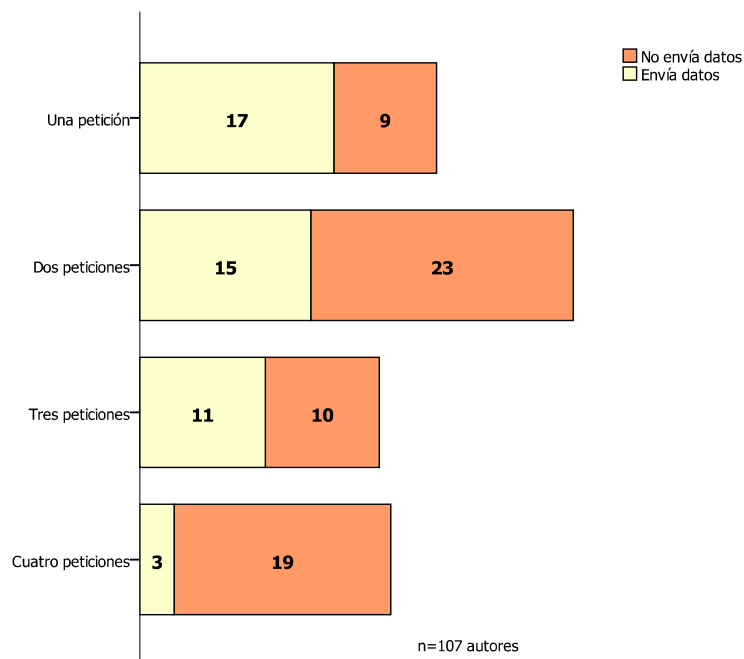


FIG 12. PETICIONES

<i>Autores (Año de publicación)</i>	<i>Continente</i>	<i>País</i>	<i>Diseño</i>	<i>LR</i>	<i>IDH</i>	<i>n</i>	<i>Punto de corte</i>	<i>Momento en el que se evaluó la adherencia</i>	<i>Método empleado para medir adherencia</i>				
									<i>AU</i>	<i>RD</i>	<i>RM</i>	<i>DE</i>	<i>CP</i>
Applebaum, Reilly et al. (2009)	AN	USA	C	O	0.956	108	≥90%	Basal	1			1	
Applebaum, Richardson et al (2009)	AN	USA	C	O	0.956	67	≥95%	-	1				
Assis, Puig et al. (2006)	AS	Brazil	C	O	0.777	197	≥95%	-	1				
Beyene, Gedif et al. (2009)	AF	Etiopia	T	M	0.414	422	≥95%	Basal	1		1		
Blacher, Muiruri et al. (2010)	AF	Zambia	C	O	0.434	566	≥95%	Semana 48	1				
Boer-Van, Sprangers et al. (2008)	EO	Países Bajos	-	M	0.942	341	≥95%	Basal	1				
Buathong, Hiransuthikul et al. (2009)	A	Tailandia	T	O	0.783	379	≥95%	Basal	1				
Carrieri, Raffi et al. (2003)	EO	Francia	C	M	0.918	360	100%	Semana 16	1				
Cooper, Gellaitry et al. (2009)	EO	Reino Unido	C	O	0.928	80	≥95%	Semana 4	1				
Daniel, Ogun et al. (2004)	AF	Nigeria	T	O	0.453	53	≥95%	Basal	1				
Diabaté, Alary et al. (2007)	AF	Costa de Marfil	C	O	0.432	288	≥95%	Basal	1				
Duggan, Locher et al. (2009)	AN	USA	-	O	0.956	132	≥95%	Basal	1				
Etard, Lanièce et al. (2007)	AF	Senegal	C	O	0.416	158	≥95%	-	1				
Fong, Ho et al. (2003)	A	China	T	M	0.726	161	≥90%	Basal	1				
Fumaz, Muñoz et al. (2008)	EO	España	T	O	0.955	80	≥95%	Basal	1				1
García de Olalla, Knobel et al. (2002)	EO	España	T	M	0.913	558	≥90%	Basal	1	1			
Gibbie, Hay et al. (2007)	O	Australia	T	-	0.955	80	≥95%	Basal	1				
Godin, Côté et al. (2005)	AN	Canadá	C	M	0.966	376	≥95%	Basal	1				
Guaraldi, Murri et al. (2003)	EO	Italia	T	M	0.913	163	100%	Basal	1				
Herraiz, Villamarin et al (2008)	EO	España	C	-	0.928	79	≥95%	Basal	2				
Horne, Cooper et al (2007)	EO	Reino Unido	C	O	0.928	117	≥95%	Semana 4	1				
Johnson, Charlebois et al. (2005)	AN	USA	T	M	0.951	2765	≥95%	Basal	1				
Kleeberger, Buechner et al. (2004)	AN	USA	C	M	0.929	1129	100%	Basal	1				
Kumar y Encinosa (2009)	AN	USA	C	M	0.927	1192	100%	-	1				
Ladero, Orejo et al. (2005)	EO	España	C	O	0.928	100	≥95%	Basal	1				
Lazo, Gange et al. (2007)	AN	USA	C	M	0.934	1944	100%	Basal	1				
Lee, Ma and Wong (2007)	A	China	-	-	0.777	75	≥95%	Basal	1				
Lima, Harrigan et al. (2009).	AN	Canadá	C	O	0.94	882	≥95%	Semana 52		1			
Martín, Cacho et al. (2007)	EO	España	C	O	0.938	1017	≥90%	Semana 26		1			
Martín, Escobar et al. (2001)	EO	España	T	O	0.908	214	≥90%	Basal	1	1			

Merenstein, Schneider et al. (2009)	AN	USA	-	M	0.929	1419	≥95%	Basal	1				
Mohammed, Kieltyka et al. (2004)	AN	USA	T	O	0.934	215	100%	Basal	1				
Moralejo, Inés et al. (2006)	EO	España	T	O	0.938	143	≥90%	Basal	1	1	1		
Morillo, Abdel et al. (2005)	EO	España	C	O	0.922	114	≥95%	Basal		1			
Nakimuli-Mpungu, Mutamba et al. (2009)	AF	Uganda	T	O	0.514	122	≥90%	Basal	1				
Nieuwkerk, Mirjam et al. (2001)	EO	Países Bajos	C	M	0.925	224	100%	Basal	1				1
Olowookere, Fatirefun et al (2008)	AF	Nigeria	T	O	0.511	318	≥95%	Basal		1			
Owen, Diclemente y Wingood (2007).	AN	USA	T	M	0.951	113	100%	Basal	1				
Palepu, Tyndall et al. (2004)	AN	Canadá	-	O	0.943	1746	100%	-		1			
Parruti, Manzoli et al. (2006)	EO	Italia	C	M	0.9	171	≥90%	Semana 26	1	1			
Penedo, González et. al (2003)	AN	USA	T		0.937	116	≥95%	Basal	1				
Pradier, Carrieri et al. (2001).	EO	Francia	C	M	0.946	119	100%	Basal	1				
Protopopescu, Raffi et al. (2009)	EO	Francia	C	M	0.918	804	100%	-	1				
Remor (2000)	EO	España	C	O	0.908	92	≥90%	Semana 26	1				
Riera, Fuente et al. (2002)	EO	España	C	O	0.899	143	≥90%	Semana 39			1		1
Royal, Kidder et al. (2009)	AN	USA	T	M	0.956	356	100%	Basal	1				
Shaahu, Lawoyin and Sangowawa (2008)	AF	Nigeria	T	O	0.488	428	≥95%	Basal	1				
Sledjeski, Douglas et al. (2005)	AN	USA	T	O	0.944	69	100%	Basal	1				
Tornero, Cuenca et al (2005)	EO	España	C	O	0.938	107	≥90%	Basal		1			
Ventura, Minguez et al. (2006)	EO	España	T	O	0.928	65	≥95%	Basal	1	1			
Zorrila, Santiago et al. (2003)	AC	Puerto Rico	T	M	-	128	100%	Basal	1				

Continente: AF: África; AN: América del Norte; AC: América Central AS: Sudamérica; A: Asia, EO: Europa Occidental; O: Oceanía
 Diseño: T: Transversal C: Cohorte
 LR: Lugar de reclutamiento; M: Multicéntrico, O: Otros (consulta, prisión, etc.)
 IDH: índice de desarrollo humano
 Métodos para evaluar la adherencia: AU: autoinforme; RD: Registro de dispensación; RM: Recuento de medicación; DE: Dispositivo electrónico; CP Concentración plasmática del fármaco.

TABLA 11. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN METANÁLISIS DIFERENCIAS SEXUALES

De los 51 estudios, 49 (96.1 %) estaban publicados y 2 (3.9 %) no lo estaban; 21 (45.6%) emplearon un diseño transversal y 25 (54.4%) un diseño de cohorte. El punto de corte para considerar a un paciente adherente al TARGA fue del 100% en 14 de los estudios (28%), $\geq 95\%$ en 25 de los estudios (51%) y $\geq 90\%$ en 11 de los estudios (27%). La adherencia se evaluó con un único método en 40 estudios (78.4%), con dos métodos en 10 estudios (19.6%) y con tres en 1 un estudio (2%). El autoinforme fue el método más empleado, en 45 estudios (71.4%), el registro de dispensación en 11 estudios (17.4%), el recuento de medicación sobrante y la concentración plasmática del fármaco en 3 estudios (4.8%) y los dispositivos electrónicos en 1 estudio (1.6%).

La distribución tipificada de los TEs se puede visualizar en el diagrama de embudo (fig. 13). Las tres estrategias empleadas para evaluar el sesgo en la distribución de los TEs indicaron ausencia de sesgo: Trim and Fill, el test de Begg ($z = 0.87$, $p = 0.$) y el test de Egger ($\text{sesgo} = -0.46$, $t = -0.74$, $p = 0.46$) (fig. 14)

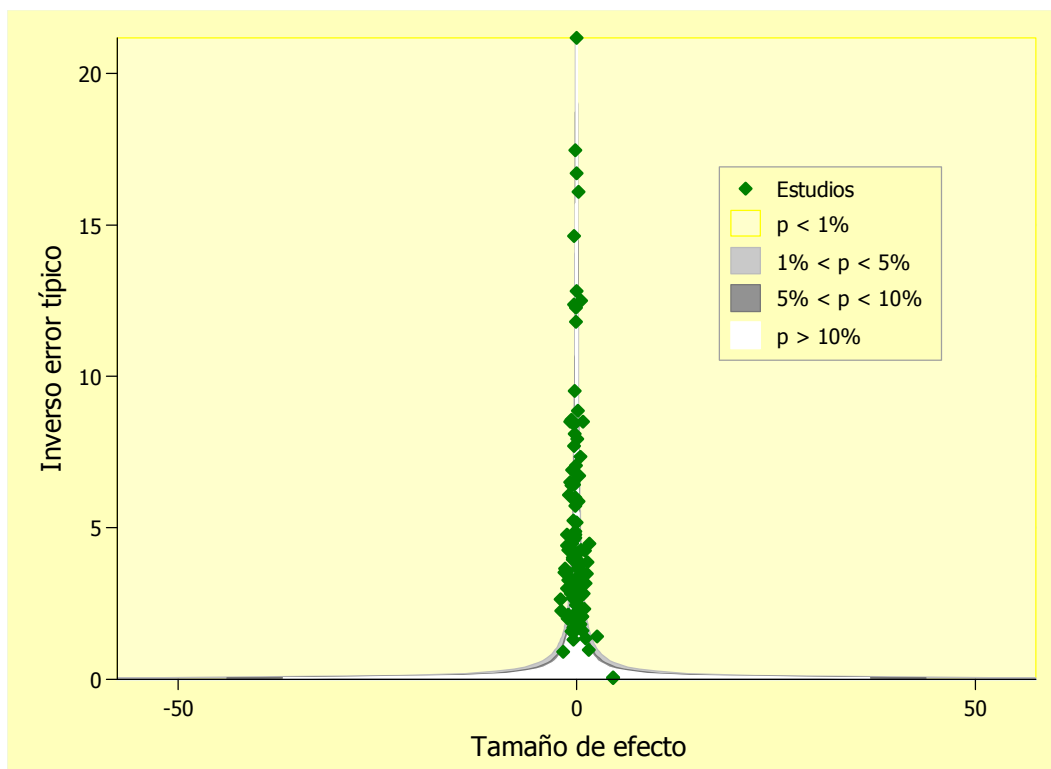
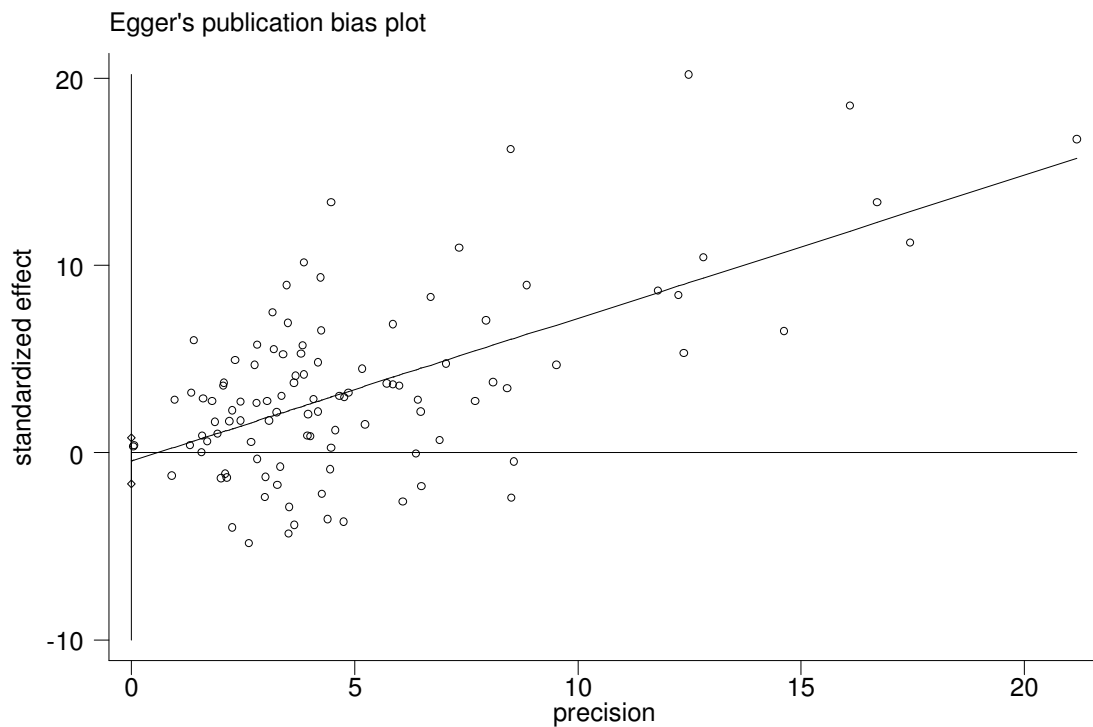


FIG. 13. DIAGRAMA DE EMBUDO

**FIG 14. DIAGRAMA DE REGRESIÓN DE EGGER**

Los 51 estudios seleccionados proporcionaron 51 grupos de hombres ($n = 13422$) y 54 grupos de mujeres ($n = 8126$) mayores de 18 años y en tratamiento con TARGA (tabla 12).

<i>Variables</i>		<i>Hombres</i>	<i>%</i>	<i>Mujeres</i>	<i>%</i>
Edad (Media, SD)(<i>k</i> = 49)		40.37 (3.80)		36.93 (3.71)	
Región					
	África (<i>k</i> =7)	810	5.64	1874	21.38
	América Central (<i>k</i> =0)	0	0	128	1.46
	Sudamérica (<i>k</i> =1)	124	0.86	73	0.83
	Asia (<i>k</i> =3,)	440	3.06	176	2.01
	América del Norte (<i>k</i> =15,)	8090	56.32	4931	56.25
	Europa Occidental (<i>k</i> =24)	4826	33.6	1582	18.04
	Oceanía (<i>k</i> =1)	75	0.52	3	0.03
Raza/ Etnia					
	Blanco (<i>k</i> =10	2205	55.96	745	18.28
	Hispano(<i>k</i> =5)	142	3.6	1129	27.7
	Negro (<i>k</i> =12)	1593	40.43	2202	54.02
Estudios					
	≤ Estudios medios (<i>k</i> =22)	2448	59.36	4590	82.7
	Estudios superiores (<i>k</i> =21)	1676	40.64	960	17.3
Situación laboral					

	Sin trabajo ($k=23$)	3176	49.32	2611	59.□7
	Con trabajo ($k=22$)	3263	50.68	1765	40.33
Con quién vive					
	Solo ($k=7$)	304	31.47	146	30.67
	Con otros ($k=7$)	662	68.53	330	69.33
Estado civil					
	Casado ($k=11$)	574	42.55	595	37.52
	Cohabitando ($k=3$)	26	1.93	18	1.13
	Separado/divorciado ($k=9$)	190	14.08	296	18.66
	Viudo ($k=7$)	39	2.89	214	13.49
	Soltero ($k=10$)	520	38.55	463	29.19
Grupo					
	Heterosexual ($k=18$)	1464	18.87	1401	62.88
	HSH ($k=20$)	4510	58.13	109	4.89
	UDI ($k=27$)	1784	23	718	32.23
Actual consumo de drogas ilegales ($k=15$)		1464		571	
Consumo elevado de alcohol ($k=13$)		532		241	
En programa con metadona ($k=8$)		206		90	
Años del diagnóstico VIH (Media, SD;) ($k=7$)		6.86 (4.53)		6.44 (3.83)	
CDC estadios clínicos de la infección					
	A ($k=16$)	973	38.75	387	33.68
	B ($k=16$)	841	33.49	489	42.56
	C ($k=17$)	697	27.76	273	23.76
Sida					
	Si ($k=25$)	1937	25.4	1454	32.96
	No ($k=24$)	5688	74.6	2958	67.04
Carga viral basal (Media, SD) ($k=27$)		81727.27 (98288.46)		84829.04 (105243.94)	
Carga viral basal					
	>200 copias/ml ($k=10$)	1506	36.74	430	27.16
	≤200 copias/ml ($k=13$)	2593	63.26	1153	72.84
Carga viral final					
	>200 copias/ml ($k=4$)	141	43.38	66	53.66
	≤200 copias/ml ($k=4$)	184	56.62	57	46.34
CD4 basal (Media, SD) ($k=29$)		338.55 8120.22)		342.79 (135.80)	
CD4 basal					
	>200 células/ml ($k=16$)	3672	81.06	1408	82.58
	≤200 células/ml ($k=13$)	858	18.94	297	17.42
CD4 final					
	>200 células/ml ($k=4$)	246	79.1	101	78.29
	≤200 células/ml ($k=4$)	65	20.9	28	21.71
Comorbilidad psíquica					
	Depresión ($k=10$)	1083	91.47	1321	95.52
	Ansiedad ($k=1$)	15	1.27	7	0.51
	Sin especificar ($k=3$)	86	7.26	55	3.98
Reacciones adversas ($k=8$)		2671		803	
Naïve ($k=13$)		1201		1026	
Meses en tto. antirretrovirales (Media, SD) ($k=10$)		57.86 (60.69)		53.84 (51.56)	
Frecuencia del tratamiento					
	Una vez al día ($k=1$)	2	0.29	0	0
	Dos veces al día ($k=2$)	333	49.12	69	43.95

	Tres veces al día ($k=2$)	343	50.59	88	56.05
TARGA prescrito					
	IP ($k=13$)	3127	72.6	1306	73.49
	ITINAN ($k=8$)	1018	23.64	307	17.28
	ITIAN solo ($k=0$)		0		0
	IP + ITINAN ($k=2$)	162	3.76	164	9.23
	Otros ($k=0$)		0		0
$k = n^{\circ}$ de grupos de hombres que evaluaron esa variables; % porcentaje de personas HSH: hombre que afirma mantener sexo con hombre: UDI: persona que afirma ser usuario de drogas por vía endovenosa CDC: Centers for Disease Control and Prevention IP: Inhibidores de la proteasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; ITIAN: inhibidores de la transcriptas inversa análogos de nucleósido y nucleótico					

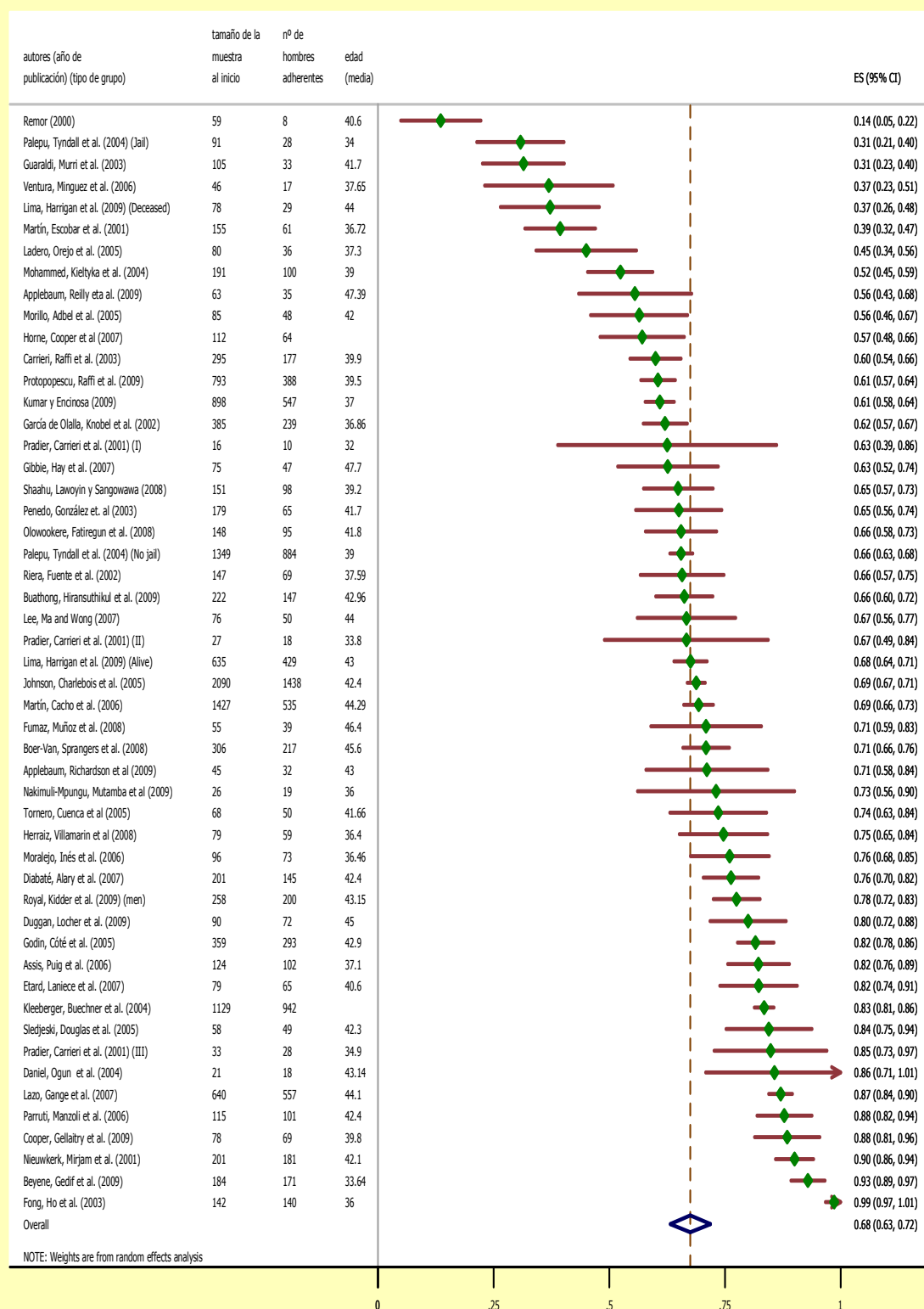
TABLA 12. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA METAANÁLISIS DIFERENCIAS SEXUALES

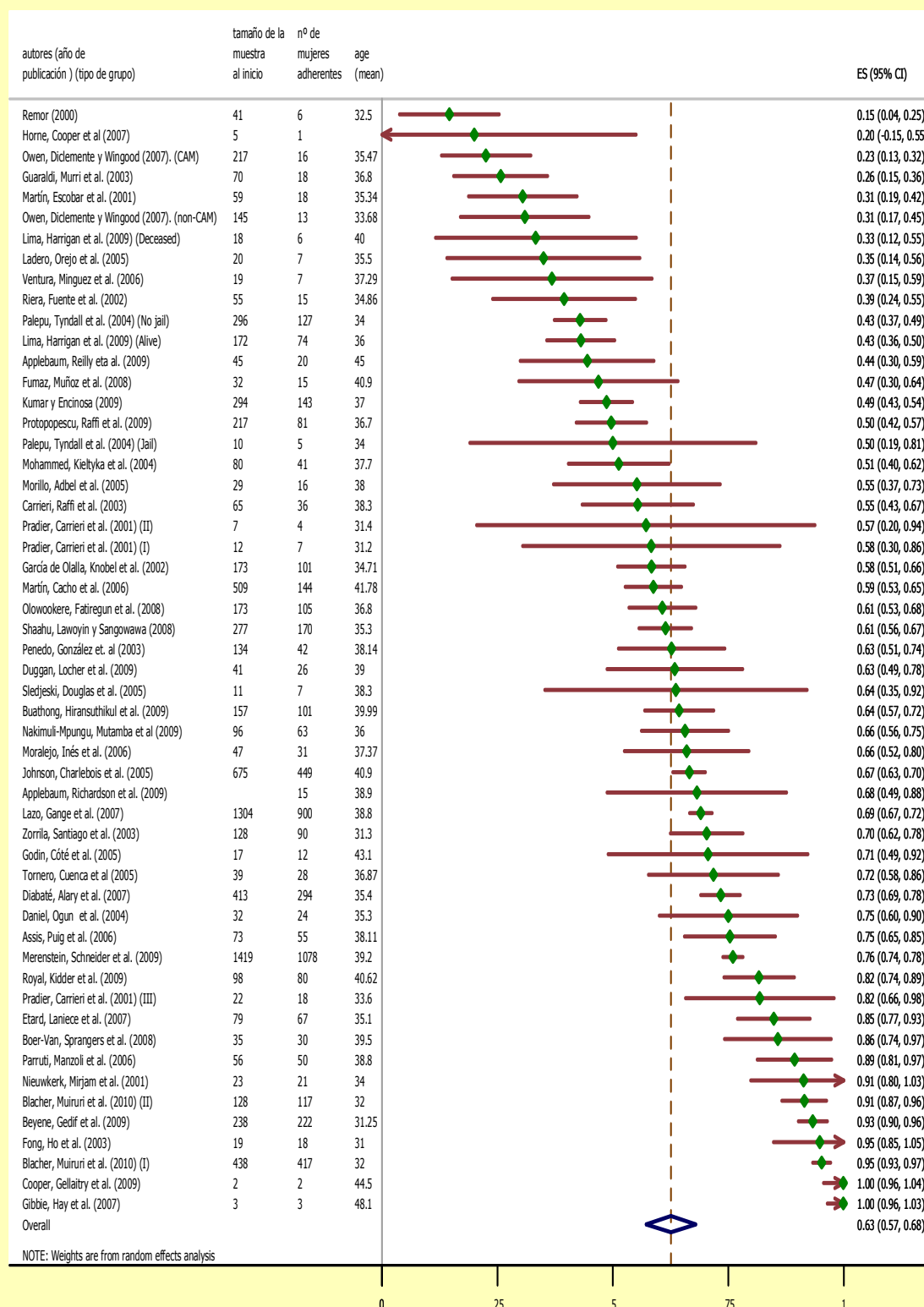
La proporción media ponderada de hombres que afirman ingerir $\geq 90\%$ del TARGA prescrito, asumiendo un modelo de efectos aleatorios, fue de 0.67 (IC 95% 0.63 0.72; $I^2 = 97.3\%$), mientras que la proporción media ponderada de mujeres que afirma ingerir $\geq 90\%$ del TARGA prescrito, asumiendo un modelo de efectos aleatorios, fue de 0.62 (IC 95% 0.57 0.68; $I^2 = 97.2\%$) (tabla 13, fig 15 y 16).

Sexo	Media ponderada				Homogeneidad de los TEs	
	TE Efectos fijos	IC 95%		TE Efectos aleatorios	IC 95%	
Hombres ($k=51$)	0.75	0.75	0.76	0.68	0.63	0.72
Mujeres ($k=54$)	0.76	0.76	0.77	0.63	0.57	0.68

TABLA 13. TE E I^2 . MODELO DE EFECTOS FJOS Y ALEATORIOS

Aunque se obtuvo un porcentaje medio de hombres adherentes a $\geq 90\%$ del TARGA prescrito mayor que el de mujeres (67.5% vs. 62.5%), asumiendo un modelo de efectos mixtos, no se encontró diferencias significativas en este porcentaje medio ($\beta = -15$, $p = 0.10$).

FIG. 15. FOREST PLOT. PROPORCIÓN DE HOMBRES ADHERENTES A $\geq 90\%$

FIG. 16. FOREST PLOT. PROPORCIÓN DE MUJERES ADHERENTES A $\geq 90\%$

Para explicar la heterogeneidad, en este caso no se pudo evaluar los resultados bajo los supuestos de efectos mixtos, debido al pequeño número de estudios para la potencia estadística tan conservadora que estos requieren (220), por lo que se adoptó un modelo de efectos fijos. Así, las posibles variables moderadoras o de confusión, se analizaron individualmente mediante análisis de regresión bivariado; por un lado, para el grupo de hombres y, por otro, para el de mujeres. De estas variables, las que explicaron significativamente parte de la elevada heterogeneidad de los resultados fueron: el lugar y el método de reclutamiento de la muestra, así como la región y el índice de desarrollo humano (IDH) del país al que pertenecía la muestra (tabla 13 y 14). En los hombres, además, fueron significativas: la duración del estudio, el porcentaje de los que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH), el porcentaje de los que consumen alcohol, así como el porcentaje de los que estaban en programa de metadona (tabla 13). En el grupo de mujeres, resultaron significativas: el continente al que pertenecía la muestra, el idioma en el que estaba redactado el manuscrito, el año de publicación del mismo, el coeficiente de desigualdad económica (GINI), el porcentaje de mujeres casadas y el recuento medio basal de CD4 (tabla 14). En este sentido, tanto en hombres como en mujeres, se obtienen unos porcentajes más altos de personas que afirman adherirse a $\geq 90\%$ TARGA prescrito en países con IDH bajo, en estudios multicéntricos y en aquellos donde el método de reclutamiento no ha sido el contacto clínico. Además, en hombres se ha obtenido un porcentaje mayor de adherentes a $\geq 90\%$ TARGA prescrito en los estudios de mayor duración ($\beta=0.46$ $p=0.001$), en aquellos donde hay un mayor porcentaje de HSH ($\beta=0.62$ $p=0.001$) y menor porcentaje de pacientes que consumen alcohol ($\beta=-0.45$ $p=0.001$) o en programa de deshabituación con metadona ($\beta=-0.78$ $p=0.001$). Por el contrario, en mujeres, los porcentajes más elevados se obtienen en los estudios llevados a cabo en países con un nivel de desigualdad económica más alto (GINI) ($\beta=0.60$ $p=0.001$), en los estudios publicados más recientemente ($\beta=0.39$ $p=0.001$), con niveles medios basales de CD4 más bajos ($\beta=-0.32$ $p=0.001$) y cuando incrementa el porcentaje de mujeres casadas ($\beta=0.36$ $p=0.001$).

<i>Variables^a</i>	<i>Proporción adherentes ≥90% (TE)</i>	<i>IC 95% para TE</i>		<i>Coefficiente β^b</i>
IDH (<i>k</i> =51)				-0.12***
0.41	0.74	0.71	0.78	
0.966	0.67	0.66	0.68	
Región				0.14***
Desarrollada (<i>k</i> =40)	0.68	0.67	0.68	
En vías de desarrollo (<i>k</i> =11)	0.73	0.71	0.76	
Centro				0.44***
Consulta (<i>k</i> =24)	0.65	0.64	0.66	
Centro deshabitación (<i>k</i> =2)	0.5	0.41	0.58	
Hospital (<i>k</i> =3)	0.68	0.63	0.72	
Multicéntrico (<i>k</i> =14)	0.73	0.71	0.74	
Prisión (<i>k</i> =1)	0.31	0.22	0.41	
Otros (<i>k</i> =3)	0.63	0.6	0.66	
Método de reclutamiento				0.44***
Contacto clínico (<i>k</i> =37)	0.66	0.65	0.67	
Centro deshabitación (<i>k</i> =2)	0.5	0.41	0.58	
Prisión (<i>k</i> =2)	0.5	0.42	0.59	
Otras (<i>k</i> =4)	0.75	0.74	0.77	
Semanas que duro el estudio (<i>k</i> =20)				0.46***
2	0.69	0.67	0.7	
572	0.87	0.85	0.9	
Porcentaje de HSH (<i>k</i> =20)				0.62***
6.25	0.52	0.49	0.56	
99.91	0.79	0.77	0.81	
Porcentaje consumo alcohol (<i>k</i> =13)				-0.45***
6.09	0.73	0.7	0.75	
36.25	0.49	0.44	0.53	
Porcentaje programa metadona (<i>k</i> =8)				-0.78***
9.09	0.71	0.65	0.76	
100	0.51	0.43	0.59	
***0.001 Las puntuaciones se han corregido aplicando Bonferroni ($p < 0.001$) IC = Intervalo de confianza; <i>k</i> = número de grupos de hombres que registraron esa variables IDH: Índice de desarrollo humano HSH: Se autodefine hombre que mantiene sexo con hombre ^a En la variables continuas las puntuaciones mayores y menores expresan los extremos máximos y mínimos ^b Para las variables continuas la puntuación corresponde al valor beta del análisis de regresión Para las variables categóricas el valor es R ² ,				

TABLA 13. HOMBRES. ANÁLISIS BIVARIADO. MODELO DE EFECTOS FIJOS

<i>Variables^a</i>	<i>Proporción Adherentes ≥90% (TE)</i>	<i>IC 95% para TE</i>		<i>Coefficiente β^b</i>
IDH ($k=53$)				-0.34***
0.41	0.76	0.74	0.79	
0.966	0.62	0.6	0.63	
GINI ($k=14$)				0.60 ***
32.56	0.53	0.49	0.57	
58.69	0.85	0.8	0.89	
Continente				0.41***
África ($k=9$)	0.75	0.72	0.77	
América Central ($k=1$)	0.7	0.62	0.78	
Asia ($k=2$)	0.66	0.58	0.73	
América del Sur ($k=1$)	0.75	0.64	0.84	
América del Norte ($k=17$)	0.65	0.64	0.67	
Europa Occidental ($k=23$)	0.53	0.5	0.56	
Oceanía ($k=1$)	1	0	1	
Región				0.30***
Desarrollada ($k=41$)	0.63	0.61	0.64	
En vías de desarrollo ($k=13$)	0.73	0.71	0.75	
Idioma publicación				0.15***
Inglés ($k= 46$)	0.66	0.65	0.67	
Castellano ($k=8$)	0.56	0.51	0.61	
Centro				0.39***
Consulta ($k=24$)	0.57	0.55	0.6	
Centro deshabitación ($k=2$)	0.42	0.3	0.54	
Hospital ($k=3$)	0.64	0.58	0.7	
Multicéntrico ($k=17$)	0.69	0.68	0.71	
Prisión ($k=1$)	0.5	0.22	0.78	
Otros ($k=5$)	0.7	0.66	0.74	
Método de reclutamiento				0.44***
Contacto clínico ($k=39$)	0.58	0.56	0.6	
Centro de deshabitación ($k=2$)	0.42	0.3	0.54	
Prisión ($k=1$)	0.5	0.22	0.78	
Otras ($k=5$)	0.71	0.69	0.73	
Año de publicación ($k=54$)				0.39***
2000	0.45	0.41	0.49	
2010	0.73	0.72	0.75	
Media CD4 basal ($k=31$)				-0.32***
138	0.76	0.73	0.78	
604	0.56	0.52	0.59	
Porcentaje de casadas ($k=13$)				0.36***
11.72	0.48	0.41	0.55	
57.23	0.7	0.66	0.74	
***0.001 Las puntuaciones se han corregido por Bonferroni ($p < .0.001$) IC = Intervalo de confianza; k = número de grupos de mujeres que registraron esa variables IDH: Índice de desarrollo humano; GINI: Coeficiente de desigualdad económica; ^a En la variables continuas las puntuaciones mayores y menores expresan los extremos máximos y mínimos ^b Para las variables continuas la puntuación corresponde al valor beta del análisis de regresión Para las variables categóricas el valor es R^2				

TABLA 14. MUJERES. ANÁLISIS BIVARIADO. MODELO DE EFECTOS FIJOS

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se integran estudios observacionales que han evaluado la adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), desde 1998 a 2010. Aunque hay varias revisiones sistemáticas publicadas (72,88,136) sobre la adherencia a los antirretrovirales, esta revisión tiene una serie de rasgos distintivos, como son: estar constituida por tres metaanálisis, centrarse exclusivamente en la adherencia a $\geq 90\%$ TARGA prescrito, limitarse a estudios observacionales, englobar muestras españolas y de otras naciones del mundo, de hombres y de mujeres, así como, contar con un tamaño muestral más elevado.

El 62% de la muestra mundial de esta revisión manifiesta una adherencia al TARGA prescrito $\geq 90\%$, consiguiendo unos porcentajes más altos de personas que afirman alcanzar esta adherencia en países con menor índice de desarrollo humano (IDH), tales como Asia, Sudamérica y África, cuando los estudios cuentan con un mayor porcentaje de personas de raza blanca, hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y personas en estadio A de la infección. Por el contrario, el porcentaje de personas con una adherencia $\geq 90\%$ al TARGA prescrito disminuye en países con IDH alto, como América del Norte, cuando los estudios tienen un alto porcentaje de personas de raza negra, usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), personas en programas de mantenimiento con metadona y sujetos en el estadio C de la infección.

En nuestro país se obtienen, como promedio, un 55% de personas que refieren una adherencia al TARGA prescrito $\geq 90\%$, hallando un porcentaje más alto de adultos adherentes en estudios con altos porcentajes de individuos en estadio A de la infección y con cargas virales basales menores de 200 copias/ml.

Al comparar la adherencia entre hombres y mujeres, se consigue un porcentaje menor de mujeres que de hombres que afirman tener una adherencia al TARGA prescrito $\geq 90\%$, aunque estas diferencias no resultan significativas. Al explorar las variables asociadas a esta adherencia diferencial, en los estudios multicéntricos y en aquellos donde el método de reclutamiento no ha sido el contacto clínico y en los países con IDH bajo se ha encontrado, tanto en hombres como en mujeres, unos porcentajes más altos de personas que afirman tener este nivel de adherencia. Por otro lado, en hombres, se ha obtenido un porcentaje mayor de adherentes en los estudios de más duración, en aquellos donde hay un mayor

porcentaje de HSH y menor porcentaje de pacientes que consumen alcohol o están en programa de deshabituación con metadona. Por el contrario, en mujeres los porcentajes más elevados se encuentran en los estudios llevados a cabo en países con un nivel de desigualdad económica más alto (GINI), como África y América del Sur, en los estudios publicados más recientemente, redactados en inglés, en investigaciones cuyas mujeres presentan recuentos medios basales de CD4 más bajos y cuando se incrementa el porcentaje de mujeres casadas.

En 2010 se estimaba que 33.3 millones de personas en el mundo estaban infectadas por el VIH, de los cuales 2.6 millones eran nuevas infecciones y de éstas el 95% vivían en países en vías de desarrollo (15). A pesar de que el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha mejorado la situación clínica y el pronóstico de muchos pacientes infectados por VIH, decreciendo su morbilidad y mortalidad (224-226), el importe del tratamiento farmacológico se ha incrementado considerablemente, al pasar de la mono o biterapia al TARGA, lo que supone una barrera económica importante (227). Este hecho contribuye a que el TARGA sea un tratamiento al que no tienen acceso muchas de las personas infectadas por VIH (2), especialmente aquellas que habitan en las regiones más pobres del mundo (228).

En los países con un sistema nacional de sanidad y acceso libre de carga económica a los antirretrovirales, actualmente, se puede afirmar con rotundidad que, la infección por VIH detectada a tiempo es una enfermedad crónica tratable que permite realizar una vida próxima, en todos los aspectos, a las personas no infectadas (33).

No obstante, niveles elevados de adherencia son necesarios para conseguir la supresión viral (229,230), prevenir el desarrollo de cepas resistentes (231-233), reducir el progreso de la enfermedad (234) y la muerte (161,235). A pesar de que muchos investigadores recomiendan altos niveles de adherencia para conseguir la máxima eficacia del tratamiento, el porcentaje mínimo de medicación necesario para alcanzar esta eficacia no está establecido (56,57) aunque la mayoría de los autores señala que éste oscila entre $\geq 90\%$ y $\geq 95\%$ (56,58-60).

Esta revisión ha vuelto a poner de manifiesto un hecho repetido por muchas investigaciones, no sólo centradas en la adherencia al tratamiento antirretroviral, que la adherencia perfecta o casi perfecta a la medicación en enfermedades crónicas

es un comportamiento que no sigue un gran número de pacientes (36,37,39,236). En este sentido, en esta revisión se ha hallado que, en el mundo, como promedio, tan sólo un 62% de los pacientes VIH+ confirma una adherencia al TARGA prescrito $\geq 90\%$. Que en la primera medición de la adherencia que hacen los estudios, más de un tercio de la muestra de pacientes que ha integrado esta revisión sistemática reconozca que no se está adheriendo a $\geq 90\%$ TARGA prescrito, plantea la duda de qué ha ocurrido con estas personas; ¿han desarrollado resistencias a los fármacos?, ¿ha progresado su enfermedad de forma significativa respecto a cómo ha progresado en las personas que afirmaron adherirse a $\geq 90\%$? Contestar a estas preguntas es de gran importancia porque si la respuesta es negativa, posiblemente se esté poniendo de manifiesto que niveles $< 90\%$ TARGA prescrito están resultando eficaces. En este sentido, Kitahata et al. (237), utilizando el registro de dispensación, hallaron que no existían diferencias significativas en el riesgo de progresión de la enfermedad entre los pacientes que tenían un moderado (70-90%) o alto ($\geq 90\%$) nivel de adherencia, frente a los que tenían un bajo ($< 70\%$) nivel de adherencia (237). Lima et al. (238) llegan a la conclusión de que aunque la perfecta adherencia es un importante objetivo para prevenir el desarrollo de la infección, los individuos con una supresión viral mantenida durante un largo periodo de tiempo pueden olvidar tomar más dosis del tratamiento sin experimentar un rebrote viral.

Por otro lado, el hecho de que en la primera evaluación que efectúan los investigadores sobre la adherencia, más de un tercio de nuestra muestra afirme no cumplir, como los profesionales aconsejan, el tratamiento prescrito, hace reflexionar sobre la eficacia de las estrategias que los profesionales están empleando para conseguir la adherencia al TARGA.

Es muy importante que los pacientes sean conscientes de su enfermedad, entiendan claramente cuál es el objetivo de la terapia antirretroviral, participen en la decisión de iniciarla, se sientan capaces de cumplir dicho tratamiento y comprendan la enorme importancia que tiene una toma continuada y correcta de la medicación (74).

Raramente se ha de iniciar el TARGA de forma urgente, por lo tanto es preferible retrasar el inicio del tratamiento que comenzar en unas condiciones que

promuevan la no adherencia y, en última instancia, el desarrollo de resistencia a los antirretrovirales (47,86,89,91,144).

En los centros donde se atiende a personas infectadas por el VIH, en general, los profesionales apoyan la adherencia de sus pacientes. Sin embargo, la provisión de apoyo no es una estrategia lo suficientemente efectiva para incrementar o mantener la adherencia a los antirretrovirales (160), por lo que es importante incorporar, dentro de los protocolos de los cuidados ofrecidos a estas personas, estrategias de intervención que hayan sido efectivas. Por otro lado, resulta esencial que la adherencia al TARGA se aborde desde una perspectiva multidisciplinar, multifactorial y biopsicosocial.

A la hora de llevar a cabo una estrategia de intervención destinada a incrementar y mantener la adherencia es importante que esta se enmarque dentro de un marco teórico (160,239) y estén a cargo de profesionales sanitarios con experiencia en el manejo de pacientes con infección VIH, conocimiento exhaustivo sobre la farmacoterapia de los antirretrovirales, habilidades de comunicación y modificación de conducta (27). Asimismo, es necesario evaluar a largo plazo la eficacia y efectividad de la intervención (161,239). Si tras su evaluación una estrategia muestra su eficacia es importante garantizar su continuidad en el tiempo para lo cual es imprescindible que sea sencilla de llevar a cabo, barata y no suponga una carga adicional de trabajo para los profesionales (160).

Son muchas las estrategias que se han aplicado con el fin de incrementar y mantener la adherencia al tratamiento (36). Las que resultan más eficaces son aquellas dirigidas a adquirir habilidades prácticas para el manejo de la medicación y las que combinan elementos cognitivos, afectivos y comportamentales (47,159).

Aspectos sociodemográficos, culturales, políticos, y económicos pueden afectar a la adherencia (88). El conocimiento de estas potenciales barreras desempeña un papel importante a la hora de desarrollar intervenciones destinadas a fomentar la adherencia al TARGA.

En esta revisión sistemática se ha puesto de manifiesto que el porcentaje de personas que afirma tomar $\geq 90\%$ TARGA prescrito varía en función de la región donde el estudio se ha llevado a cabo. En este sentido, y tomando como variable de referencia el índice de desarrollo humano (IDH), ha resultado que en los países

donde la puntuación en este índice es bajo, el porcentaje medio de personas adherentes es más alto que en los países con puntuaciones altas en IDH. Este resultado coincide con otras investigaciones que obtienen que las muestras procedentes de países en vías de desarrollo son más adherentes que las de los países desarrollados (228,240,241). De igual manera, en el metaanálisis de Mills et al. (88), sobre facilitadores y barreras para la adherencia al TARGA en países en vías de desarrollo y desarrollados, las muestras procedentes del África Sahariana obtenían una adherencia del 77% frente al 55% de América del Norte.

Aunque en este metaanálisis no se ha podido averiguar porqué en los países más pobres hay más personas adherentes, posibles hipótesis surgen ante estos resultados. Una de estas hipótesis es que la pobreza en si no se asocia a la adherencia al TARGA. Sin embargo, otros comportamientos como: el consumo de drogas, la exclusión social, la comorbilidad psiquiátrica o el desempleo, frecuentemente asociados a la pobreza en países desarrollados, pueden estar jugando un papel mucho más relevante. Otra posible hipótesis, es que los encargados de proporcionar los antirretrovirales en los países más pobres, hagan una selección previa de los pacientes, basada en criterios de eficacia.

En España, como promedio, un 55% de personas manifiesta una adherencia al TARGA prescrito $\geq 90\%$. Este porcentaje es inferior al que se obtiene para el conjunto de países desarrollados y, también, es inferior al que estimado para los países de Europa Occidental. En nuestro país, los antirretrovirales se administran a los pacientes sin ningún tipo de carga económica adicional a través de las unidades de dispensación farmacológica de los hospitales u otros centros acreditados. Aunque las cifras varían de unos hospitales a otros, los antirretrovirales suponen alrededor de una séptima parte del gasto destinado a farmacia hospitalaria. Por otro lado, nuestro país es uno de los países de Europa Occidental donde más casos de sida se registran. Todo ello conduce a considerar que en España urge poner en marcha estrategias destinadas a fomentar la adherencia al TARGA, que hayan resultado ser eficaces.

Si bien, en esta revisión sistemática no se ha podido averiguar la causa de que en España se dé un porcentaje menor de pacientes adherentes a $\geq 90\%$ TARGA que en otros países desarrollados, si se ha determinado que en nuestro país, un

porcentaje más alto de personas adherentes a $\geq 90\%$ TARGA prescrito, se asocia con estadio A de la infección y con cargas virales basales menores de 200 copias/ml. Por lo tanto, en España, al igual que ocurre en otras partes del mundo, el estadio de la infección parece estar jugando un papel importante en la adherencia al TARGA, siendo, por ello, importante llevar a cabo acciones destinadas a incrementar la adherencia desde el momento en que se detecta la infección, ya que cuando la infección está menos desarrollada es cuando se obtienen unos mayores porcentajes de adherencia.

Una de las variables que se analizó con más detenimiento en esta revisión sistemática, fue el sexo, dado que varios estudios hallan, en general, una peor adherencia a los antirretrovirales en mujeres que en hombres (17,71,92-94,96,242), atribuyendo dichas diferencias a factores fisiológicos, farmacocinéticos, socioeconómicos y comportamentales (17,86,96).

En esta revisión sistemática también se obtiene una peor adherencia en mujeres que en hombres, sin embargo esta diferencia no resulta significativa. Al explorar las variables asociadas a dicha adherencia diferencial en los estudios, se observa que, en los hombres, al incrementar el porcentaje de HSH y disminuir los que consumen alcohol o están en programa de deshabituación con metadona, aumentan los porcentajes que afirman adherirse a $\geq 90\%$ TARGA prescrito. Mientras que en las mujeres, los mismos estudios, muestran un porcentaje más elevado de adherencia al TARGA al incrementarse el número de casadas, con un recuento medio basal de CD4 bajo y que habitan en un país con un alto índice de desigualdad económica (GINI).

Estos últimos resultados ponen de manifiesto que, aunque existen variables comunes en hombres y mujeres asociadas a la adherencia al TARGA, también hay otras propias de cada grupo. Este hecho, unido al aumento en la prevalencia de VIH/sida entre mujeres y al incremento de la evidencia de que los hombres y las mujeres muestran diferencias en una gama diversa de factores biológicos, físicos, psíquicos, farmacocinéticos, actitudinales y comportamentales ante los antirretrovirales, conduce a la recomendación de llevar a cabo investigaciones sobre el VIH desde la perspectiva de género.

La edad media de los sujetos que integran la muestra es otra de las variables que en esta revisión se pudo explorar ya que se logró codificar en casi la totalidad de los estudios. Varias investigaciones identifican que el aumento de la edad de las personas incrementa las tasas de adherencia a los antirretrovirales (73,99,100,104,105). Sin embargo, en ninguno de los tres metaanálisis realizados la edad resultó significativa.

La pauta de dosificación es otra de las variables que se ha intentado analizar en esta revisión sistemática. A pesar de que no se han encontrado diferencias significativas entre las distintas pautas de dosificación del tratamiento antiretroviral, el pequeño número de estudios que registraron esta variable no permite concluir nada con rotundidad.

La simplificación de los tratamientos parece constuir una de las variables clave a la hora de mejorar la adherencia a los tratamientos (39,44). En este sentido, la industria farmacéutica ha contribuido simplificando su dosificación, desarrollando antirretrovirales cuyas características farmacocinéticas y farmacodinámicas permiten su administración una sola vez al día o en combinaciones de dosis fijas (25,33). A pesar de ello, la aparición de equivalentes genéricos de alguno de los fármacos incluidos en combinaciones de antirretrovirales a dosis fijas se ha convertido en un aspecto controvertido al plantear el riesgo potencial de romper estas combinaciones y administrar los componentes por separado para incorporar así la administración del nuevo genérico con precio de venta más competitivo. Algunos autores (33) alertan de que esto puede representar un paso atrás en los avances conseguidos en simplicidad y adherencia al tratamiento, comportando un incremento en el riesgo de incumplimiento selectivo de alguno de los fármacos administrados por separado, así como, provocar una desigualdad en la distribución de los recursos de un mismo país. Son necesarios estudios rigurosos, basados en criterios de coste-eficacia (29), para resolver de la forma más aséptica posible este controvertido aspecto que está afectando a muchas personas infectadas por VIH.

En cuanto a la medición de la adherencia al TARGA, en la actualidad se puede concluir que es deficiente al confluir en esta medición varias circunstancias detectadas en esta revisión sistemática tales como que, habitualmente, es tratada como una variable categórica en la que no se lleva a cabo una estimación

pormenorizada de la adherencia de cada uno de los antirretrovirales que integra el TARGA, a lo que se une que es evaluada, mayoritariamente, mediante el autoinforme como única estrategia.

A pesar de la importancia que tiene disponer de una rigurosa medición de la adherencia al TARGA, hasta el momento no se ha encontrado un método ideal para medirla (48,49) y aunque existe una gran variedad de métodos disponibles, todos ellos presentan debilidades. Dentro de las estrategias empleadas para evaluar la adherencia el autoinforme es el método más utilizado (37,62), posiblemente, porque es barato, fácil de aplicar y adaptable a gran variedad de situaciones. No obstante, es una estrategia indirecta que recoge los datos en un momento distinto al que se ha llevado a cabo la conducta y elementos como el recuerdo, el estado de ánimo, el deseo de agradar al profesional pueden estar afectando a la objetividad de la información recogida (65,66) además de tender a sobreestimar la adherencia (63,64).

A la hora de cuantificar la adherencia al TARGA hay que tener en cuenta que es una variable continua cuyo valor lo debe integrar la adherencia a todos los antirretrovirales que forman el régimen terapéutico. Sin embargo los investigadores al evaluar la adherencia al TARGA, habitualmente, la contabilizan de forma global bien como una variable dicotómica (adherentes vs. no adherentes), a partir de un determinado punto de corte (ej. $\geq 90\%$), o como una variable categórica (ej. < 80 , $80-90$, < 90). Al convertir esta variable continua en categórica, se simplifica la medición y los cálculos, perdiéndose mucha información estadística.

A todo esto hay que añadir que no existe un único autoinforme sino que hay un amplio repertorio de ellos e incluso algunas investigaciones confeccionan, ad hoc, su propio cuestionario. Los cuestionarios empleados suelen estar constituidos por cuatro o cinco preguntas, referidas a la adherencia al TARGA en determinados periodos de tiempo (ej. el último mes, la última semana, ayer) que no permiten ni evaluar la adherencia como variable continua ni medir la adherencia a los distintos antirretrovirales que constituyen el régimen terapéutico. Aunque hay algún autoinforme, como el SERAD (243), que permite cuantificar la adherencia como una variable continua, así como, la adherencia a los distintos fármacos prescritos,

posiblemente, no se emplea de forma sistemática porque es más difícil de manejar e implica más tiempo a la hora tanto de recoger como procesar los datos.

Con el fin de mejorar la evaluación de la adherencia y hasta que no exista un instrumento más válido y fiable que los que se han desarrollado hasta el momento, desde hace varios años, diversos autores recomiendan que se emplee más de una estrategia para su medición (37,39,50,51). Sin embargo, como se ha puesto de manifiesto en esta revisión sistemática, esta recomendación no se sigue habitualmente.

Una de las importantes limitaciones de esta revisión sistemática es la elevada heterogeneidad que se ha obtenido en los porcentajes de personas que afirman adherirse a $\geq 90\%$ del TARGA prescrito y, la imposibilidad de justificar un porcentaje elevado de esta gran heterogeneidad. El pequeño número de estudios que registraron las cuarenta y tres variables que se intentaron evaluar impidieron poder explicar gran parte de la heterogeneidad detectada.

El empleo de estudios observacionales es otra limitación de este estudio, a la hora de interpretar la inferencia. A ello se añade la ausencia de escalas válidas y fiables destinadas a evaluar la calidad de los estudios observacionales.

En el año 2000, el grupo Moose (181) recomendaba el empleo de escalas para evaluar la calidad metodológica de los estudios observacionales incluidos en un metaanálisis. A pesar de esta recomendación no se ha encontrado ninguna escala que permitiera evaluar la calidad metodológica de los estudios observacionales que se iban a incluir en este metaanálisis. Esta circunstancia supuso emplear la lista de la declaración Strobe (166), una lista que contiene veintidos puntos esenciales que deberían figurar en un estudio observacional publicado. No obstante, el empleo de esta lista convirtió la medición de la calidad metodológica en un proceso engorroso en el que resultó difícil llegar a un acuerdo entre los codificadores. Estos hechos permitieron comprobar la importancia de disponer, en un futuro, de una escala sencilla y corta que facilite la evaluación de la calidad metodológica de los estudios observacionales incluidos en una revisión sistemática.

Para terminar, otra de las grandes dificultades a la hora de llevar a cabo esta revisión sistemática fue la escasez de información estadística que se podía extraer de los estudios. Esta escasez de información se hizo, especialmente, palpable en el

metanálisis de las diferencias sexuales, en el cual, sin la colaboración de cuarenta y dos autores que aportaron información adicional, separada por sexo, de su estudio, hubiera sido imposible realizar este último metaanálisis.

Para poder llevar a cabo el metaanálisis de las diferencias sexuales se enviaron doscientas cincuenta y tres peticiones de información adicional, separada por sexo, a ciento siete autores. Más de la mitad de estos autores no mandaron esta información adicional, de ellos, aproximadamente, la mitad ni siquiera respondieron al mensaje. Los que contestaron, en su mayoría, alegaron no tener acceso a la base de datos.

Conseguir datos adicionales es una queja frecuente de los metaanalistas (244,245), además de resultar una tarea laboriosa y poco productiva como han podido comprobar también otros investigadores (246). A pesar de ello es una de las estrategias que varios autores siguen recomendando (247,248) ante la ausencia de información estadística.

La obtención de datos adicionales procedentes de una investigación debería ser una meta fácil de alcanzar al constituir un principio ético de la investigación que tendría que ser respetado por todos los investigadores. Instituciones como la American Psychological Association (APA) (249), el código de buenas prácticas científicas (250), la 5ª reforma de la declaración de Helsinki (251), organismos profesionales como la American Medical Association (AMA) (252) o políticas editoriales de revistas científicas como *Nature* (253) o *Science* (254), de forma más o menos explícita hacen referencia a la necesidad de compartir la información procedente de una investigación.

Es importante que los investigadores intercambien la información procedente de sus investigaciones, puesto que, una mejor y mayor colaboración entre los investigadores favorece el desarrollo del conocimiento y reduce la duplicación de los esfuerzos (46).

Todo lo expuesto hasta aquí pone de manifiesto la necesidad de seguir investigando sobre la adherencia al TARGA, así como, sobre las variables asociadas a dicha adherencia. Los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas son herramientas útiles para lograr este fin. Sin embargo, es importante que los estudios

observacionales incrementen la fiabilidad de sus mediciones y que registren un mayor número de variables tanto biológicas como psicosociales.

CONCLUSIONES

1. La adherencia al TARGA es evalúa, mayoritariamente, con una única estrategia. El autoinforme es la estrategia más empleada para evaluar esta adherencia.
2. El porcentaje medio de personas que en el mundo afirma tomar al menos el 90% del TARGA prescrito es del 62%; no obstante, este porcentaje varía de unas regiones a otras. Los países con un índice de desarrollo humano bajo registran mayor número de personas que afirman tomar más del 90% del TARGA prescrito, que los países con índice de desarrollo más alto. En España ese porcentaje medio es del 55%, menor que el estimado para los países desarrollados y para Europa Occidental.
3. La adherencia al TARGA parece depender de varias variables, pero dado el pequeño número de estudios que registraron estas posibles variables fue imposible construir modelos multivariados con los que explicar la elevada heterogeneidad hallada en el porcentaje de personas adherentes a más del 90% del TARGA prescrito.
4. Las variables que modulan la adherencia, además del índice de desarrollo humano, son: la región, la raza, el estadio clínico y los porcentajes de hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, de usuarios de drogas por vía parenteral y en programa de mantenimiento con metadona. En este sentido, el porcentaje de personas que afirman tener una adherencia mayor del 90% es mas alta en Asia, Sudamérica y África, cuando los estudios cuentan con un mayor porcentaje de personas de raza blanca, varones que tienen relaciones sexuales con varones o personas en estadio A de la infección. Por el contrario, este porcentaje disminuye en América del Norte, cuando los estudios tienen un alto porcentaje de personas de raza negra, usuarios de drogas por vía parenteral, en programa de mantenimiento con metadona o en estadio C de la infección.
5. El porcentaje de mujeres adherentes a más del 90% del TARGA prescrito es menor que el de hombres, aunque no se obtienen diferencias significativas en este porcentaje.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Fauci D, Lane HC. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. Harrison principios de medicina interna. 17th ed. México: McGraw-Hill; 2008.
- (2) Cleghorn FR, Reitz M, Popovis M, Gallo RG. Virus de la inmunodeficiencia humana. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Enfermedades infecciosas: principios y práctica. 6ª ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 2119-2133.
- (3) Murray PR. Microbiología médica. Madrid: Elsevier España; 2002.
- (4) Sherris JC, Ryan K, Ray CG. Microbiología médica : una introducción a las enfermedades infecciosas. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
- (5) Romero R. Microbiología y parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas. 3ª ed. Mexico.: Médica Panamericana; 2007.
- (6) Thompson SE. Síndrome de inmunodeficiencias humana. In: Perea EJ, editor. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica Barcelona: Doyma; 1991. p. 556-571.
- (7) Spicer JW, Lamb P, Britton R. Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. Texto y atlas en color. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
- (8) Longo DL, Fauci AS. Retrovirus humano. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. Harrison principios de medicina interna. 17th ed. Mexico: McGraw-Hill; 2008.
- (9) Holguin A. Aumento de los subtipos no-B del VIH y recombinantes entre los nuevos diagnósticos. Repercusiones clínicas. 2009.
- (10) López JC. El VIH: Características, ciclo replicativo y su patogenia. 2009.
- (11) Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre sida. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2011; Available at:
<http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyr2011-Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf>. Accessed Abril/ 5, 2011.

-
- (12) AETC. AIDS Education and Training Centers. National Resource Center. HIV Classification: CDC and WHO Staging Systems. 2011; Available at: http://www.aids-ed.org/aidsetc?page=cm-105_disease#t-1. Accessed January/23, 2011.
- (13) García JA, Picazo JJ. Microbiología médica. Madrid: Mosby/Doyma; 1996.
- (14) Kindelan JM. Manifestaciones clínicas. Cuadro mononucleósido asociado a la primoinfección. Clasificación de la infección VIH. 2009.
- (15) ONUSIDA. Global Report. UNAIDS report on the global AIDS Epidemic (2010). 2010; Available at: http://www.unaids.org/globalreport/Global_report_es.htm.
- (16) WHO. Number of people living with HIV, number of people newly infected with HIV and number of AIDS deaths in the world (Millions), 1990-2008. 2009; Available at: http://who.int/hiv/data/global_data_slideshow.html. Accessed April/ 21, 2011.
- (17) Floridia M, Giuliano M, Palmisano L, Vella S. Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacol Res* 2008 Sep-Oct;58(3-4):173-182.
- (18) Robledo T. Impacto mundial de la pandemia. Tendencias actuales de la pandemia en Europa y España y su relación con los mecanismos de transmisión. XII Congreso Nacional sobre Sida "Una mirada al Mediterráneo". Organizado por SEISIDA; 20-22 Mayo; Valencia; 2009.
- (19) Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Multisectorial frente a la infección por VIH y el sida. España 2008-2012. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones; 2008.
- (20) Registro Nacional de casos de sida. Vigilancia epidemiológica del sida en España. Registro Nacional de casos de sida. Actualización a 30 de junio de 2010. 2010; Available at: <http://www.mspsi.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>. Accessed April/21, 2011.
- (21) WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2008. 2009.
- (22) Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica del VIH en España. Nuevos diagnósticos de VIH en España. Periodo 2003-2009. actualización 30 de junio de 2010. 2010; Available at: http://www.isciii.es/htdocs/pdf/nuevos_diagnosticos_ccaa.pdf. Accessed April/25, 2011.

-
- (23) Secretaria General de Sanidad. Encuesta Hospitalaria de pacientes de VIH/sida. Resultados 2010. Análisis de la evolución 2000-2010. 2010; Available at: http://www.isciii.es/htdocs/pdf/encuesta_hosp.pdf. Accessed Abril/8.
- (24) Villa IC, Vinaccia S. Adhesión terapéutica y variables psicológicas asociadas en pacientes con diagnóstico de VIH-Sida. *Psicología y Salud* 2006;16(1):51-62.
- (25) Ortega E, Arazo P, canoves L, García U, Dalmau D, Segador. A, et al. Luces y sombras. *Infoseisida* 2010;Noviembre(9).
- (26) WHO. Hacia el acceso universal. Expansión de las intervenciones contra VIH/sida en el sector de la salud. Informe sobre los progresos realizados en 2010. 2010; Available at: http://www.who.int/hiv/accessformedia/summary_es.pdf. Accessed Febrero/1, 2011.
- (27) Escobar I. Desarrollo y evaluación de un programa de intervención para la mejora de la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con infección VIH: Determinación del perfil del paciente incumplidor en un área de salud. 2003 Dpto Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid.
- (28) Ruiz I, Orly A, Prada JL, Rodríguez J, Causse M, López MA, et al. Impacto de los factores demográficos y psicosociales en la no adherencia a los fármacos antirretrovirales. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2006;24(6):373-378.
- (29) Ventura-Cerda JM, Ayago-Flores D, Vicente-Escrig E, Molla-Cantavella S, Alos-Alminana M. Costs and adherence to antiretroviral treatment. *Farm Hosp* 2010 Nov-Dec;34(6):284-292.
- (30) Quirós R. Políticas farmacéuticas: su repercusión en la prestación farmacéutica. *Revista Administración Sanitaria* 2008;6(4):633-639.
- (31) Tornero C, Cuenca A, Santamaría A, Gil E, Soler E, Rull S. Distribución del gasto farmacéutico en medicación antirretroviral. *Anales de Medicina Interna* 2004;21(6):269-271.
- (32) Boehringer Ingelheim. Targeting HIV Replication. Available at: Imágenes extraídas de: <http://www.youtube.com/watch?v=36UDFKEpc2E>. Accessed Abril/ 6, 2011.

- (33) Llibre JM, Antela A, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lopez-Aldeguer J, et al. Role of fixed-dose combinations of antiretrovirals in HIV-1 therapy]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010 Nov;28(9):615-620.
- (34) Knobel H. Calidad de vida en el paciente VIH. 2009.
- (35) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011. 2011; Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed Abril, 26, 2011.
- (36) Meichenbaum D, Turk DC. Cómo facilitar el seguimiento de los tratamientos terapéuticos. Bilbao: Desclee de Brouwer; 1991.
- (37) DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004 Mar;42(3):200-209.
- (38) Ferrer VA. "Adherencia" o "cumplimiento de" prescripciones terapéuticas y de salud: conceptos y factores psicosociales implicados. *Revista de Psicología y Salud* 1995;7(1):35-61.
- (39) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497.
- (40) Fajardo B, Cruz A. Adherencia terapéutica. In: Latorre JM, editor. *Ciencias psicosociales aplicadas II* Madrid: Síntesis; 1995. p. 150-162.
- (41) Kirscht JP, Rosenstock IM. Patients problem in following recommendations of health experts. In: Stone GC, Cohen F, Adler EN, editors. *Health psychology* San Francisco, CA: Jossey-Bass; 1979. p. 189-215.
- (42) Rodríguez J, Martínez M, Valcárcel MP. Psicología social y psicología de la salud. In: Rodríguez J, editor. *Aspectos psicosociales de la salud y la comunidad* Barcelona: PPU; 1990. p. 13-26.
- (43) Cuevas C, Zereck E, Dominguez A, Touriño R, Winter G, Gomínguez P, et al. Cumplimiento de las citas concertadas. *Psiquis* 1996;17(9):457-464.
- (44) Ortego MC. La adherencia al tratamiento. Variables implicadas. *Educare* 2004;21(8).

-
- (45) Escobar I, Knobel H, Polo R, Ortega I, Marín-Conde MT, Casado LJ. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Farmacia Hospitalaria* 2004;Supl. 1(26):6-18.
- (46) Simoni JM, Frick P, Pantalone DW, Turner BJ. Enhancing antiretroviral adherence: review of an emerging field. In: Trafton JA, Gordon W, editors. *Best practices in behavioral management of chronic disease*. 2nd ed. Los Altos CA: Institute for Disease Management; 2006. p. 70-95.
- (47) Panel de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre Sida (SPNS), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Grupo de Estudio del Sida (GESIDA),. Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Recomendaciones de SPNS/SEFH/GESIDA. *Farmacia Hospitalaria* 2008;52(6):349-357.
- (48) Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA. Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav* 2006 May;10(3):227-245.
- (49) Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldra A, Rovira T, Viladrich C, et al. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: the SERAD (Self-Reported Adherence) Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007 Oct;23(10):1166-1175.
- (50) Knobel H, Codina C, Miro JM, Carmona A, Garcia B, Antela A, et al. The recommendations of GESIDA/SEFH/PNS for improving adherence to antiretroviral treatment. AIDS Study Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy and the National Plan on AIDS of the Minister of Health and Consumers. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000 Jan;18(1):27-39.
- (51) Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Dec 1;43 Suppl 1:S79-87.
- (52) Ventura Cerdá J, Minguez Gallego C, Fernández Villalba E, Alós Almiñana M, Andrés Soler J. Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento antirretroviral. *Farmacia Hospitalaria* 2006;30(3):171-176.
- (53) Codina C, García F, Gatell JM, Mallolas J, Martín M, Martínez E, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento

antirretroviral. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2002;20(10):484-490.

(54) Alcoba M, Cuevas MJ, Perez-Simon MR, Mostaza JL, Ortega L, Ortiz de Urbina J, et al. Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir: role of the determination of plasma levels of indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Jun 1;33(2):253-258.

(55) Herraiz F. Variables psicosociales y adhesión terapéutica al tratamiento antirretroviral en pacientes reclusos. 2006 Dpto. Psiquiatría y Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona.

(56) Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clinical Infectious Diseases* 2006;43(7):930-941.

(57) Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2002 May 15;185 Suppl 2:S143-51.

(58) Fogarty L, Roter D, Larson S, Burke J, Gillespie J, Levy R. Patient adherence to HIV medication regimens: a review of published and abstract reports. *Patient Educ Couns* 2002 Feb;46(2):93-108.

(59) Press N, Tyndall MW, Wood E, Hogg RS, Montaner JS. Virologic and immunologic response, clinical progression, and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 Dec 15;31 Suppl 3:S112-7.

(60) Raffa JD, Tossonian HK, Grebely J, Petkau AJ, DeVlaming S, Conway B. Intermediate highly active antiretroviral therapy adherence thresholds and empirical models for the development of drug resistance mutations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Mar 1;47(3):397-399.

(61) Voils CI, Barroso J, Hasselblad V, Sandelowski M. In or out? Methodological considerations for including and excluding findings from a meta-analysis of predictors of antiretroviral adherence in HIV-positive women. *Journal of Advanced Nursing* 2007;59(2):163-177.

(62) Nieuwkerk P, Oort F. Self-report adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: A meta-analysis. *JAIDS* 2005;38(4):445-448.

- (63) Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis* 2001 Oct 15;33(8):1417-1423.
- (64) Pearson CR, Simoni JM, Hoff P, Kurth AE, Martin DP. Assessing antiretroviral adherence via electronic drug monitoring and self-report: an examination of key methodological issues. *AIDS Behav* 2007 Mar;11(2):161-173.
- (65) Nieuwkerk PT, de Boer-van der Kolk IM, Prins JM, Locadia M, Sprangers MA. Self-reported adherence is more predictive of virological treatment response among patients with a lower tendency towards socially desirable responding. *Antivir Ther* 2010;15(6):913-916.
- (66) Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS Patient Care STDS* 2003 Apr;17(4):169-177.
- (67) Piña JA, Corrales AE, Mungaray K, Valencia MA. Instrumentos para medir variables psicológicas y comportamientos de adhesión al tratamiento en personas seropositivas frente al VIH (VPAD-24). *Revista Panamericana de Salud Pública* 2006;19(4):217-228.
- (68) Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohorte of HIV-infected patients: the GEEMA study. *AIDS* 2002(16):605-613.
- (69) Escobar I, Campo M, Martin J, Fernandez-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2003 Jun;37(6):775-781.
- (70) Ines SM, Moralejo L, Marcos M, Fuertes A, Luna G. Adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected inmates. *Curr HIV Res* 2008 Mar;6(2):164-170.
- (71) Arrondo A, Sainz ML, Andrés EM, Iruin AI, Napal V. Factores relacionados con la adherencia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farmacia Hospitalaria* 2009;1(33):4-11.
- (72) Puigventós F, Riera M, Delibes C, Peñaranda M, de la Fuente L, Boronat A. Estudios de adherencia a los fármacos antirretrovirales. *Medicina Clínica* 2002;119(4):130-137.

- (73) Horne R, Cooper V, Gellaitry G, Date HL, Fisher M. Patients' perceptions of highly active antiretroviral therapy in relation to treatment uptake and adherence: the utility of the necessity-concerns framework. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Jul 1;45(3):334-341.
- (74) GESIDA, SEFH, PNS. Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento antiretroviral. 2008.
- (75) Huici C. Grupo social y comportamiento de salud y enfermedad. In: Morales FJ, editor. *Psicología Social Aplicada* Bilbao: Desclee de Brouwer; 1985.
- (76) Rodríguez J. Motivación y psicología de la salud. In: Mayor J, Tortosa F, editors. *Ambitos de aplicación de la psicología motivacional* Bilbao: DDB; 1990. p. 29-65.
- (77) Leventhal H. Theories of compliance, and turning necessities into preferences. Application to adolescent health action. In: Krasnegor NA, Epstein L, Bennett-Johnson S, Yaffe SJ, editors. *Developmental aspects of health compliance* Hillsdale, NJ: LEA; 1993. p. 91-124.
- (78) Tuldra A, Wu AW. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 Dec 15;31 Suppl 3:S154-7.
- (79) Fisher JD, Fisher WA, Amico KR, Harman JJ. An information-motivation-behavioral skills model of adherence to antiretroviral therapy. *Health Psychol* 2006 Jul;25(4):462-473.
- (80) Kalichman SC, Rompa D, DiFonzo K, Simpson D, Austin J, Luke W, et al. HIV treatment adherence in women living with HIV/AIDS: Research based on the information-motivation-behavioral skills model of health behavior. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care* 2001;12(4):58-67.
- (81) Kalichman SC, Cain D, Fuhrel A, Eaton L, Di Fonzo K, Ertl T. Assessing medication adherence self-efficacy among low-literacy patients: development of a pictographic visual analogue scale. *Health Educ Res* 2005 Feb;20(1):24-35.
- (82) Fumaz CR, Munoz-Moreno JA, Molto J, Ferrer MJ, Lopez-Blazquez R, Negredo E, et al. Sustained antiretroviral treatment adherence in survivors of the pre-HAART era: attitudes and beliefs. *AIDS Care* 2008 Aug;20(7):796-805.
- (83) Haynes RB. A critical review of the determinants of patient compliance. In: Sackett DL, Haynes RB, editors. *Compliance with therapeutic regimens* Baltimore, MD: John Hopkins University Press; 1976. p. 26-39.

-
- (84) Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.
- (85) Simoni JM, Frick PA, Lockhart D, Liebovitz D. Mediators of social support and antiretroviral adherence among an indigent population in New York City. *AIDS Patient Care STDS* 2002 Sep;16(9):431-439.
- (86) Riera M, la Fuente L, Castanyer B, Puigventós F, Villalonga C, Ribas MA, et al. Adherencia a los fármacos antirretrovirales medida por la concentración de fármacos y el recuento de comprimidos. Variables relacionadas con una mala adherencia. *Medicina Clínica* 2002;119(8):286-292.
- (87) Ruiz F. Terapia antirretroviral de inicio en el medio penitenciario. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria* 2005;7(3):80-85.
- (88) Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, Orbinski J, Attaran A, Singh S, et al. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA* 2006 Aug 9;296(6):679-690.
- (89) Kindelan JM, del Amo J, Martín C, Saiz P, Pulido F, Laguna F. Tratamiento de la infección por VIH en pacientes con problemática psicosocial. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2002;Supl.2(20):19-28.
- (90) Barreiro P, González L, Soriano V. Optimización de la adherencia al tratamiento antirretrovírico. *Revista Clínica Española* 2003;6(203):299-302.
- (91) Knobel H, Guelar A. Estrategias para optimizar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Intervenciones en la pauta terapéutica. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2004;2(22):106-112.
- (92) Robison LS, Westfall AO, Mugavero MJ, Kempf MC, Cole SR, Allison JJ, et al. Short-term discontinuation of HAART regimens more common in vulnerable patient populations. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008 Nov;24(11):1347-1355.
- (93) Turner BJ, Laine C, Cosler L, Hauck WW. Relationship of gender, depression, and health care delivery with antiretroviral adherence in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med* 2003 Apr;18(4):248-257.
- (94) Kumar V, Encinosa W. Effects of antidepressant treatment on antiretroviral regimen adherence among depressed HIV-infected patients. *Psychiatr Q* 2009 Sep;80(3):131-141.

- (95) Merenstein D, Schneider MF, Cox C, Schwartz R, Weber K, Robison E, et al. Association of child care burden and household composition with adherence to highly active antiretroviral therapy in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS Patient Care STDS* 2009 Apr;23(4):289-296.
- (96) Applebaum AJ, Richardson MA, Brady SM, Brief DJ, Keane TM. Gender and Other Psychosocial Factors as Predictors of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Adults with Comorbid HIV/AIDS, Psychiatric and Substance-related Disorder. *AIDS Behav* 2009 Feb;13(1):60-65.
- (97) Gordillo V, del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999 Sep 10;13(13):1763-1769.
- (98) Carballo E, Cadarso-Suarez C, Carrera I, Fraga J, de la Fuente J, Ocampo A, et al. Assessing relationships between health-related quality of life and adherence to antiretroviral therapy. *Qual Life Res* 2004 Apr;13(3):587-599.
- (99) Pasquau J, editor. ¿Son adherentes los pacientes VIH+ de edad avanzada? XII Congreso Nacional sobre Sida "Una mirada al Mediterráneo". Organizado por SEISIDA; 20-22 Mayo; Valencia; 2009.
- (100) Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, Spire B, Dellamonica P, Bouvet E, et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 Nov 1;28(3):232-239.
- (101) Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta MP, Ravasio L, De Longis P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(5):445-449.
- (102) Protopopescu C, Raffi F, Roux P, Reynes J, Dellamonica P, Spire B, et al. Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *J Antimicrob Chemother* 2009 SEP;63(3):599-606.
- (103) Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. *AIDS* 2000 Jan 28;14(2):151-155.

-
- (104) Brañas F, Berenguer J, Sanchez-Conde M, Lopez-Bernaldo de Quiros JC, Miralles P, Cosin J, et al. The eldest of older adults living with HIV: response and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Am J Med* 2008 Sep;121(9):820-824.
- (105) Schneider J, Kaplan SH, Greenfield S, Li W, Wilson IB. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2004 Nov;19(11):1096-1103.
- (106) Penedo FJ, Gonzalez JS, Dahn JR, Antoni M, Malow R, Costa P, et al. Personality, quality of life and HAART adherence among men and women living with HIV/AIDS. *J Psychosom Res* 2003 Mar;54(3):271-278.
- (107) Estévez C. Variables psicosociales asociadas a la adhesión terapéutica en pacientes con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral de alta eficacia. 2000.
- (108) Abellan J, Garrote M, Pulido F, Rubio R, y Costa JR. Evaluation of adherence to a triple antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *European Journal of Internal Medicine* 1999;10:202-205.
- (109) Heckman BD, Catz SL, Heckman TG, Miller JG, Kalichman SC. Adherence to antiretroviral therapy in rural persons living with HIV disease in the United States. *AIDS Care* 2004 Feb;16(2):219-230.
- (110) DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: a meta-analysis. *Med Care* 2007 Jun;45(6):521-528.
- (111) Remor E. Infección por VIH y Sida: Características psicológicas y adhesión al tratamiento. 2000 Dpto. Psicología Biológica y de la Salud. Universidad Autonoma Madrid.
- (112) Remor E. Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+. *Psicothema* 2002;14(2):262-267.
- (113) Lopez-Suarez A, Fernandez-Gutierrez del A, Perez-Guzman E, Giron-Gonzalez JA. Adherence to the antiretroviral treatment in asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS* 1998 Apr 16;12(6):685-686.
- (114) Tornero C, Cuenca A, Nolasco A, Soler E, Rull S. Gasto farmacéutico en medicación antirretroviral y posibilidades de optimización. *Anales de Medicina Interna* 2005;22(12):575-578.

-
- (115) Morillo R, Abdel L, Márquez E, Martínez I, Artacho S, Almeida C, et al. Análisis de las causas de suspensión del régimen antirretroviral simplificado abacavir, lamivudina y zidovudina. *Farmacia Hospitalaria* 2005;29(3):164-170.
- (116) Cooper V, Gellaitry G, Hankins M, Fisher M, Horne R. The influence of symptom experiences and attributions on adherence to highly active anti-retroviral therapy (HAART): a six-month prospective, follow-up study. *AIDS Care* 2009 Apr;21(4):520-528.
- (117) Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neiding J, Zwickl B. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials. The AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the adult. *AIDS Care* 2000;12(3):255-266.
- (118) Carrieri MP, Leport C, Protopopescu C, Cassuto JP, Bouvet E, Peyramond D, et al. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: a 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Apr 1;41(4):477-485.
- (119) Roca B, Gomez CJ, Arnedo A. Stavudine, lamivudine and indinavir in drug abusing and non-drug abusing HIV-infected patients: adherence, side effects and efficacy. *J Infect* 1999 Sep;39(2):141-145.
- (120) Martín MT, del Cacho. E, López E, Codina C, Tuset M, de Lazzari E, et al. Reacciones adversas del tratamiento antirretroviral relación entre los síntomas percibidos y el cumplimiento terapéutico. *Medicina Clínica* 2007;4(129):127-133.
- (121) Applebaum AJ, Reilly LC, Gonzalez JS, Richardson MA, Leveroni CL, Safren SA. The Impact of Neuropsychological Functioning on Adherence to HAART in HIV-Infected Substance Abuse Patients. *AIDS Patient Care STDS* 2009 JUN;23(6):455-462.
- (122) Roca B, Olmos P, Minguez C, Arnedo A, Uso J, Teruel C, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with sequential therapy with 3 drugs in HIV-infected patients. *Scand J Infect Dis* 1998;30(4):426-428.

- (123) Knobel H, Guelar A. Strategies to optimize adherence to antiretroviral treatment. Interventions in the therapeutic regimen. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004 Feb;22(2):106-112.
- (124) Martin M, Del Cacho E, Codina C, Tuset M, De Lazzari E, Mallolas J, et al. Relationship between adherence level, type of the antiretroviral regimen, and plasma HIV type 1 RNA viral load: a prospective cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008 Oct;24(10):1263-1268.
- (125) Viciano P, Rubio R, Ribera E, Knobel H, Iribarren JA, Arribas JR, et al. Estudio longitudinal de adherencia, satisfacción y efectividad del tratamiento antirretroviral administrado una vez al día, frente a dos veces al día, en una cohorte española de infectados por el VIH (estudio CUVA: cualquiera una vez al día). *Enferm infecc microbiol clín (Ed impr)* 2008;26(3):127-134.
- (126) Knobel H, Vallecillo G, Guelar A, Pedrol E, Soler A, Carmona A, et al. Simplified therapy with zidovudine, lamivudine, and abacavir for very nonadherent, treatment-failing patients. *HIV Clin Trials* 2004 Mar-Apr;5(2):65-73.
- (127) Ruiz I, Olry A, Lopez MA, Prada JL, Causse M. Prospective, randomized, two-arm controlled study to evaluate two interventions to improve adherence to antiretroviral therapy in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010 Aug-Sep;28(7):409-415.
- (128) Roca B. Adherencia, efectos secundarios y eficacia de tres estrategias de tratamiento antirretroviral. 2001.
- (129) Buathong N, Hiransuthikul N, Tangwongchai S, Komoltri C. Association between depression and adherence to highly active antiretroviral therapy among adult HIV infected patients in Thailand. *Asian Biomed* 2009 APR;3(2):127-133.
- (130) Beach MC, Keruly J, Moore RD. Is the quality of the patient-provider relationship associated with better adherence and health outcomes for patients with HIV? *J Gen Intern Med* 2006 Jun;21(6):661-665.
- (131) Bakken S, Holzemer WL, Brown MA, Powell-Cope GM, Turner JG, Inouye J, et al. Relationships between perception of engagement with health care provider and demographic characteristics, health status, and adherence to therapeutic regimen in persons with HIV/AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 2000 Apr;14(4):189-197.

-
- (132) Roberts KJ. Physician-patient relationships, patient satisfaction, and antiretroviral medication Adherence among HIV-infected adults attending a public health clinic. *AIDS Patient Care STDS* 2002 Jan;16(1):43-50.
- (133) Murri R, Antinori A, Ammassari A, Nappa S, Orofino G, Abrescia N, et al. Physician estimates of adherence and the patient-physician relationship as a setting to improve adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 Dec 15;31 Suppl 3:S158-62.
- (134) Davis-Michaud M, Yurk R, Lansky D, Asch S, Wu AW. Quality Care for People with HIV/AIDS: patients' perspectives. *HIV Clin Trials* 2004 Nov-Dec;5(6):406-415.
- (135) Sabin LL, Desilva MB, Hamer DH, Keyi X, Yue Y, Wen F, et al. Barriers to adherence to antiretroviral medications among patients living with HIV in southern China: a qualitative study. *AIDS Care* 2008 Nov;20(10):1242-1250.
- (136) Malta M, Strathdee SA, Magnanini MM, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review. *Addiction* 2008 Aug;103(8):1242-1257.
- (137) Cruess DG, Minor S, Antoni MH, Millon T. Utility of the Millon Behavioral Medicine Diagnostic (MBMD) to predict adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) medication regimens among HIV-positive men and women. *J Pers Assess* 2007 Dec;89(3):277-290.
- (138) Vergara E. Cumplimiento del paciente en situaciones muy especiales. 2009.
- (139) Edo MT. Perfil psicosocial. Estado emocional y conducta de enfermedad en pacientes con infección por VIH/sida. 2002.
- (140) Cook JA, Cohen MH, Burke J, Grey D, Anastos K, Kirstein L, et al. Effects of depressive symptoms and mental health quality of life on use of highly active antiretroviral therapy among HIV-seropositive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 Aug 1;30(4):401-409.
- (141) Cook JA, Grey D, Burke-Miller J, Cohen MH, Anastos K, Gandhi M, et al. Effects of treated and untreated depressive symptoms on highly active antiretroviral therapy use in a US multi-site cohort of HIV-positive women. *AIDS Care* 2006 Feb;18(2):93-100.

- (142) Himelhoch S, Brown CH, Walkup J, Chander G, Korthius PT, Afful J, et al. HIV patients with psychiatric disorders are less likely to discontinue HAART. *AIDS* 2009 Aug 24;23(13):1735-1742.
- (143) Berg KM, Cooperman NA, Newville H, Arnsten JH. Self-efficacy and depression as mediators of the relationship between pain and antiretroviral adherence. *AIDS Care* 2009 Feb;21(2):244-248.
- (144) Ladero L, Orejudo S, Carrobles JA. Variables psicosociales en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes adscritos a un programa de mantenimiento con metadona. *Psicothema* 2005;4(17):575-581.
- (145) Kalichman SC, Cherry J, Cain D. Nurse-delivered antiretroviral treatment adherence intervention for people with low literacy skills and living with HIV/AIDS. *Journal of the Association of Nurse in AIDS Care* 2005;16(5):3-15.
- (146) Kremer H, Ironson G, Porr M. Spiritual and mind-body beliefs as barriers and motivators to HIV-treatment decision-making and medication adherence? A qualitative study. *AIDS Patient Care STDS* 2009 Feb;23(2):127-134.
- (147) Remor E, Ulla S, Arranz P, Carrobles JA. ¿Es la percepción de control un factor protector contra el distrés emocional en personas VIH+? *Psiquis* 2001;22(3):111-116.
- (148) Samet JH, Horton NJ, Meli S, Dukes K, Tripps T, Sullivan L, et al. A randomized controlled trial to enhance antiretroviral therapy adherence in patients with a history of alcohol problems. *Antivir Ther* 2005;10(1):83-93.
- (149) Weber R, Christen L, Christen S, Tschopp S, Znoj H, Schneider C, et al. Effect of individual cognitive behaviour intervention on adherence to antiretroviral therapy: prospective randomized trial. *Antivir Ther* 2004 Feb;9(1):85-95.
- (150) Pradier C, Bentz L, Spire B, Tourette-Turgis C, Morin M, Souville M, et al. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials* 2003 Mar-Apr;4(2):121-131.
- (151) Remien RH, Stirratt MJ, Dolezal C, Dognin JS, Wagner GJ, Carballo-Diequez A, et al. Couple-focused support to improve HIV medication adherence: a randomized controlled trial. *AIDS* 2005 May 20;19(8):807-814.

- (152) Parsons JT, Golub SA, Rosof E, Holder C. Motivational interviewing and cognitive-behavioral intervention to improve HIV medication adherence among hazardous drinkers: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Dec 1;46(4):443-450.
- (153) Collier AC, Ribaud H, Mukherjee AL, Feinberg J, Fischl MA, Chesney M, et al. A randomized study of serial telephone call support to increase adherence and thereby improve virologic outcome in persons initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005 Oct 15;192(8):1398-1406.
- (154) van Servellen G, Nyamathi A, Carpio F, Pearce D, Garcia-Teague L, Herrera G, et al. Effects of a treatment adherence enhancement program on health literacy, patient-provider relationships, and adherence to HAART among low-income HIV-positive Spanish-speaking Latinos. *AIDS Patient Care STDS* 2005 Nov;19(11):745-759.
- (155) Berrien VM, Salazar JC, Reynolds E, McKay K, HIV Medication Adherence Intervention Group. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected pediatric patients improves with home-based intensive nursing intervention. *AIDS Patient Care STDS* 2004 Jun;18(6):355-363.
- (156) Tuldrà A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M, et al. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 Nov 1;25(3):221-228.
- (157) Martín V, Ortega L, Pérez MR, Mostaza JL, Ortiz de Urbina JJ, Rodríguez M, et al. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm infecc microbiol clín (Ed impr)* 2002;20(10):491-497.
- (158) Amico KR, Harman JJ, Johnson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherence intervention. A resesarch synthesis of trials, 1996 to 2004. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006;3(41):285-297.
- (159) Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB, et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;3:CD001442.

-
- (160) Harman JJ, Amico KR, Johnson BT. Standard of care: Promoving antiretroviral adherence in clinica care. *AIDS Care* 2005;17(2):237-251.
- (161) Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Apr 15;50(5):529-536.
- (162) Haynes RB. Where's the meat in clinical journals? *ACP Journal Club* 1993;119:A22-A23.
- (163) Mann CC. Can meta-analysis make policy? *Science* 1994;266:960-962.
- (164) González J, Balaguer A. Revisión sistemática y metanálisis (I): conceptos básicos. *Evid Pediatr* 2007;3.
- (165) Tan JY, Huedo-Medina TB, Lennon CA, White AC, Johnson BT. Us versus them in context: meta-analysis as a tool for geotemporal trends in intergroup relations. *International Journal of Conflict and Violence* 2010;4(2):288-297.
- (166) Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Gac Sanit* 2009 Mar-Apr;23(2):158.
- (167) Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000 Apr 19;283(15):2008-2012.
- (168) Delgado-Rodríguez M, Palma S. Aportaciones de la revisión sistemática y del meta-análisis a la salud pública. *Rev Esp Salud Pública* 2006;80(5):483-489.
- (169) M. R. Kugizaki. Meta-analysis: Evaluation of methodology with an example in Nutricional Epidemiology. Los Angeles: Universidad de California; 2009.
- (170) Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context. 2nd ed. London: BMJ; 2001.
- (171) O'Rourke K. An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. 2006; Available at: Teh James Lind Library www.jameslindlibrary.org. Accessed Julio, 27, 2010.
- (172) Glass G. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Research* 1976(5):3-8.

- (173) Letelier LM, Manríquez JJ, Rada G. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: ¿son la mejor evidencia? *Voletín de la escuela de Medicina* 2005;30(2):37-39.
- (174) Martín JC, Navarro F, Sánchez J. Búsqueda en librería Cochrane Plus. Evidencia clínica. In: Sánchez JA, editor. *Atención sanitaria basada en la evidencia. Su aplicación a la práctica clínica* Murcia: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia; 2007. p. 107-132.
- (175) Meseguer F. Lectura crítica de un meta-análisis y de una revisión sistemática. In: Sánchez JA, editor. *Atención sanitaria basada en la evidencia. Su aplicación a la práctica clínica* Murcia: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia; 2007. p. 297-328.
- (176) Cooper H. *Research synthesis and meta-analysis. A step-by-step approach*. 4ª ed.: Sage; 2009.
- (177) Glass GV. Meta-analysis: The quantitative synthesis of research findings. In: Green JL, Camilla G, Elmore PB, editors. *Handbooks of complementary methods in education research* New York: Rotledge; 2009. p. 427-438.
- (178) Botella J, Gambara H. *Qué es meta-análisis*. Madrid: Biblioteca Nueva; 2002.
- (179) Delgado M. *Revisión sistemática de estudios. Metaanálisis*. 3ª ed. Barcelona: Signo; 2010.
- (180) Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999 Nov 27;354(9193):1896-1900.
- (181) Moose Group. Meta-analysis of observational studies in epidemiology. *JAMA* 2000;283(15):2008-2009.
- (182) Juni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of randomised controlled trials. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, editors. *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context*. 6ª ed.: BMJ; 2007. p. 87-108.
- (183) Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998 Jun;52(6):377-384.
- (184) Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. London: John Wiley; 2000.

-
- (185) Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assesting the quality of a randomized controlled trials -an annotated bibliography of scales and checklist-. *Controlled Clinical Trials* 1995;12:62-73.
- (186) Cooper V, Hedges LV. *The handbook of research synthesis*. New York: Rusell Sage; 1994.
- (187) Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health* 2004 Aug;58(8):635-641.
- (188) Palma S, Delgado M. Consideraciones prácticas acerca de la detección del sesgo de publicación. *Gaceta Sanitaria* 2006;20(Supl. 3):10-16.
- (189) Palma S, Delgado-Rodríguez M. Assessment of publication bias in meta-analyses of cardiovascular diseases. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:864-869.
- (190) Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ* 2000 Jun 10;320(7249):1574-1577.
- (191) Song F, Khan KS, Dinnes J, Sutton AJ. Asymmetric funnel plots and publication bias in meta-analyses of diagnostic accuracy. *Int J Epidemiol* 2002 Feb;31(1):88-95.
- (192) Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010 Feb;14(8):iii, ix-xi, 1-193.
- (193) Sterne JAC, Becker BJ, Egger M. The funnel plot. In: Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M, editors. *Publication Bias in Meta-analysis. Prevention, Assessment and Adjustments* Chichester, UK: Wiley & Sond, Ltd; 2005. p. 75-98.
- (194) Egger M, Davey G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test. *Bristish Medical Journal* 1997(315):629-634.
- (195) Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;4(50):1088-1101.
- (196) Delgado M. Glosario de meta-análisis. *Panace@* 2002;8(3):19-22.
- (197) Duval S, Tweedie R. Trim and Fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000(56):455-463.

-
- (198) Becker BJ. Failsafe N or file-drawer number. In: Rothstein H, Sutton AJ, Borenstein M, editors. Publication bias in meta-analysis England: John Wiley & Sons Ltd; 2005. p. 111-125.
- (199) Huedo-Medina TB, Johnson BT. Modelos estadísticos en meta-análisis. 1ª ed.: Netbiblo; 2010.
- (200) Hedges LV, Vevea JL. Fixed- and Random-Effects models in meta-analysis. *Psychological Methods* 1998;3:486-504.
- (201) Hunter J, Schmidt FL. Fixed effect vs. random effects meta-analysis models: implications for cumulative research knowledge. *International Journal of Selection and Assessment* 2000;4(8):275-292.
- (202) Hunter JE, Schmidt FL. Methods of meta-analysis. Correcting error and bias in research finding. 2nd ed. London: Sage publications; 2004.
- (203) Schmidt FL, Oh I, Hayes TL. Fixed-versus random-effects models in meta-analysis: Model properties and an empirical comparison of differences in results. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology* 2009;62:97-128.
- (204) Field AP. Can meta-analysis be trusted? *Psychologist* 2003(16):642-645.
- (205) Field AP. The problems in using fixed-effects models of meta-analysis on real-world data. *Understanding Statistics* 2003;2(2):105-124.
- (206) Huberty CJ. A history of effect size indices. *Educational and Psychological Measurement* 2002(62):227-240.
- (207) Marín F, Sánchez J. Estimadores del tamaño del efecto en meta-análisis: Un estudio Monte Carlo de sesgo y la eficiencia. *Psicología* 1996(17):467-482.
- (208) Botella J, Gambara H. Doing and reporting a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Health Psychology* 2006;2(6):425-440.
- (209) Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to meta-analysis. Chichester, UK: Wiley; 2008.
- (210) Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1977.
- (211) Cohen J. The Earth is round ($p < .05$). *American Psychologist* 1994(49):997-1003.

-
- (212) Thompson B. Research synthesis: Effect sizes. In: Green J, Camilla G, Elmore PB, editors. Handbook of complementary methods in education research Washington, D.C.: American educational research association; 2006. p. 583-603.
- (213) Lipsey MW, Wilson D. Practical meta-analysis. London: Sage; 2001.
- (214) Hedges L, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. Orlando: Academic Press; 1985.
- (215) Shadish WR, Haddock CK. Combining estimates of effect size. In: Cooper H, Hedges LV, editors. The handbook of research synthesis New-York: Sage; 1994. p. 261-283.
- (216) Huedo-Medina TB. Indices de tamaño de efecto para meta-analizar diseños pretest-postest con dos grupos. Un estudio de simulación Monte Carlo. 2006.
- (217) Hedges L, Pigott TD. The power of statistical tests in meta-analysis. *Psychological Methods* 2001;3(6):203-217.
- (218) Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 2002(21):1539-1558.
- (219) Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index? *Psychological Methods* 2006;11(2):193-206.
- (220) Hedges LV, T. D. Pigott TD. The power of statistical tests for moderators in meta-analysis. *Psychological Methods* 2004;9:426-445.
- (221) Aiken LS, West SG. Multiple Regression: Testing and interpreting interactions. Newbury Park, CA: Sage; 1991.
- (222) United Nations Development Programme. Statistics of the Human Development Report. New York: Oxford University Press; 2008.
- (223) World Bank. World Development Indicators 2007. CD-ROM. Washington, DC; 2007.
- (224) Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998 Feb 11;279(6):450-454.
- (225) Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003 Jul 5;362(9377):22-29.

- (226) Palella FJ, Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998 Mar 26;338(13):853-860.
- (227) Collazo MM, Martínez A, Castro O, González D, Martínez R, Sánchez L. Importancia de la evaluación económica en los tratamientos antirretrovirales para el VIH/sida. *Rev Cubana Farm* 2004;38(3).
- (228) Moatti JP, Spire B, Kazatchkine M. Drug resistance and adherence to HIV/AIDS antiretroviral treatment: against a double standard between the north and the south. *AIDS* 2004 Jun;18 Suppl 3:S55-61.
- (229) Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 Jul 4;133(1):21-30.
- (230) Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000 Mar 10;14(4):357-366.
- (231) Bangsberg DR, Charlebois ED, Grant RM, Holodniy M, Deeks SG, Perry S. High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations. *AIDS* 2003;17:1925-1932.
- (232) Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW, Yip B, Wynhoven B, Woodward J, et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005 Feb 1;191(3):339-347.
- (233) Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003 Oct 15;37(8):1112-1118.
- (234) Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001 JUN 15;15(9):1181-1183.
- (235) Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med* 2003 Nov 18;139(10):810-816.

- (236) WHO. Adherence to long term therapies: Evidence for action 2003; Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed Mayo/2, 2011.
- (237) Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS* 2004 Dec;15(12):803-810.
- (238) Lima VD, Bangsberg DR, Harrigan PR, Deeks SG, Yip B, Hogg RS, et al. Risk of viral failure declines with duration of suppression on highly active antiretroviral therapy irrespective of adherence level. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Dec 1;55(4):460-465.
- (239) Bartholomew LK, Parcel GS, Kok G, Gottlieb NH. Intervention Mapping: Designing Theory and Evidence-Based Health Promotion Programs with PowerWeb. : McGraw-Hill Humanities/Social Sciences/Languages; 2001.
- (240) Nachega JB, Stein DM, Lehman DA, Hlatshwayo D, Mothopeng R, Chaisson RE, et al. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Soweto, South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004 Oct;20(10):1053-1056.
- (241) Orrell C, Bangsberg DR, Badri M, Wood R. Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2003 Jun 13;17(9):1369-1375.
- (242) Berg KM, Demas PA, Howard AA, Schoenbaum EE, Gourevitch MN, Arnsten JH. Gender differences in factors associated with adherence to antiretroviral therapy. *J Gen Intern Med* 2004 Nov;19(11):1111-1117.
- (243) Muñoz JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldrà A, Rovira T, Viladrich C, et al. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: the SERAD. *AIDS: REsearch and Human Retroviruses* 2007;23(10):1166-1175.
- (244) Ortego C, Botella J. The hard but necessary task of gathering order-one effect size indices in meta-analysis. *Psicológica* 2010;31:291-315.
- (245) Botella J, Ortego C. Compartir datos: hacia una investigación más sostenible. *Psicothema* 2010;22(2):263-269.
- (246) Wicherst JM, Borsboom D, Kats J, Molenaar D. The poor availability of psychological research data for reanalysis. *American Psychologist* 2006;61:726-728.

- (247) Orwin RG. Evaluating coding decisions. In: Cooper H, Hedges L, editors. The handbook of research synthesis. (pp.139-162). The Russell Sage Foundation: New York New York: The Russell Sage Foundation; 1994. p. 139-162.
- (248) Nature. A fair share. Nature 2006;444:653-654.
- (249) American Psychological Association (APA) . Publication Manual of the American Psychological Association. 6^a ed. Washington: APA; 2010.
- (250) ParK Research Biomedical Barcelona (PRBB). Código de buenas prácticas científicas. 4^a edición. 2009; Available at: <http://www.prbb.org/docs/cbpc.pdf>. Accessed Abril/27, 2011.
- (251) World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research Involving human subjects. 2008; Available at: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Accessed Abril/27, 2011.
- (252) American Medical Association (AMA). Code of medical ethics. Opinion 9.08 - new medical procedures. 1994; Available at: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-ethics/code-medical-ethics/opinion908.page?>. Accessed Abril/27, 2011.
- (253) Nature. Editorial policies. Availability of data and materials. 2011; Available at: <http://www.nature.com/authors/policies/availability.html>. Accessed Abril/27, 2011.
- (254) Science. General policies. General information for authors. 2011; Available at: http://www.sciencemag.org/site/feature/contribinfo/prep/gen_info.xhtml. Accessed Abril/27, 2011.
- (255) WHO. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. 2006; Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>. Accessed Mayo/11, 2011.
- (256) Abaasa AM, Todd J, Ekoru K, Kalyango JN, Levin J, Odeke E, et al. Good adherence to HAART and improved survival in a community HIV/AIDS treatment and care programme: the experience of The AIDS Support Organization (TASO), Kampala, Uganda. BMC Health Serv Res 2008 Nov 20;8:241.
- (257) Assis F, Puig-Junoy J, Fátima P, Gracias M, Drew M. Análisis coste-efectividad de la adhesión inicial a la terapia antirretroviral entre individuos infectados por el VIH en Belo horizonte (Brasil). Revista Española Salud Pública 2006;80(1):41-54.

- (258) Barfod TS, Gerstoft J, Rodkjaer L, Pedersen C, Nielsen H, Moller A, et al. Patients' answers to simple questions about treatment satisfaction and adherence and depression are associated with failure of HAART: a cross-sectional survey. *AIDS Patient Care STDS* 2005 May;19(5):317-325.
- (259) Beyene KA, Gedif T, Gebre-Mariam T, Engidawork E. Highly active antiretroviral therapy adherence and its determinants in selected hospital from south and central Ethiopia. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2009;18(11):1007-1015.
- (260) de Boer-van der Kolk IM, Sprangers MA, van der Ende M, Schreij G, de Wolf F, Nieuwkerk PT. Lower perceived necessity of HAART predicts lower treatment adherence and worse virological response in the ATHENA cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Dec 1;49(4):460-462.
- (261) Brown S, Friedland GH, Bodasing U. Assessment of adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected Southe African adults. XV International AIDS Conference 2004 July 11-16, 2004 Bangkok, Thailand(Abstract B12223).
- (262) Byakika-Tusiime J, Oyugi JH, Tumwikirize WA, Katabira ET, Mugenyi PN, Bangsberg DR. Adherence to HIV antiretroviral therapy in HIV+ Ugandan patients purchasing therapy. *Int J STD AIDS* 2005 Jan;16(1):38-41.
- (263) de Carvalho CV, Duarte DB, Merchan-Hamann E, Bicudo E, Laguardia J. Predictors of compliance with highly active antiretroviral therapy in Brasilia, Distrito Federal, Brazil, 1999-2000. *Cad Saude Publica* 2003 Mar-Apr;19(2):593-604.
- (264) Codina J, Tuset M, Ibarra O, Delgado O, Morancho O, García B. Evaluación de un programa de atención farmacéutica dirigido a mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farmacia Hospitalaria* 2004;Supl. 1(28):25-32.
- (265) Daniel OJ, Ogun SA, Odusoga OL, Falola RL, Ogundahunsi OA, Salako AA, et al. Adherence pattern to ARV drugs among AIDS patients on self-purchased drugs and those on free medications in sagamu, Nigeria. XV International AIDS Conference 2004 July 11-16; 2004 Bangkok (Thailand)(WePeB5768).
- (266) Diabate S, Alary M, Koffi CK. Determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-1-infected patients in Cote d'Ivoire. *AIDS* 2007 Aug 20;21(13):1799-1803.

- (267) Eholie SP, Tanon A, Polneau S, Ouiminga M, Djadji A, Kangah-Koffi C, et al. Field adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Jul 1;45(3):355-358.
- (268) Fong OW, Ho CF, Fung LY, Lee FK, Tse WH, Yuen CY, et al. Determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in Chinese HIV/AIDS patients. *HIV Med* 2003 Apr;4(2):133-138.
- (269) Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 May 1;30(1):105-110.
- (270) Gibbie T, Hay M, Hutchison CW, Mijch A. Depression, social support and adherence to highly active antiretroviral therapy in people living with HIV/AIDS. *Sex Health* 2007 Dec;4(4):227-232.
- (271) Guaraldi G, Murri R, Orlando G, Orlandi E, Sterrantino G, Borderi M, et al. Morphologic alterations in HIV-infected people with lipodystrophy are associated with good adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2003 Mar-Apr;4(2):99-106.
- (272) Harvey KM, Carrington D, Duncan J, Figueroa JP, Hirschorn L, Manning D, et al. Evaluation of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in Adults in Jamaica. *West Indian Med J* 2008 JUN;57(3):293-297.
- (273) Herraiz F, Villamarín F, Chamarro A. Correlatos psicosociales de la adhesión al tratamiento antirretroviral en el Centro Penitenciariode hombres de Barcelona. *Rev esp sanid penit* 2008;10(3):80-89.
- (274) Hicks PL, Mulvey KP, Chander G, Fleishman JA, Josephs JS, Korthuis PT, et al. The impact of illicit drug use and substance abuse treatment on adherence to HAART. *AIDS Care* 2007 Oct;19(9):1134-1140.
- (275) Hosseinipour MC, Neuhann F, Kanyama C, Nkhalamba T, Phiri S, Weigel R, et al. Safety and efficacy of D4T/3TC/NVP among HIV positive adults in Lilongwe, Malawi. *eJournal of International AIDS Conference* 2004 July 11-16.
- (276) Idigbe EO, Adewole TA, Eisen G, Kanki P, Odunukwe NN, Onwujekwe DI, et al. Management of HIV-1 infection with a combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine: a preliminary report on the Nigerian antiretroviral program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Sep 1;40(1):65-69.

- (277) Iliyasu Z, Kabir M, Abubakar IS, et al. Compliance to antiretroviral therapy among AIDS patients in Aminu Kano Teaching Hospital, Kano, Nigeria. *Niger J Med* 2005;14:290-294.
- (278) Kalanzi, Dorothy Julliet Nansikombi Texas Woman's U., US. Adherence behavior and the impact of HAART on quality of life of Ugandan adults; 2008.
- (279) Kerr T, Palepu A, Barnes G, Walsh J, Hogg R, Montaner J, et al. Psychosocial determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among injection drug users in Vancouver. *Antivir Ther* 2004 Jun;9(3):407-414.
- (280) Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R, et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2004 Mar 5;18(4):683-688.
- (281) Ladero Martín L, Orejudo Hernández S, Carrobes Isabel J, Malo Aznar C. Consumo de drogas y adherencia a la terapia antirretroviral de pacientes en programa de mantenimiento con metadona. *Adicciones* 2005;17(3):203-214.
- (282) Lattuada E, Lanzafame M, Gottardi M, Corsini F, Concia E, Vento S. Initial hospitalization and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008 Mar 15;46(6):957-958.
- (283) Lee SS, Ma K, Chu EKY, Wong KH. The phenomenon of missing doses in a cohort of HIV patients with good adherence to highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2007 MAR;18(3):167-170.
- (284) Lima VD, Harrigan R, Murray M, Moore DM, Wood E, Hogg RS, et al. Differential impact of adherence on long-term treatment response among naive HIV-infected individuals. *AIDS* 2008 Nov 12;22(17):2371-2380.
- (285) Marco A, Gallego C, Lonca M, Pérez-Amigó P, Monfort A, Gramunt J, et al. Estudio multicéntrico penitenciario sobre adherencia a corto plazo de una pauta antirretroviral con Nelfinavir y/o Saquinavir. *Rev esp sanid penit* 2002;4(1):4-9.
- (286) Martin J, Escobar I, Rubio R, Sabugal G, Cascon J, Pulido F. Study of the validity of a questionnaire to assess the adherence to therapy in patients infected by HIV. *HIV Clin Trials* 2001 Jan-Feb;2(1):31-37.
- (287) Mohammed H, Kieltyka L, Richardson-Alston G, Magnus M, Fawal H, Vermund SH, et al. Adherence to HAART among HIV-infected persons in rural Louisiana. *AIDS Patient Care STDS* 2004 May;18(5):289-296.

- (288) Moralejo L, Ines S, Marcos M, Fuertes A, Luna G. Factors influencing adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. *Curr HIV Res* 2006 Apr;4(2):221-227.
- (289) Nieuwkerk PT, Sprangers MA, Burger DM, Hoetelmans RM, Hugten PW, Danner SA, et al. Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med* 2001 Sep 10;161(16):1962-1968.
- (290) Owen-Smith A, Diclemente R, Wingood G. Complementary and alternative medicine use decreases adherence to HAART in HIV-positive women. *AIDS Care* 2007 May;19(5):589-593.
- (291) Parruti G, Manzoli L, Toro PM, D'Amico G, Rotolo S, Graziani V, et al. Long-term adherence to first-line highly active antiretroviral therapy in a hospital-based cohort: predictors and impact on virologic response and relapse. *AIDS Patient Care STDS* 2006 Jan;20(1):48-56.
- (292) Peretti-Watel P, Spire B, Pierret J, Lert F, Obadia Y, VESPA Group. Management of HIV-related stigma and adherence to HAART: evidence from a large representative sample of outpatients attending French hospitals (ANRS-EN12-VESPA 2003). *AIDS Care* 2006 Apr;18(3):254-261.
- (293) Pradier C, Carrieri P, Bentz L, Spire B, Dellamonica P, Moreau J, et al. Impact of short-term adherence on virological and immunological success of HAART: a case study among French HIV-infected IDUs. *Int J STD AIDS* 2001 May;12(5):324-328.
- (294) Quiros-Roldan E, Torti C, Lapadula G, Ladisa N, Micheli V, Patroni A, et al. Adherence and plasma drug concentrations are predictors of confirmed virologic response after 24-week salvage highly active antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2007 Feb;21(2):92-99.
- (295) Ramadhani HO, Thielman N, Landman K, Ndosi E, Shao H, Morpeth S, et al. Predictors of mal adherence among patients receiving fixed dose combination Stavudine/ Lamivudine/ Nevirapine in Northern Tanzania. 2006 February 5-8, Denver, Colo.
- (296) Roca B, Lloria N. Adherence and viral load response to HAART. *AIDS* 2000 OCT;14:P109.

- (297) Roca B, Lapuebia C, Edo MT, Ballester R. Causes of non-adherence to HAART. *AIDS* 2000 OCT;14:P127.
- (298) Rodríguez Torné G, Iranzu Aperte M, Berrocal Javato M, Gómez-Serranillo Reus M. Adherencia al tratamiento antirretroviral: Repercusión del número de tomas diarias. *Revista de la O F I L* 2007;17(3):15-20.
- (299) Royal SW, Kidder DP, Patrabansh S, Wolitski RJ, Holtgrave DR, Aidala A, et al. Factors associated with adherence to highly active antiretroviral therapy in homeless or unstably housed adults living with HIV. *AIDS Care* 2009 Apr;21(4):448-455.
- (300) Shaahu VN, Lawoyin TO, Sangowawa AO. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAAT) at a Federal Medical Centre. *Afr J Med Med Sci* 2008 Mar;37(1):29-36.
- (301) Sledjeski EM, Delahanty DL, Bogart LM. Incidence and impact of posttraumatic stress disorder and comorbid depression on adherence to HAART and CD4+ counts in people living with HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2005 Nov;19(11):728-736.
- (302) Trotta MP, Ammassari A, Cozzi-Lepri A, Zaccarelli M, Castelli F, Narciso P, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy is better in patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens than in those receiving protease inhibitor-containing regimens. *AIDS* 2003 May 2;17(7):1099-1102.
- (303) Tuldrà A, Ferrer MJ, Fumaz C, Bayés R, Paredes R, Burger DM, et al. Monitoring adherence to HIV therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:1376-1377.
- (304) van Oosterhout JJ, Bodasing N, Kumwenda JJ, Nyirenda C, Mallewa J, Cleary PR, et al. Evaluation of antiretroviral therapy results in a resource-poor setting in Blantyre, Malawi. *Trop Med Int Health* 2005 May;10(5):464-470.
- (305) Vriesendorp R, Cohen A, Kristanto P, Vrijens B, Rakesh P, Anand B, et al. Adherence to HAART therapy measured by electronic monitoring in newly diagnosed HIV patients in Botswana. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 DEC;63(12):1115-1121.
- (306) Weiss L, French T, Finkelstein R, Waters M, Mukherjee R, Agins B. HIV-related knowledge and adherence to HAART. *AIDS Care* 2003 Oct;15(5):673-679.
- (307) Williams M, Clarke T, Williams P, Barton EN. The mean levels of adherence and factors contributing to non-adherence in patients on highly active antiretroviral therapy. *West Indian Med J* 2007 Jun;56(3):270-274.

- (308) Wood E, Montaner JS, Yip B, Tyndall MW, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, et al. Adherence and plasma HIV RNA responses to highly active antiretroviral therapy among HIV-1 infected injection drug users. *CMAJ* 2003 Sep 30;169(7):656-661.
- (309) Zorrilla CD, Santiago LE, Knubson D, Liberatore K, Estronza G, Colon O, et al. Greater adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) between pregnant versus non-pregnant women living with HIV. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003 Dec;49(8):1187-1192.
- (310) Blacher RJ, Muiruri P, Njobvu L, Mutsotso W, Potter D, Ong'ech J, et al. How late is too late? Timeliness to scheduled visits as an antiretroviral therapy adherence measure in Nairobi, Kenya and Lusaka, Zambia. *AIDS Care* 2010 Nov;22(11):1323-1331.
- (311) Carrieri MP, Raffi F, Lewden C, Sobel A, Michelet C, Cailleton V, et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immunovirological response: a 3-year follow-up study. *Antivir Ther* 2003 Dec;8(6):585-594.
- (312) Duggan JM, Locher A, Fink B, Okonta C, Chakraborty J. Adherence to antiretroviral therapy: a survey of factors associated with medication usage. *AIDS Care* 2009 Sep;21(9):1141-1147.
- (313) Etard JF, Laniece I, Fall MB, Cilote V, Blazejewski L, Diop K, et al. A 84-month follow up of adherence to HAART in a cohort of adult Senegalese patients. *Trop Med Int Health* 2007 Oct;12(10):1191-1198.
- (314) Godin G, Cote J, Naccache H, Lambert LD, Trottier S. Prediction of adherence to antiretroviral therapy: a one-year longitudinal study. *AIDS Care* 2005 May;17(4):493-504.
- (315) Johnson MO, Charlebois E, Morin SF, Catz SL, Goldstein RB, Remien RH, et al. Perceived adverse effects of antiretroviral therapy. *J Pain Symptom Manage* 2005 Feb;29(2):193-205.
- (316) Lazo M, Gange SJ, Wilson TE, Anastos K, Ostrow DG, Witt MD, et al. Patterns and predictors of changes in adherence to highly active antiretroviral therapy: longitudinal study of men and women. *Clin Infect Dis* 2007 Nov 15;45(10):1377-1385.

-
- (317) Nakimuli-Mpungu E, Mutamba B, Othengo M, Seggame M. Psychological distress and adherence to highly active anti-retroviral therapy (HAART) in Uganda: A pilot study. *African Health Sciences* 2009;9(1):S2-S7.
- (318) Olowookere SA, Fatiregun AA, Akinyemi JO, Bamgboye AE, Osagbemi GK. Prevalence and determinants of nonadherence to highly active antiretroviral therapy among people living with HIV/AIDS in Ibadan, Nigeria. *J Infect Dev Ctries* 2008 Oct 1;2(5):369-372.
- (319) Palepu A, Tyndall MW, Chan K, Wood E, Montaner JS, Hogg RS. Initiating highly active antiretroviral therapy and continuity of HIV care: the impact of incarceration and prison release on adherence and HIV treatment outcomes. *Antivir Ther* 2004 Oct;9(5):713-719.
- (320) Palmer TM, Peters JL, Sutton AJ, Moreno SG. Contour-enhanced funnel plots for meta-analysis. *The Stata Journal* 2008;8(2):242-254.

-ANEXOS-

-ANEXO A-**-Situaciones clínicas diagnósticas de sida incluidas en la categoría C (CDC, 1993)-**

ENFERMEDADES OPORTUNISTAS	
1	CANDIDIASIS TRAQUEAL, BRONQUIAL O PULMONAR
2	CANDIDIASIS ESOFÁGICA
3	CARCINOMA DE CÉRVIX INVASIVO (*)
4	COCCIDIOIDOMICOSIS DISEMINADA O EXTRAPULMONAR
5	CRIPTOCOCOSIS EXTRAPULMONAR
6	CRIPTOSPORIDIASIS CON DIARREA DE MÁS DE UN MES
7	INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS DE UN ÓRGANO DIFERENTE DEL HÍGADO, BAZO O GANGLIOS LINFÁTICOS DE UN PACIENTE DE MÁS DE UN MES DE EDAD
8	RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS
9	ENCELOPATIA POR VIH
10	INFECCIÓN POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE QUE CAUSE UNA ÚLCERA MUCOCUTÁNEA DE MÁS DE UN MES DE EVOLUCIÓN O BRONQUITIS, NEUMONITIS O ESOFAGITIS DE CUALQUIER DURACIÓN, QUE AFECTEN A UN PACIENTE DE MÁS DE UN MES DE EDAD
11	HISTOPLASMOSIS DISEMINADA (EN UNA LOCALIZACIÓN DIFERENTE O ADEMÁS DE LOS PULMONES Y LOS GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES O HILIARES)
12	ISOSPORIDIASIS CRÓNICA (MÁS DE UN MES)
13	SARCOMA DE KAPOSIS
14	LINFOMA DE BURKITT O EQUIVALENTE
15	LINFOMA INMUNOBLÁSTICO O EQUIVALENTE
16	LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO
17	INFECCIÓN POR M. AVIUM-INTRACELULARE O M. KANSASII DISEMINADA O EXTRAPULMONAR
18	TUBERCULOSIS PULMONAR (*)
19	TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR O DISEMINADA
20	INFECCIÓN POR OTRAS MICROBACTERIAS, DISEMINADA O EXTRAPULMONAR
21	NEUMONÍA POR P. CARINII
22	NEUMONÍA RECURRENTE (*)
23	LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA
24	SEPSIS RECURRENTE POR ESPECIES DE SALMONELLA DIFERENTES DE S. TYPHY
25	TOXOPLASMOSIS CEREBRAL EN UN PACIENTE DE MÁS DE UN MES DE EDAD
26	SÍNDROME DE EMACIACIÓN (WASTING SÍNDROME)

*Categorías clínicas incorporadas a la nueva definición (1993) y aceptadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para Europa

-ANEXO B-

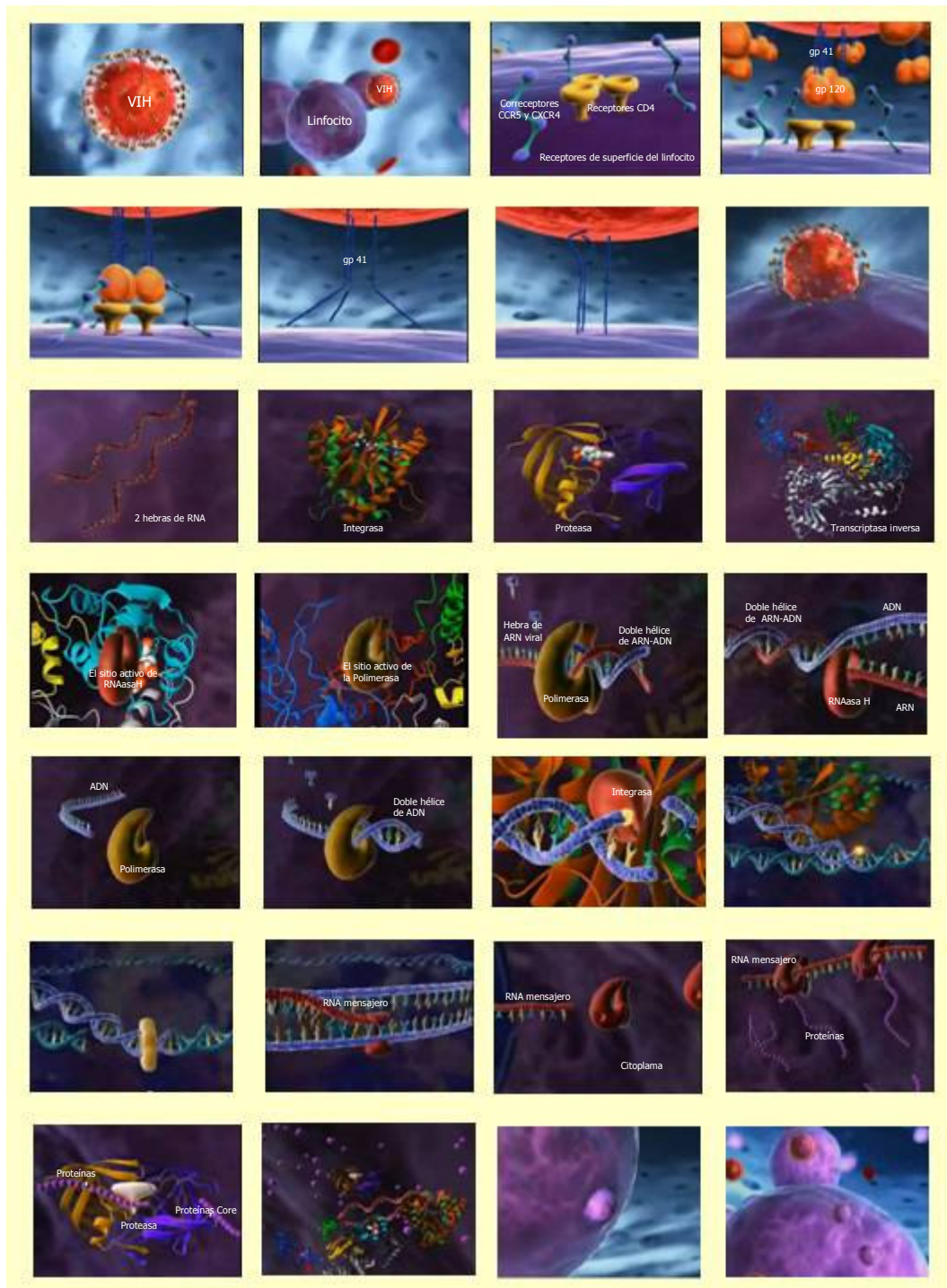
-Estadíos clínicos de VIH/sida para adultos y adolescentes. OMS (255)-

ESTADIO 1
Asintomático
Linfadenopatía generalizada persistente
ESTADIO 2
Pérdida moderada de peso inexplicable (<10% del peso corporal supuesto o medido)
Infecciones recurrentes del tracto respiratorio sinusitis, amigdalitis, otitis media y faringitis)
Herpes zóster
Queilitis angular
Úlceras orales recurrentes
Erupciones papulares pruriginosa
Dermatitis seborreica
Infecciones de uñas por hongos
ESTADIO 3
Pérdida de peso severa inexplicable (> 10% del peso corporal supuesto o medido)
Diarrea crónica inexplicable de más de un mes
Fiebre persistente inexplicable (por encima de 37.6 ° C intermitente o constante, durante más de un mes)
Candidiasis oral persistente
Leucoplasia oral vellosa
Tuberculosis pulmonar (actual)
Infecciones bacterianas severas (como neumonía, empiema, piomiositis, infección de la articulación o del hueso, meningitis o bacteriemia)
Estomatitis ulcerativa necrotizante aguda, gingivitis o periodontitis
Anemia inexplicable (<8 g/dl), neutropenia (<0,5 x 10 ⁹ /l.) o trombocitopenia crónica (<50 x 10 ⁹ /l)
ESTADIO 4
VIH síndrome de desgaste
Neumonía por pneumocystis
Neumonía bacteriana grave recurrente
Infección crónica por herpes simple (orolabial, genital o anorrectal de más de un mes de duración o visceral en cualquier sitio)
Candidiasis esofágica (o candidiasis de la tráquea, los bronquios o los pulmones)
Tuberculosis extrapulmonar
Sarcoma de Kaposi
Infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos)
Toxoplasmosis del sistema nervioso central
Encefalopatía po VIH
Criptococosis extrapulmonar, incluida la meningitis
Infección diseminada por micobacterias no tuberculosa
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Criptosporidiosis crónica (con diarrea)
Isosporiasis crónica
Micosis diseminada (histoplasmosis o coccidioidomicosis)
Bacteriemia por salmonella recurrente no tifoidea
Linfoma (cerebrales o de células B no Hodgkin) u otros tumores sólidos asociada al VIH
Carcinoma invasivo de cuello uterino

Leishmaniasis atípica diseminada
Nefropatía o miocardiopatía sintomática asociada al VIH

-ANEXO C-

- Imágenes del proceso replicativo del VIH (32)-



SERAD 1.1

Codigo paciente		Fecha evaluación		Evaluador:									
				ÚLTIMA SEMANA					ÚLTIMO MES				
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
HORA	MEDICACIÓN	Nº PASTILLAS		Nº de veces que no consume dicho toma	Σ total pastillas no consumidas por toma	Motivos de no consumo (ej: a3; b1)	Nº de veces que no se respetan condiciones de toma	Motivos de no respeto (ej: a3; f1)	Nº de veces que no consume dicho toma	Σ total pastillas no consumidas por toma	Motivos de no consumo (ej: 3a; 1f)	Nº de veces que no se respetan condiciones de toma	Motivos de no respeto (ej: a3; f1)
			☐										
			☐										
			☐										
	DESAYUNO												
			☐										
			☐										
			☐										
	COMIDA												
			☐										
			☐										
			☐										
			☐										
	CENA												
			☐										
			☐										
			☐										
			☐										
			☐										
			☐										
Tiempo de pasación:	TOTAL C		☐	TOTAL E	TOTAL F	A ₀ B ₀ C ₀ D ₀ E ₀ F ₀ G ₀ H ₀	TOTAL H	A _i B _i C _i D _i E _i F _i G _i H _i	TOTAL J	TOTAL K	A _i B _i C _i D _i E _i F _i G _i H _i	TOTAL M	A _i B _i C _i D _i E _i F _i G _i H _i
minutos			☐			I ₀ J ₀ K ₀ L ₀ M ₀ N ₀ O ₀		I _i J _i K _i L _i M _i N _i O _i			I _i J _i K _i L _i M _i N _i O _i		I _i J _i K _i L _i M _i N _i O _i

- a) No disponer de la medicación en el momento de la toma
- b) Simplemente olvido
- c) Intentar evitar efectos secundarios
- d) Quedarse dormido
- e) Estar haciendo otras cosas incompatibles con la toma de medicación.
- f) No querer que las personas con que estaba vean que toma medicación
- g) Cambios en la rutina diaria (día de fiesta, fin de semana, vacaciones,...)
- h) Estar enfermo
- i) Demasiadas pastillas para tomar
- j) Sentirse deprimido o desmotivado
- k) Quedarse sin pastillas
- l) No querer tomarse la medicación/pasar
- m) Por prescripción médica
- n) Comprensión incorrecta de las prescripciones del médico
- o) Otras

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

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

Motivos de não consumo:

**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/...?

-ANEXO E-

- Manual de codificación-

Manual de codificación:

Adherencia al TARGA

El objetivo de la tabla y de este manual de codificación es extraer, de los estudios primarios seleccionados, la información necesaria para llevar a cabo la revisión sistemática

La hoja de codificación consta de 43 ítems, agrupados en los siguientes 12 apartados:

0. Datos adicionales
1. Identificación del documento
2. Calidad
3. Diseño
4. Muestra
5. Medida de la adherencia
6. Proporción de adherentes
7. Variables sociodemográficas
8. Variables asociadas
9. Variables clínicas
10. Variables farmacológicas
11. Observaciones

INTRODUCCIÓN

El objetivo del metaanálisis que se va a llevar a cabo es estimar el porcentaje de personas adherentes a $\geq 90\%$ TARGA prescrito, así como determinar las variables asociadas a dicha adherencia.

Para incluir un estudio primario en la revisión sistemática el estudio tiene que cumplir los cuatro criterios de inclusión que se indican a continuación. Si alguno de los estudios seleccionados no cumple alguno de estos cuatro criterios, no codificar nada de él y reflejar en el artículo el motivo de exclusión.

- a. El estudio debe ser observacional y tener como objetivo evaluar la adherencia al TARGA
- b. El diseño del estudio debe ser transversal o de cohortes
- c. La muestra debe estar constituida por personas mayores de 18 años, VIH+ en tratamiento con TARGA
- d. El estudio debe proporcionar información que permita estimar el porcentaje de personas que afirman adherirse a un 90, 95 o 100% del TARGA prescrito

Para llevar a cabo la codificación de cada uno de los estudios primarios seleccionados se han elaborado dos instrumentos:

1. Este manual de codificación en el cual se detallan las pautas a seguir en la codificación de cada ítem.
2. Una tabla de codificación que contiene todos los ítems detallados en el manual de codificación.

PAUTAS PARA LA CODIFICACIÓN

- 1º. Asignar un código a cada codificador.
- 2º. Leer este manual de codificación
- 3º. Ordenar alfabéticamente los estudios primarios a partir del primer apellido del autor principal.
- 4º. Asignar a cada estudio primario un número, para su fácil identificación dentro de la muestra de estudios. Este número debe insertarse en el cuadro superior derecho de la tabla de codificación ("*Nº de estudio*"). Empezar por el nº 1 e ir enumerando consecutivamente.
- 5º. Insertar el código del codificador en el recuadro situado en el borde superior izquierdo de la tabla de codificación ("*Nº del codificador*").
- 6º. Leer detenidamente el estudio e ir completando simultáneamente la tabla de codificación siguiendo las explicaciones proporcionadas en este manual de codificación.
- 7º. Anotar **en color rojo** toda la información extraída del estudio primario que resulte dudosa.

0. DATOS ADICIONALES

A cada autor principal (o en su defecto algún coautor) del estudio seleccionado para formar parte de esta revisión sistemática se le escribirá pidiendo información adicional que nos permita extraer de ese estudio una muestra de hombres y mujeres.

0.1. SE HA PEDIDO MÁS DATOS

Marcar "Sí" si se ha escrito solicitando información adicional con el fin de crear una muestra de hombres y otra de mujeres. Marcar "No" en caso contrario e indicar el motivo (ej: no se encontró ninguna dirección, el estudio ya proporcionaba datos de adherencia separados de hombres y mujeres).

-SI NO SE HAN PEDIDO DATOS ADICIONALES PASAR AL ITEM 1.1-

0.2. BASE DE DATOS O TABLA DISPONIBLE

Si se dispone de la base de datos del estudio o tabla enviada por los autores con información adicional marcar la opción "Sí", en caso contrario elegir la opción "No".

1. IDENTIFICACIÓN DEL DOCUMENTO

1.1. AUTOR/ES

Empezando por el autor principal, anotar el apellido seguido de la letra inicial del nombre de todos los autores del estudio primario.

1.2. ALGÚN AUTOR HA PARTICIPADO EN OTRO ESTUDIO

Marcar con una X la opción "Sí" si, al menos, un autor del estudio aparece como autor en otro estudio, en caso contrario seleccionar la opción "No".

Si se elige la opción "Sí", subrayar en la lista de autores aquellos que han participado en otro estudio.

1.3. TÍTULO

Anotar el título del estudio primario y los datos de la fuente en la que se presentó dicho estudio primario (ej. revista, congreso, libro...).

1.4. AÑO

Si el estudio primario está publicado indicar el año de publicación. Si el estudio no está publicado indicar el año en el que fue presentado a un Congreso, leída la tesis, etc.

1.5. AÑO DE RECOGIA DE DATOS

Anotar los meses y años en el que se creó la muestra y se recogieron los datos.

1.6. FINANCIACIÓN

Si el estudio ha recibido financiación además de seleccionar el tipo de financiación que corresponda "*Pública*" o "*Privada*" especificar la entidad que ha proporcionado la financiación. Si el estudio no menciona nada relativo a la financiación seleccionar la opción "*Desconocida*".

1.7. CONTINENTE

Señalar el continente en el que se realizó el estudio: "*Antártida*", "*África*", "*América del Norte*", "*América del Sur*", "*América Central*" "*Asia*", "*Europa del Este*", "*Europa Occidental*" u "*Oceanía*".

1.8. PAÍS

País en el que se realizó el estudio

1.9. LOCALIDAD

Indicar la localidad de la unidad (ej: hospital, consulta, centro deshabitación) de donde se extrajo la muestra.

Si el estudio es multicéntrico y han participado unidades situadas en distintas localidades indicar la provincia en la que se inscriben estas unidades.

1.10.CENTRO

Señalar la institución donde se llevó a cabo el estudio: "*Centro de deshabituación*", "*Consulta*", "*Hospital*", "*Multicéntrico*", "*Prisión*", "*Otros*"

1.11.IDIOMA

Marcar con una X la opción que coincida con el idioma en el que ha sido escrito el estudio primario: "*Castellano*" "*Inglés*", "*Otros*". Si se elige esta última opción especificar el idioma (ej: portugués, francés, etc.).

1.12.FUENTE

Marcar con una X la opción que corresponda: "*Revista*", "*Capítulo de libro*", "*Tesis*", "*Trabajo presentado a Congreso*", "*Informe no publicado*", "*Otros*". Si se elige esta última opción especificar

2. CALIDAD

(Los 23 items que integran la evaluación de la calidad, así como las breves explicaciones que aparecen a continuación se han extraído de los 22 puntos señalados en la Declaración STROBE. Gaceta Sanitaria (2009), 23(2);158.e1-158.e28). [*Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología \(STROBE\): explicación y elaboración*](#)

2.1. RESUMEN

Si el resumen proporciona una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

En el resumen debe estar sintetizado los detalles clave del estudio, este debe incluir: la pregunta de investigación, el número de participantes, una breve descripción de los métodos y los resultados (se considera insuficiente indicar solamente que se halló significación estadística) y una conclusión.

INTRODUCCIÓN

2.2. CONTEXTO

Si se presenta las razones y el fundamento científico puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0".

La información de los antecedentes debe centrarse en estudios recientes y en todas las revisiones sistemáticas de estudios pertinentes.

2.3. OBJETIVOS

Si se presenta los objetivos puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0".

Los objetivos son los propósitos detallados del estudio. Los objetivos bien elaborados especifican la población, las exposiciones y los efectos, así como los parámetros que serán estimados. Pueden formularse como hipótesis o como preguntas que el estudio pretende abordar.

MÉTODOS

2.4. DISEÑO DEL ESTUDIO

Si se proporciona los elementos claves del diseño puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

2.5. CONTEXTO

Si se describe el marco, los lugares y las fechas relevantes incluyendo los periodos y lugares de reclutamiento (ej. consulta externa, hospital), de exposición, seguimiento y recogida de datos puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

2.6. PARTICIPANTES

Si se proporcionan los criterios de elegibilidad, las fuentes y los métodos de selección de los participantes puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

Los criterios de elegibilidad se pueden presentar como criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de elegibilidad típicos se relacionan con la edad, el sexo, el diagnóstico y las condiciones de comorbilidad.

Se deben indicar todos los criterios de elegibilidad y describir el grupo del cual se seleccionó la población de estudio (ej; la población general de una región o país) así como el método de reclutamiento (ej; referencia o autoselección mediante anuncios)

2.7. VARIABLES

Si se define claramente todas las variables de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

2.8. FUENTES DE DATOS/MEDIDAS

Si para cada variable de interés se indica las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida) puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

2.9. SESGOS

Si se especifican todas las medidas adoptadas para afrontar posibles fuentes de sesgo puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

Un sesgo es el resultado de un defecto en la obtención de la información o en la selección de los sujetos.

2.10. TAMAÑO MUESTRAL

Si se especifica cómo se determinó el tamaño muestral puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

2.11. VARIABLES CUANTITATIVAS

Si se explica cómo se trataron las variables cuantitativas puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

Si una variable cuantitativa se ha agrupado se debe indicar por qué y cómo se han agrupado los datos cuantitativos, incluyendo el número de categorías, el punto de corte, y la media o mediana de la categoría

2.12. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Si se especifican todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión, para analizar subgrupos e interacciones, los datos ausentes y los perdidos en el seguimiento puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

En general no hay un único análisis estadístico correcto, sino que más bien existen varias posibilidades que pueden atender a la misma cuestión haciendo diferentes suposiciones.

Se debe describir los métodos estadísticos con suficiente detalle para permitir al lector con conocimientos y acceso a los datos originales verificar los resultados comunicados. Así mismo, se debe indicar el software estadístico utilizado.

RESULTADOS

2.13. PARTICIPANTES

Si se indica el número de participantes en cada fase del estudio (ej, nº de participantes elegibles, analizados para ser incluidos, confirmados elegibles, incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo, y los analizados) y las causas de la pérdida de participantes en cada fase puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

Se debe explicar las razones por las que la mayoría de la gente no participó en el estudio, o de por qué fueron excluidos del análisis estadístico.

2.14. DATOS DESCRIPTIVOS

Si se describe las características de los participantes en el estudio (ej, demográficas, clínicas o sociales) puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

Las variables continuas deben estar resumidas mediante la media y desviación típica, o si los datos tienen una distribución asimétrica la mediana y el rango en percentiles.

Las variables nominales deben estar presentadas en cantidades y proporciones para cada categoría.

En estudios de cohortes es necesario especificar el número de casos perdidos

2.15. DATOS DE LAS VARIABLES DE RESULTADOS

Si se indica el número de eventos resultado o bien medidas de resumen puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

2.16. RESULTADOS PRINCIPALES

Si se proporcionan estimaciones no ajustadas, y si procede ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (ej, intervalo de confianza al 95%) puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

2.17. OTROS ANÁLISIS

Si se describen otros análisis efectuados (ej; de subgrupos, interacciones o sensibilidad) puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

DISCUSIÓN

2.18. RESULTADO CLAVE

Si se resumen los resultados principales según los objetivos del estudio puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

2.19. LIMITACIONES

Si se discuten las limitaciones del estudio puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

2.20. INTERPRETACIÓN

Si se proporciona una integración global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

2.21. GENERALIDADES

Si se discute la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa) puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

La generalidad, validez externa o aplicabilidad se refiere al grado en que los resultados de un estudio se pueden aplicar a otras circunstancias.

OTRA INFORMACIÓN

2.22. FINANCIACIÓN

Si se especifica la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio, y si procede, del estudio previo en el que se basa el artículo puntuar "1", si se proporciona de forma insuficiente puntuar "0.5" y si no se ofrece ninguna información puntuar "0"

2.23. PUNTUACIÓN GLOBAL

Sumar la puntuación obtenida en los 22 ítems que integran el epígrafe "Calidad" y anotar ese valor

2.24.CALIDAD

A partir de la calificación global asignada al estudio marcar la opción que corresponda "*Baja (de 0-6 puntos)*", "*Media (7-12 puntos)*", "*Alta (13-17 puntos)*" y "*Excelente (13-17 puntos)*"

3.DISEÑO

3.1. TIPO DE DISEÑO

Marcar la opción "*Transversal*" si el estudio recoge los datos en un único momento (es sinónimo de transversal estudio de prevalencia). Por el contrario si el estudio sigue a los pacientes durante un periodo de tiempo marcar la opción "*Cohortes*" (son sinónimos de estudio de cohortes: estudios longitudinales y estudios de seguimiento)

3.2. DURACIÓN DEL ESTUDIO

Anotar el tiempo, en semanas, que ha durado el estudio

4.MUESTRA

4.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Anotar el tamaño de la muestra en los diferentes momentos ("*Al inicio*", "*Semana*"..."*Seguimiento*"). Expresar la semana en la que se contabilizo la muestra.

El seguimiento (follow-up) es el periodo que transcurre una vez finalizada una intervención.

4.2. NÚMERO DE MUESTRAS EXTRAIDAS DEL ESTUDIO

Marcar la opción que corresponda al número de muestras extraídas del estudio "*1*", "*2*" o "*3*"

El estudio puede aportar más de una muestra si se pueden extraer datos separados del número de pacientes adherentes en función de alguna característica (ej: hombres y mujeres).

4.3. MÉTODO DE RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA

Seleccionar la opción que corresponda "*Contacto Clínico*", "*Centro de deshabitación*", "*Prisión*", "*Otras*". Si se elige esta última opción especificar

4.4. TIPO DE POBLACIÓN

Seleccionar la opción que corresponda "*Pacientes consulta*", "*Pacientes hospitalizado*", "*UDVI*", "*Presos*", "*Sin techo*", "*Otras*". Si se elige esta última opción especificar

5. MEDIDA DE LA ADHERENCIA

5.1. SE CONSIDERA ADHERENCIA

Marcar el punto de corte establecido en el estudio para considerar a sus pacientes adherentes al TARGA: "*100%*" "*≥95%*" ó "*≥90%*".

Si el estudio ha empleado varios puntos de cortes para evaluar la adherencia (ej: 95% y 90%) elegir y registrar los datos del punto de corte más bajos a partir de $\geq 90\%$

Si el estudio establece un punto de corte $< 90\%$ desechar el estudio.

Si el estudio no establece punto de corte pero la estrategia que emplea para evaluar la adherencia considera adherentes a aquellos pacientes que no han perdido ninguna toma en un determinado periodo de tiempo (ej, los tres últimos días) marcar la opción 100%%.

5.2. NÚMERO DE ESTRATEGIAS CON LAS QUE SE EVALUÓ LA ADHERENCIA

Elegir el número de estrategias empleadas en el estudio para evaluar la adherencia: "*1*", "*2*", "*3*" ó "*4*"

5.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA EVALUAR LA ADHERENCIA

Señalar las estrategias empleadas en el estudio primario para evaluar la adherencia: "Autoinforme", "Registro de dispensación de medicamentos", "Recuento de medicación sobrante", "Dispositivos electrónicos", "Concentración plasmática del fármaco" y "Carga viral".

La opción "Autoinforme" incluye: la entrevista estructurada, el empleo de cuestionarios o un conjunto de preguntas estandarizadas.

6. PROPORCIÓN DE ADHERENTES

Anotar el número de personas adherentes (k), el tamaño de la muestra (N) y la semana en la que se llevó a cabo dicha estimación ("Al inicio", "Semana"..., "Al final", "Seguimiento").

Si la adherencia ha sido medida con varias estrategias y el estudio aporta una estimación conjunta anotar este valor pero, si por el contrario, el estudio no proporciona una estimación conjunta calcular, el porcentaje medio de la adherencia con todas las estrategias empleadas, en un determinado periodo de tiempo:

$$adherencia_media_{Al_inicio} = \frac{\sum adherencia_1_{Al_inicio} + \dots + adherencia_n_{Al_inicio}}{n^\circ_estrategias_empleadas}$$

7. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

7.1. SEXO

Anotar el número y el porcentaje de hombres y mujeres al inicio del estudio.

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5)

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de hombres y mujeres pero no los porcentajes) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

7.2. EDAD

Anotar la media y desviación típica de la edad al inicio.

7.3. POBLACIÓN

Anotar el número y el porcentaje de personas procedentes de los distintas poblaciones: "*Rural*" (<10000 habitantes), "*Pequeña*" (10000-100000 habitantes), "*Media*" (100000- 1 millón de habitantes), "*Grande*" (>1 millón de habitantes).

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5).

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de pacientes procedentes de zona rural pero no los porcentajes) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

7.4. ETNIA

Anotar el número y el porcentaje de los individuos según su etnia "*Blanco*", "*Latino/Hispano*", "*Negro*".

Proporcionar los porcentajes con un único decimal, redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5)

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de caucasianos pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

7.5. NIVEL DE ESTUDIOS

Anotar el número y el porcentaje de individuos atendiendo a su nivel de estudios ("*Sin estudios/primario*" "*Medios o superiores*").

La opción estudios "*Primarios*" incluye: la educación básica, la enseñanza básica, enseñanza elemental, estudios básicos o estudios primarios). En la mayoría de los países constituye un estadio obligatorio que va de los 6-12 años de edad.

La opción estudios "*Medios*" incluye: la educación media, segunda enseñanza, enseñanza secundaria, enseñanza media, bachillerato o estudios medios. En

España abarca la Educación Secundaria Obligatoria (E.S.O) (12-16 años de edad) y el Bachillerato (hasta 18 años). En EEUU corresponde con el High School

La opción estudios "*Superiores*" incluye: los estudios de primer, segundo y tercer ciclo; así como los estudios de pregrado, postgrado, master y doctor.

Proporcionar los porcentajes con un único decimal, redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5)

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de pacientes con estudios medios pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**

7.6. SITUACIÓN LABORAL

Anotar el número y el porcentaje de los individuos según su situación laboral actual o en los últimos 6 meses: "*No trabaja*", "*En activo*".

Proporcionar los porcentajes con un único decimal, redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5)

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas que están en activo pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**

7.7. CON QUIÉN VIVE

Anotar el número y el porcentaje de los individuos según las siguientes opciones: "*Solo*", "*Acompañado*".

Dentro de la opción "*Acompañado*" se incluirán las personas que viven con su familia de origen (madre y/o padre y/o hermanos), con sus parejas y/o con sus hijos o con amigos

Dentro de la opción "*Solo*" se incluirán aquellos que viven solos o en la calle.

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5)

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas que viven acompañadas pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**

7.8. ESTADO CIVIL

Anotar el número y el porcentaje de los individuos según las siguientes opciones: "*Casado*", "*Cohabitación*", "*Separado/Divorciado*", "*Viudo*" y "*Soltero*".

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5)

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas casadas pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**

7.9. GRUPO

Anotar el número y el porcentaje de los individuos según las siguientes opciones: "*Heterosexual*", "*HSH*" (*hombre que mantiene relaciones sexuales con hombre*)" y "*UDVP*" (usuario de drogas por vía iparenteral).

Si el estudio asocia dos categorías y una de ellas es "*UDVP*" (ej: UDVI+heterosexual) clasificar como "*UDVP*"

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5)

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de heterosexuales pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**

8. VARIABLES ASOCIADAS

8.1. VÍA DE CONTAGIO

Anotar el nº y el porcentaje de pacientes que han adquirido la infección según las siguientes opciones: "*Sexual*" (dentro de esta opción incluir HSH y

heterosexual), "*Parenteral*" (dentro de esta opción incluir UDVP y transfusión de hemoderivados) y "*Ambas*".

Proporcionar los porcentajes con un único decimal, redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5).

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas que se contagiaron por vía sexual pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**

8.2. CONSUMO DE DROGAS

Anotar el nº y el porcentaje de pacientes que en el momento de efectuar el estudio, o los 6 meses anteriores, seguían consumiendo: "*Consumo de drogas*", "*Consumo elevado de alcohol*", "*En programa de mantenimiento con metadona*".

Si se emplea otro fármaco en el programa de deshabituación o de reducción de daños distinto de la metadona (ej, buprenorfina o levacetilmetadol (LAAM)) marcar la opción "*En programa de mantenimiento con metadona*".

Proporcionar los porcentajes con un único decimal, redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5).

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas en programa con metadona pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**

9. VARIABLES CLÍNICAS

9.1. AÑOS DIAGNOSTICO VIH

Anotar la media de los años con el diagnóstico de VIH

9.2. ESTADIOS (BASAL)

Anotar el nº y el porcentaje de pacientes que al inicio están en los siguientes estadios de la infección: "A", "B", "C", "sida" y "no sida". Si el estudio aporta más categorías que las 4 anteriormente indicadas reconvertir:

A1, A2 y A3 → A
B1, B2 y B3 → B
C1, C2 y C3 → C
sida → sida (A3+B3+C1+C2+C3)

Proporcionar los porcentajes con un único decimal, redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 → 65,4; 65,45→65,5; 65,46→65,5)

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas en estadio A pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**

9.3. MEDIA CARGA VIRAL (BASAL)

Anotar la media de la carga viral basal.

Si el estudio proporciona el valor en log transformar ese valor (si x es el logaritmo en base 10 de y, entonces $y = 10^x$).

9.4. CARGA VIRAL (BASAL)

Anotar el nº y el porcentaje de pacientes que al inicio tienen una carga viral " ≥ 200 copias/ml" y "<200 copias/ml".

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 → 65,4; 65,45→65,5; 65,46→65,5).

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas con carga viral <200 copias/ml pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

9.5. MEDIA CARGA VIRAL (FINAL)

Anotar la carga viral media registrada al finalizar el estudio.

9.6. CARGA VIRAL (FINAL)

Anotar el nº y el porcentaje de pacientes que al finalizar el estudio tienen una carga viral " ≥ 200 copias/ml" y " <200 copias/ml".

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5)

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas con carga viral <200 copias/ml pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

9.7. MEDIA CD4 (BASAL)

Anotar la media de CD4 basal

9.8. CD4 (BASAL)

Anotar el nº y el porcentaje de pacientes que al inicio tienen un recuento de linfocitos CD4: " ≥ 200 células/ml" y " <200 células/ml".

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5)

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas con CD4 <200 células/ml pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

9.9. MEDIA CD4 (FINAL)

Anotar el recuento basal medio de CD4

9.10.CD4 (FINAL)

Anotar el nº y el porcentaje de pacientes que al finalizar el estudio tienen un recuento de linfocitos CD4: " ≥ 200 células/ml" y "< 200 células/ml".

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 → 65,4; 65,45→65,5; 65,46→65,5)

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas con CD4 <200 células/ml pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

9.11.COMORBILIDAD FÍSICA

Especificar y anotar el nº y el porcentaje de pacientes que presentan comorbilidad física.

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 → 65,4; 65,45→65,5; 65,46→65,5).

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas con hepatitis C pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

9.12.COMORBILIDAD PSÍQUICA

Anotar el nº y el porcentaje de pacientes que presentan "*Depresión*", "*Ansiedad*", "*Otra*" (especificar tipo, por ejemplo, esquizofrenia) o "*Sin especificar*".

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 → 65,4; 65,45→65,5; 65,46→65,5).

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas con depresión pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

10. VARIABLES FARMACOLÓGICAS

10.1. NAIVE

Se denomina naive a aquéllos pacientes que no han tenido tratamiento antirretroviral previo.

Anotar el nº y el porcentaje de pacientes que son catalogados como "*Naive*".

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5).

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de pacientes naive pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

10.2. AÑOS EN TTO. ANTIRRETROVIRAL

Anotar la media del tiempo en tratamiento antirretroviral

10.3. CUÁNDO INICIÓ EL TRATAMIENTO CON TARGA

Indicar los periodos categorizados que se indican en el estudios primario (ej. <6 meses, 6-1 año, >1 año) especificar y anotar el nº y el porcentaje de pacientes que presentan comorbilidad física.

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5).

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de personas que inicio el tratamiento con TARGA hace menos de 6 meses pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

10.4. REACCIONES ADVERSAS

Anotar el nº y el porcentaje de pacientes que presentan reacciones adversas al final del estudio ("S").

Si el estudio es longitudinal y hay varios periodos en los que se contabilizó el número de pacientes que presentaron reacciones adversas, anotar los datos de la primera evaluación.

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5).

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de pacientes que presentaron reacciones adversas pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

10.5. PAUTA TERAPÉUTICA

Anotar el nº y el porcentaje de pacientes con pauta terapéutica una vez al día "(QD)" o dos veces al día "(BID)", tres "(TID)" o cuatro "(QID)".

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5).

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de pacientes con pauta terapéutica BID pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

10.6. HAART

Anotar el nº y el porcentaje de pacientes con pauta terapéutica "PI" (protease inhibidor), "NRTI" (nucleoside reverse transcriptase inhibitor), "NNRTI" (nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor).

Marcar la opción "PI" cuando se administre sólo o con otra combinación, "NNRTI" cuando se administre sólo o con NRTI, "NRTI only" cuando se administre sólo, PI and NNRT cuando se den las dos combinaciones.

Proporcionar los porcentajes con un único decimal redondeando siguiendo la siguiente estrategia: si el segundo decimal es <5 dejar el valor del primer

decimal, si el segundo decimal es ≥ 5 sumar 0,1 al porcentaje (ej: 65,43 $\rightarrow$ 65,4; 65,45 $\rightarrow$ 65,5; 65,46 $\rightarrow$ 65,5).

Si el estudio sólo proporciona uno de los valores (ej: el número de pacientes con PI pero no su porcentaje) anotar el valor que se extrae del estudio y estimar el que falta, pero escribiendo este valor ausente en **color rojo**.

11. OBSERVACIONES

Anotar todos aquellos aspectos que no hayan sido recogidos en la tabla de codificación (o que puedan resultar confusos) y que merezca la pena ser resaltados.

-ANEXO F-

- Tabla de registro-

Nº del codificador

Nº de estudio

0. DATOS ADICIONALES	0.1. SE HA PEDIDO MAS DATOS	SI	
		NO	

SI SE HAN PEDIDO DATOS ADICIONALES	0.2. BASE DE DATOS O TABLA DISPONIBLE	SI
		NO

1. IDENTIFICACIÓN DEL DOCUMENTO	1.1. AUTORES			
	1.2. ALGÚN AUTOR HA PARTICIPADO EN OTRO ESTUDIO	SI		
		NO		
	1.3. TÍTULO			
	1.4. AÑO			
	1.5. AÑO DE RECOGIDA DE DATOS			
	1.6. FINANCIACIÓN	Publica (especificar)		
		Privada (especificar)		
		Desconocida		
	1.7. CONTINENTE	Antártida		
		África		
		America del Norte		
America Central				
America del Sur				
Asia				
Europa del Este				
Europa Occidental				
Oceanía				
1.8. PAÍS				
1.9. LOCALIDAD				
1.10. CENTRO	Consulta			
	Centro deshabituación			
	Hospital			
	Multicéntrico			
	Prisión			
	Otros			
1.11. IDIOMA	Castellano			
	Inglés			
	Otros (especificar)			
1.12. FUENTE	Revista			
	Capítulo de libro			
	Tesis			
	Trabajo presentado en Congreso			
	Informe no publicado			
	Otra (especificar)			

2. CALIDAD	2.1. RESUMEN		1
			0.5
			0
	INTRODUCCIÓN	2.2. Contexto	1
			0.5
			0
		2.3. Objetivos	1
			0.5
			0
	MÉTODOS	2.4. Diseño	1
			0.5
			0
		2.5. Contexto	1
			0.5
			0
		2.6. Participantes	1
			0.5
			0
		2.7. Variables	1
			0.5
			0
		2.8. Fuentes	1
			0.5
			0
		2.9. Sesgo	1
			0.5
			0
		2.10. Tamaño muestral	1
			0.5
			0
		2.11. Variables cuantitativas	1
			0.5
			0
		2.12. Métodos estadísticos	1
			0.5
			0

	RESULTADOS	2.13. Participantes	1
			0.5
			0
		2.14. Datos descriptivos	1
			0.5
			0
		2.15. Resultados	1
			0.5
			0
		2.16. Resultados principales	1
			0.5
			0
		2.17. Otros análisis	1
			0.5
			0
	DISCUSIÓN	2.18. Resultado clave	1
			0.5
			0
		2.19. Limitaciones	1
			0.5
			0
2.20. Interpretación		1	
		0.5	
	0		
2.21. Generalización	1		
	0.5		
	0		
OTRA INFORMACIÓN	2.22. Financiación	1	
		0.5	
		0	
2.23. Puntuación global			

2. CALIDAD	BAJA (0-6 PUNTOS)
	MEDIA (7-12 PUNTOS)
	ALTA (13-17 PUNTOS)
	EXCELENTE (18-22 PUNTOS)

3. DISEÑO	3.1. TIPO DE DISEÑO	Transversal
		Cohortes
	3.2. DURACIÓN DEL ESTUDIO (SEMANAS)	

4. MUESTRA	4.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA (n)		Al inicio		
			Semana (especificar semana)		
			Semana (especificar semana)		
			Semana (especificar semana)		
			Al final (especificar semana)		
			Seguimiento (especificar semana)		
	4.2. Nº DE MUESTRAS EXTRAÍDAS DEL ESTUDIO		1		
			2		
			3		
	4.3. MÉTODO DE RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA		Contacto clínico		
			Centro de deshabitación		
			Prisión		
			Otras (especificar)		
	4.4. TIPO DE POBLACIÓN		Pacientes consulta		
Pacientes hospitalizados					
UDVI					
Presos					
Sin techo					
Otras (especificar)					

5. MEDIDA DE LA ADHERENCIA	5.1. SE CONSIDERA ADHERENCIA	100%		
		≥95%		
		≥90%		
	5.2. Nº DE ESTRATEGIAS CON LAS QUE SE EVALUÓ LA ADHERENCIA	1		
		2		
		3		
		4		
	5.3. ESTRATEGIA EMPLEADA PARA EVALUAR LA ADHERENCIA	Autoinforme		
		Registro de dispensación de medicamentos		
		Recuento de medicación sobrante		
Dispositivos electrónicos				
Concentración plasmática del fármaco				
Carga viral				

6. PROPORCIÓN DE ADHERENTES	$\frac{k}{N}$ k = nº de personas adherentes N = tamaño de la muestra	6.1. Al inicio	
		6.2. Semana (especificar semana)	
		6.3. Semana (especificar semana)	
		6.4. Semana (especificar semana)	
		6.5. Al final (especificar semana)	
		6.6. Seguimiento (especificar semana)	

			n	%
7. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	7.1. SEXO	Hombre		
		Mujeres		
	7.2. EDAD (MEDIA, SD)			
	7.3.. POBLACIÓN	Rural		
		Pequeña		
		Media		
		Grande		
	7.4. ETNIA	Blanco		
		Latino/Hispano		
		Negro		
	7.5. NIVEL EDUCATIVO	Sin estudios /primario		
		Medios o superiores		
	7.6. SITUACIÓN LABORAL	No trabaja		
		En activo		
	7.7. CON QUIÉN VIVE	Sólo		
		Acompañado		
	7.8. ESTADO CIVIL	Casado/		
		Cohabitando		
		Separado/divorciado		
		Viudo		
		Soltero		
	7.9. GRUPO	Heterosexual		
		HMH		
		UDVP		

			n	%
8. VARIABLES ASOCIADAS	8.1. VÍA DE CONTAGIO	Sexual		
		Parenteral		
		Ambas		
	8.2 CONSUMO DE DROGAS	Consumo de drogas		
		Consumo de alcohol		
		En programa metadona		

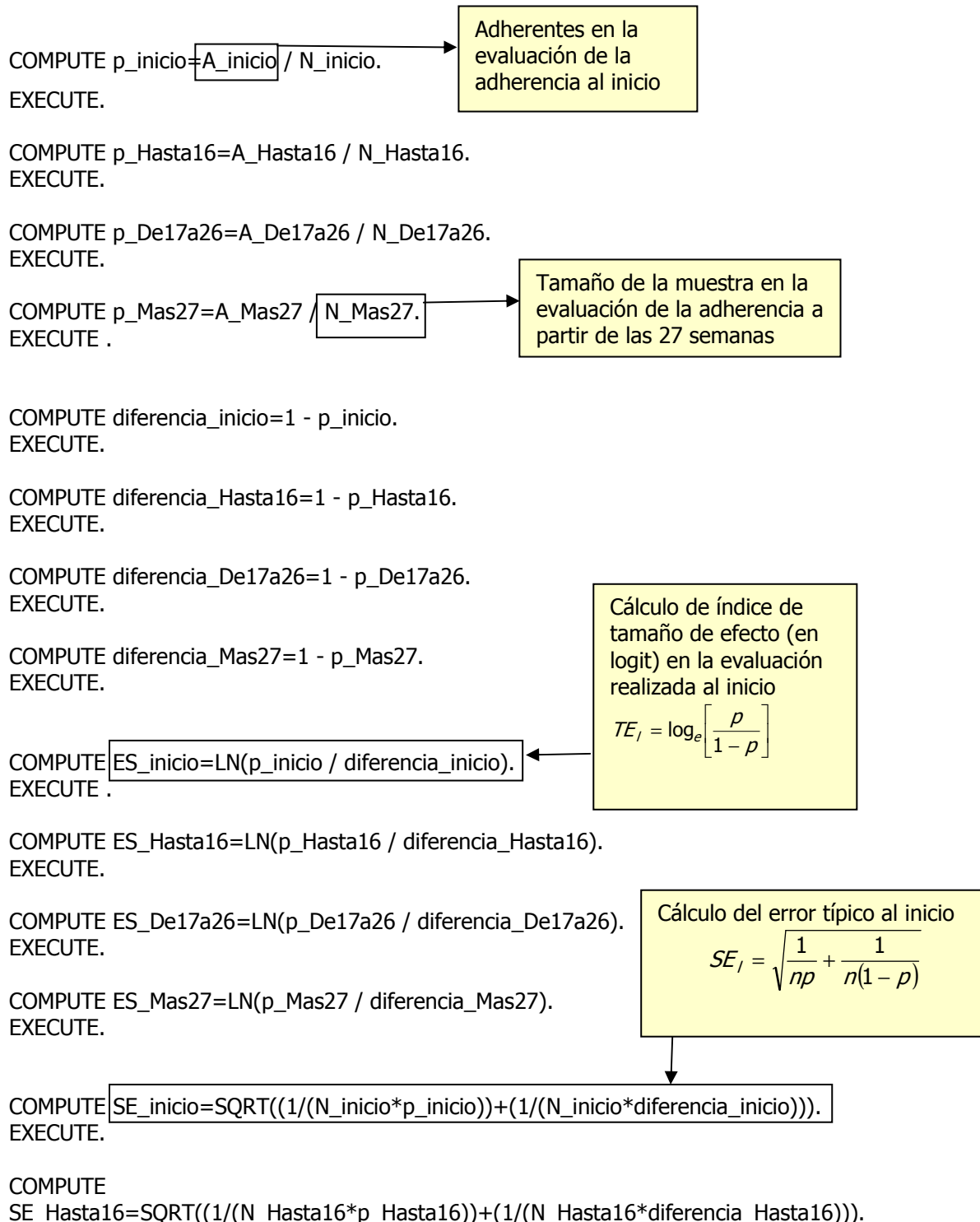
9. VARIABLES CLÍNICAS	9.1. MEDIA DE AÑOS DGTO. VIH			
	9.2. ESTADIOS (BASAL)	A		
		B		
		C		
		No sida sida		
	9.3. MEDIA CARGA VIRAL (BASAL)			
	9.4. CARGA VIRAL (BASAL)	≥ 200 copias/ml		
		< 200 copias/ml		
	9.5. MEDIA CARGA VIRAL (FINAL)			
	9.6. CARGA VIRAL (FINAL)	≥ 200 copias/ml		
		< 200 copias/ml		
	9.7. MEDIA CD4 (BASAL)			
	9.8. CD4 (BASAL)	≥ 200 células/ml		
		< 200 células/ml		
	9.9. MEDIA CD4 (FINAL)			
	9.10. CD4 (FINAL)	≥ 200 células/ml		
< 200 células/ml				
9.11. COMORBILIDAD FÍSICA	(Especificar)			
9.12. COMORBILIDAD PSÍQUICA	Depresión			
	Ansiedad			
	Otra (especificar tipo)			
	Sin especificar			

10. VARIABLES FARMACOLÓGICAS	10.1. NAIVE			
	10.2. MEDIA DE AÑOS TTO. ANTIRRETROVIRAL			
	10.3. CUÁNDO INICIÓ TRATAMIENTO (SEMANAS)			
	10.4. REACCIONES ADVERSAS		Si	
	10.5 PAUTA TERAPEUTICA	(QD)		
		(BID)		
		(TID)		
		(QID)		
10.6. HAART	PI (boosted or nonboosted)			
	NNRTI			
	NRTI only			
	PI and NNRTI			
	Otros			

OBSERVACIONES:

-ANEXO G-

-Sintaxis para el cálculo del índice de tamaño de efecto logit y proporción (ES), error típico (SE) e inversa de la varianza (w) y transformación-



EXECUTE.

COMPUTE

SE_De17a26=SQRT((1/(N_De17a26*p_De17a26))+(1/(N_De17a26*diferencia_De17a26))).

EXECUTE.

COMPUTE SE_Mas27=SQRT((1/(N_Mas27*p_Mas27))+(1/(N_Mas27*diferencia_Mas27))).

EXECUTE.

COMPUTE w_inicio=1 / (SE_inicio ** 2).

EXECUTE .

COMPUTE w_Hasta16=1 / (SE_Hasta16 ** 2).

EXECUTE.

Cálculo de la inversa de la
varianza ponderada entre
las 4-16 semanas

$$w_I = \frac{1}{SE_I^2}$$

COMPUTE w_de17a26=1 / (SE_De17a26 ** 2).

EXECUTE.

COMPUTE w_Mas27=1 / (SE_Mas27 ** 2).

EXECUTE.

COMPUTE wES_inicio=ES_inicio * w_inicio.

EXECUTE.

Producto de la inversa de la
varianza ponderada por el
índice de tamaño de efecto en
la evaluación de la adherencia
al inicio

Sumatorio necesario para la
estimación del índice de
tamaño de efecto combinado.

COMPUTE wES_Hasta16=ES_Hasta16 * w_Hasta16.

EXECUTE.

COMPUTE wES_De17a26=ES_De17a26 * w_De17a26.

EXECUTE.

COMPUTE wES_Mas27=ES_Mas27 * w_Mas27.

EXECUTE.

COMPUTE SE_inicio_inverso=1 / SE_inicio.

EXECUTE.

COMPUTE SE_Hasta16_inverso=1 / SE_Hasta16.

EXECUTE.

COMPUTE SE_De17a26_inverso=1 / SE_De17a26.

EXECUTE.

Cálculo de la inversa
del error típico
(precisión) entre la
17-26 semanas.
Necesario para crear
el funnel plot.

COMPUTE SE_Mas27_inverso=1 / SE_Mas27.

EXECUTE.

COMPUTE ES_inicio_proporción=((EXP(ES_inicio))/((EXP(ES_inicio))+1)).

EXECUTE.

COMPUTE ES_Hasta16_proporción=((EXP(ES_Hasta16))/((EXP(ES_Hasta16))+1)).

EXECUTE.

COMPUTE ES_De17a26_proporción=((EXP(ES_De17a26))/((EXP(ES_De17a26))+1)).

EXECUTE.

```
COMPUTE ES_Mas27_proporción=((EXP(ES_Mas27))/((EXP(ES_mas27))+1)).
EXECUTE.
```

Transformación a proporción del índice logit de tamaño de efecto a partir de la 27 semanas.

$$p = \frac{e^{TE_I}}{e^{TE_I} + 1}$$

```
COMPUTE SE_inicio_ecuación3=SQRT((p_inicio * diferencia_inicio) / N_inicio).
EXECUTE.
```

```
COMPUTE SE_Hasta16_ecuación3=SQRT((p_Hasta16 * diferencia_Hasta16) / N_Hasta16).
EXECUTE.
```

```
COMPUTE SE_De17a26_ecuación3=SQRT((p_De17a26 * diferencia_De17a26) / N_De17a26).
EXECUTE.
```

```
COMPUTE SE_Mas27_ecuación3=SQRT((p_Mas27 * diferencia_Mas27) / N_Mas27).
EXECUTE.
```

Cálculo del error típico de la proporción a partir de las 27 semanas

$$SE_I = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

```
COMPUTE w_inicio_ecuación3=1 / (SE_inicio_ecuación3 ** 2).
EXECUTE.
```

```
COMPUTE w_Hasta16_ecuación3=1 / (SE_Hasta16_ecuación3 ** 2).
EXECUTE.
```

```
COMPUTE w_De17a26_ecuación3=1 / (SE_De17a26_ecuación3 ** 2).
EXECUTE.
```

Cálculo de la inversa de la varianza de la proporción entre las 17-26 semanas

$$w_I = \frac{1}{SE_I^2}$$

```
COMPUTE w_Mas27_ecuación3=1 / (SE_Mas27_ecuación3 ** 2).
EXECUTE.
```


-ANEXO H-

- Producción científica derivada de los metaanálisis-

Los tres metanálisis que integrar esta tesis se llevaron a cabo dentro del proyecto "Salud y Género" financiado por el IFIMAV con 15000 euros. Los resultados, parciales y totales, que se han ido obteniendo se han presentado en:

1 Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en España. Un metaanálisis.

1.1. Día Internacional de Enfermería (Santander, 21 de marzo de 2010)

1.1.1 *Formato:* Ponencia

1.1.2 *Título de la ponencia:* Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en España.

1.1.3 *Ponente:* Ortego, C.

1.2. Revista Gaceta Sanitaria

1.2.1 *Formato:* Artículo en inglés

1.2.2 *Título del artículo:* Adherence to highly active antirretroviral therapy (HAART) in Spain: A meta-analysis. Gaceta Sanitaria, (2011). Pte publicación

1.2.3 *Autores:* Ortego, C.; Huedo-Medina, T.B.; Vejo, J. y Llorca, J.

2 Adherencia mundial al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Un metaanálisis

2.1 XIII Congreso Nacional sobre el Sida (Santiago de Compostela, 16-18 de junio de 2010)

2.1.1 *Formato:* Póster

2.1.1 *Título del póster:* Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Un metaanálisis.

2.1.2 *Autores:* Ortego, C.; Huedo-Medina, T.B.; Llorca, J.; Sevilla, L.; Santos, P.; Rodríguez, E.; San Pedro, E. y Vejo, J.

2.2 Revista AIDS & Behavior

1.2.4 *Formato:* Artículo en inglés

1.2.5 *Título del artículo:* Adherence to highly active antirretroviral therapy (HAART): A meta-analysis.

- 1.2.6 *Autores:* Ortego, C.; Huedo-Medina, T.B.; Llorca, J.; Sevilla, L.; Santos, P.; Rodríguez, E.; Warren, M. y Vejo, J.

3 Diferencias sexuales en la adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Un metaanálisis

- 3.1 XIV Congreso Nacional sobre el Sida (Zaragoza, 15-17 de junio de 2011)

3.1.1 *Formato:* Póster

3.1.2 *Título del póster:* Diferencias por sexo en adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Un metaanálisis.

3.1.3 *Autores:* Ortego, C.; Huedo-Medina T.B.; Llorca, J.; Santos, P.; Rodríguez, E.; Sevilla, L. y San Pedro, E.

- 3.2 Revista AIDS Care (**en proceso de revisión**)

3.2.1 *Formato:* Artículo en inglés

3.2.2 *Título del artículo:* Sexual differences in adherence to highly active antirretroviral therapy (HAART): A meta-analysis.

3.2.3 *Autores:* Ortego, C.; Huedo-Medina, T.B.; Santos, P.; Rodríguez, E.; Sevilla, L., Warren, M. y Llorca, J.

1.1.

-Ponencia presentada el Dia Internacional de Enfermeria. Santander. Mayo 2010-



DIA INTERNACIONAL DE ENFERMERIA

"Servir a la comunidad y garantizar la calidad:
las enfermeras en la vanguardia de los cuidados de las enfermedades crónicas."

Santander, 21 de mayo de 2010
(HOTEL SANTEMAR)

PROGRAMA:

09,15: Entrega de documentación
09,30: Acto de inauguración.

1ª MESA REDONDA:

Moderadora: M^a Ángeles Lavín Gutiérrez. Supervisora de Enfermería del Área Asistencial. Hospital Comarcal de Sierrallana.

10,00: **Ponencia:** "PROMOCION DE LA SALUD EN EL HOSPITAL SIERRALLANA."

Azucena Martín Ortiz, Supervisora de Enfermería del Área Asistencial H.C. Sierrallana.

10,15: **Ponencia:** ADHERENCIAAL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD EN ESPAÑA".

PONENTE: Carmen Ortego Maté. Profesora Titular de Ciencias Psicosociales de la E.U.E. "CASA SALUD VALDECILLA", de la U.C.

10,30: **Ponencia:** "... SOMOS ENFERMERIA COMUNITARIA".

PONENTE: Sandra Ortiz Sierra, Enfermera., Centro de Salud Tanos y Rosana Martínez Bolado, Coordinadora de Enfermería del Centro de Salud Tanos.

10,45: **Ponencia:** ACTIVIDADES PREVENTIVAS Y SEGUIMIENTO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS EN DISCAPACIDAD INTELECTUAL".

PONENTE: ANA MARTINEZ DIAZ, Enfermera del C.A.D. Sierrallana.

11,00: Debate

12,00: DESCANSO.

2ª MESA REDONDA:

Moderadora: Noelia Martín Ramos. Supervisora de Urgencias del H.C. de Laredo.

12,15: **Ponencia:** "PROGRAMA RETORNO: EXPERIENCIA DE CUATRO AÑOS"

PONENTE: Rosa González Casquero. Secretaria del Colegio de Enfermería de Cantabria.

12,30: **Ponencia:** "EL PAPEL DE LA ENFERMERIA EN LA PREVENCIÓN DEL CANCER COLORRECTAL".

PONENTE: Carlos Hernández Jiménez. Enfermero del Centro de Salud "Alfo Pas", de Ontaneda.

12,45: **Ponencia:** "ACTUACIÓN DE ENFERMERIA EN PACIENTES CON VENTILACION MECÁNICA NO INVASIVA".

PONENTE: Susana Pilar Balparda. Supervisora Planta Azul del Hospital Comarcal de Laredo.

13,00: **Ponencia:** "PLAN DE ATENCION AL PACIENTE CRONICO INESTABLE EN CANTABRIA".

PONENTE: Yolanda Saiz Beloqui. Enfermera de Medicina Interna del H.U. "M. de Valdecilla"

13,15: Debate.

14,00: Acto de Clausura.

ORGANIZAN: Colegio de Enfermería de Cantabria, H.U. "M. de Valdecilla", E.U.E. Casa Salud Valdecilla, GAP-1 Y GAP-2, 061, Hospital Sierrallana, y Hospital de Laredo.

INSCRIPCIONES: hasta el día 18-5-2010 en pab. Web. www.enfermeriacantabria.com ó en la Secretaría del Colegio telf. 942 319 720

1.2.

-Artículo publicado en Gaceta Sanitaria-

Gac Sanit. 2011;25(4):283-288

Original

Adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. A meta-analysisCarmen Ortego^{a,*}, Tania Bibiana Huedo-Medina^b, Javier Vejo^a, Francisco Javier Llorca^c^a Departamento de Enfermería, University of Cantabria, Spain^b Center for Health, Intervention, and Prevention (CHIP), University of Connecticut, USA^c Group of Epidemiology and Computational Biology, University of Cantabria, Spain; CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 April 2010

Accepted 5 October 2010

Available online 5 May 2011

Keywords:

HAART

AIDS/HIV

Adherence

Meta-analysis

Observational studies

ABSTRACT

Objectives: To estimate the percentage of adherence to highly-active antiretroviral therapy (HAART) in Spanish observational studies and to identify the variables associated with adherence.**Methods:** Seven electronic databases were used to locate the studies. Six inclusion criteria were established. Two coders codified the variables independently. Inter-coder reliability was calculated. Publication bias was analyzed through the Begg, Egger and Trim and Fill tests. Homogeneity was evaluated using the Q test and the I² index. A random effects model was assumed to estimate both the overall percentage of adherence and to explain heterogeneity.**Results:** This meta-analysis included 23 observational studies, yielding a total of 34 adherence estimates. The sample was composed of 9,921 HIV-positive individuals (72% men) older than 18 years under treatment with HAART. The percentage of patients adhering to an intake of >90% of the prescribed antiretroviral drugs was 55%. Wide heterogeneity was detected (I²=91.20; 95%CI: 88.75-93.13). Adherence was mainly measured using a single strategy (47.8%), the most widely used being self-report (48.7%). In the univariate analysis, the following factors were significant: infection stages A (β =0.68, p <0.001) and B (β =-0.56, p <0.01), viral loads >200 copies/ml (β =-0.41, p <0.05) and <200 (β =0.39, p <0.05), and university education (β =-0.66, p <0.05).**Conclusions:** The overall percentage of adherence was 55%, although this value may be an overestimate. Adherence was associated with infection stage A and with a viral load of <200 copies/ml.

© 2010 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en España. Un metaanálisis

RESUMEN

Objetivo: Calcular el porcentaje de adherencia al TARGA en estudios observacionales españoles, así como identificar las variables asociadas a ella.**Métodos:** Para localizar los estudios se emplearon siete bases bibliográficas. Se establecieron seis criterios de inclusión. Dos codificadores realizaron la codificación de forma independiente. Se calculó la fiabilidad intercodificadores. El sesgo de publicación se evaluó mediante los tests de Begg y de Egger, y trim & fill. La homogeneidad se estimó mediante la prueba Q y el índice I². Se asumió un modelo de efectos aleatorios tanto para la estimación del porcentaje global de adherencia como para explicar la heterogeneidad.**Resultados:** El metaanálisis incluyó 23 estudios observacionales que proporcionaron 34 estimaciones de la adherencia. La muestra está constituida por 9921 individuos VIH+ (72,2% hombres), mayores de 18 años y en tratamiento con TARGA. El porcentaje de pacientes con una adherencia al tratamiento de >90% de ingestión de los antirretrovirales prescritos fue del 55%. Se detectó una gran heterogeneidad (I²=91.20; IC95%: 88.75-93.13). La adherencia fue evaluada principalmente con una única estrategia (47,8%); el autoinforme fue la más empleada (48,7%). En el análisis univariante resultaron significativo los estadios A (β =0.68, p <0.001) y B (β =-0.56, p <0.01), la carga viral >200 copias/ml (β =-0.41, p <0.05) y <200 copias/ml (β =0.39, p <0.05), y el nivel de educación de estudios superiores (β =-0.66, p <0.05).**Conclusiones:** El porcentaje global de adherencia fue del 55%, pero este valor puede estar sobrestimado. La adherencia se asoció al estadio A de la infección y a una carga viral <200 copias/ml.

© 2010 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Introduction

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has improved the clinical status and prognosis of most patients infected with HIV,

decreasing their morbidity and mortality¹⁻³. Therefore, since 1997 and coinciding with the widespread use of HAART, opportunistic infections have markedly decreased and the quality of life of HIV-infected patients has improved⁴.Studies of the first HAART claimed that almost perfect adherence, classically greater than 95%^{5,6}, was required to obtain maximal effectiveness. Recent studies have suggested that therapeutic objectives can be attained at lower levels of compliance^{*} Corresponding author.

E-mail address: ortegoc@unican.es (C. Ortego).

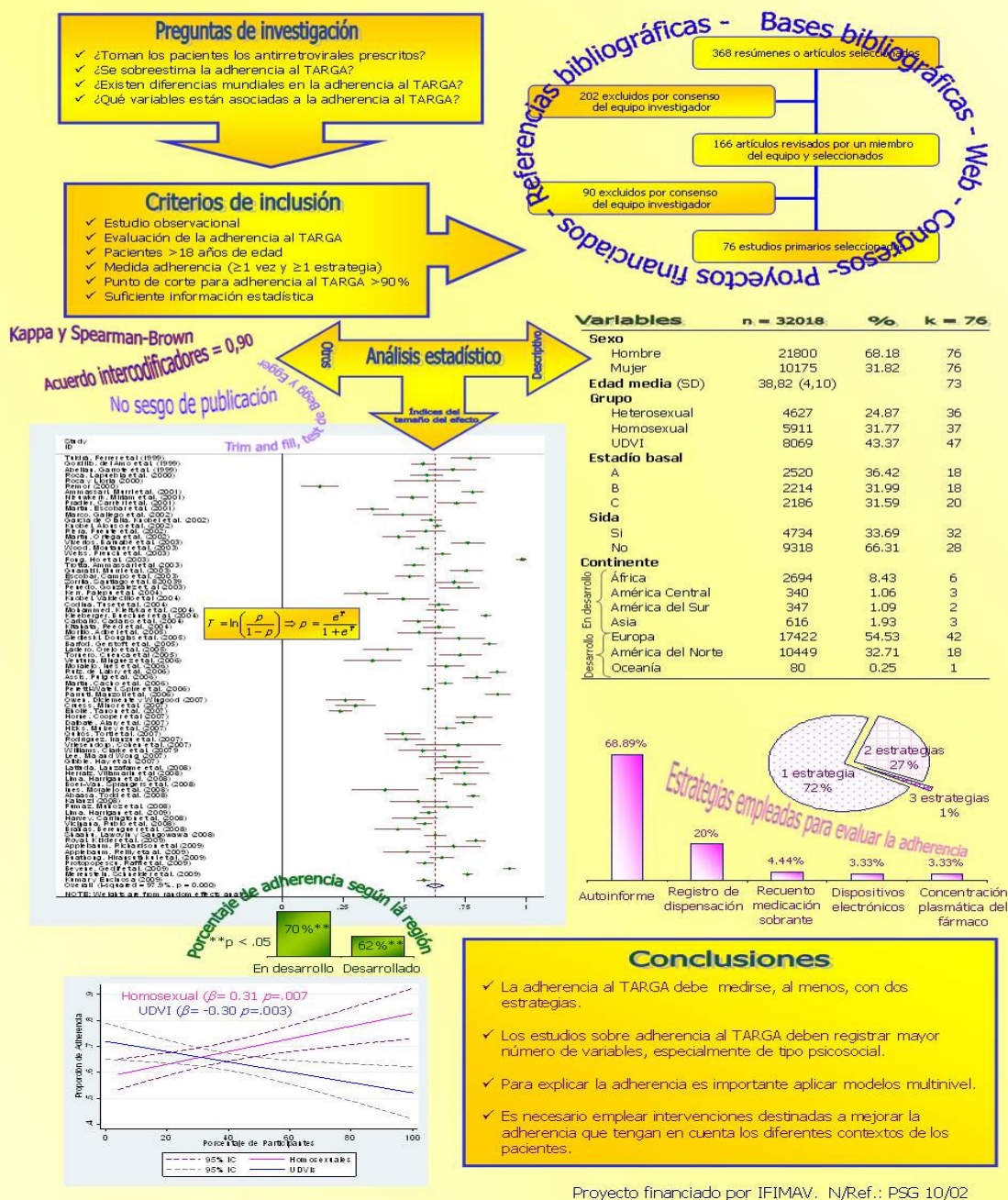
2.1.

-Poster (P6.02) presentado en XIII Congreso Nacional sobre el SIDA. Santiago de Compostela 16-18 Junio 2010 -

Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Un metaanálisis

C. Ortego^a, T.B. Huedo-Medina^b, J. Llorca^a, L. Sevilla^a, P. Santos^a, E. Rodríguez^a, E. San Pedro^d y J. Vejo^a

^aDepartamento de Enfermería. Universidad de Cantabria (España); ^bCenter for Health, Intervention, and Prevention (CHIP), University of Connecticut (USA); ^cGrupo de Epidemiología y Biología Computacional. Universidad de Cantabria (España) y CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) (España) y ^dConsulta de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España).



La mayoría aun fallecen de PDSIDA (25,8%), seguidos de muerte inesperada/cardiovascular y hepatopatía (22,5% cada uno). Entre los fallecidos por PDSIDA el 28,2% eran nuevos diagnósticos y el 48,7% seguían un mal seguimiento-tratamiento en consultas. Existe una asociación muy significativa ($p < 0,00005$) entre la causa de fallecimiento y tipología de paciente. La probabilidad de fallecer por PDSIDA estando en buen seguimiento-tratamiento en consultas es de 1'19 x 1000 Pacientes año de seguimiento.

Tratamiento

P6.02

Adherencia al TARGA: Un Metaanálisis.

M^a Carmen Ortego*, Tania B. Huedo-Medina**, Javier Llorca *** , Pilar Santos*, Lourdes Sevilla*, Elías Rodríguez*, Eusebia San Pedro**** y Javier Vejo*
 *Departamento de Enfermería. Universidad de Cantabria, Santander. España
 ** Center for Health, Intervention, and Prevention (CHIP), University of Connecticut, USA
 ***Grupo de Epidemiología y Biología Computacional. Universidad de Cantabria y CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España
 ****Consulta de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". Santander. España

Objetivo

Estimar el porcentaje global de adherencia al TARGA, así como las variables asociadas a dicha adherencia.

Método

Se realizaron diversas búsquedas en bases electrónicas, rastreo de libros de resúmenes de congresos y proyectos financiados sobre HIV/SIDA, consulta de referencias citadas en otros estudios, listas de autores y comunicación directa con los mismos. Los estudios cualificados: 1/ tenían como objetivo evaluar la adherencia, 2/ presentaban diseños transversal o de cohortes, 3/ se focalizaban en personas VIH+ mayores de 18 años, 4/ consideraban adherentes aquellos pacientes que toman >90 % del TARGA prescrito, 5/ medían la adherencia, al menos, con una estrategia y, 6/ contenían suficiente información para calcular el porcentaje de adherencia.

La calidad de los estudios se evaluó con la escala Strobe. La codificación la llevaron a cabo dos codificadores independientes, evaluándose, después, la fiabilidad intercodificadores y resolviendo los desacuerdos entre los mismos.

El sesgo de publicación se evaluó mediante el trim E_i fill, el test de Begg y el test de Egger. Finalmente, se evaluó la adherencia al TARGA de un total de 99 intervenciones (derivadas de 72 estudios que involucraron un total de 31058 participantes). El porcentaje medio ponderado de la adherencia y el efecto de otras características relacionadas con los estudios, las muestras y las propias intervenciones se analizaron bajo el modelo de efecto aleatorio y mixto, respectivamente.



Resultados

La proporción de pacientes adherentes, con respecto al total, fue de 0,66. No obstante estos valores pueden estar sobrestimados puesto que la adherencia se evaluó, mayoritariamente, con una única estrategia (76,5%), siendo el autoinforme (65,5%) la más utilizada. Dada la gran ausencia de homogeneidad ($I^2 = 95,65$; 95% CI: 95,12-96,13) fue necesario evaluar la adherencia en función de las variables moderadoras de los efectos. En el análisis de regresión múltiple, asumiendo un modelo de efectos aleatorios, las variables significativas resultaron ser: el continente, el centro, el vivir con familia, la vía de contagio sexual, estar en programa de metadona, carga viral basal mayor de 200 copias/ml y el recuento medio de CD4 basal.

Conclusión

El porcentaje de adherencia al TARGA es de 0,66, valor que puede estar sobrestimado teniendo en cuenta que la adherencia se evaluó, en la mayoría de los estudios, mediante el autorregistro, como única estrategia.

Tratamiento

P6.03

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) está asociada a un aumento del riesgo cardiovascular en niños infectados con VIH-1.

1 María Guzmán-Fulgencio; 1 Isabel Fernández de Castro; 1, 2 Daniela Micheloud; 3 Raquel Lorente; 4 Jose M^a Bellón; 1 Salvador Resino; 3, 5 M^a Ángeles Muñoz-Fernández

1 Laboratorio de Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. Madrid, España.

2 Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario "Gregorio Marañón," Madrid. Laboratorio de Inmuno-Biología Molecular, Hospital General Universitario "Gregorio Marañón," Madrid, España.

4 Unidad de Investigación; Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón. Madrid, España.

5 Unidad Asociada de Retrovirología Humana. HGUGM-CSIC. Madrid, España.

Objetivo

Evaluar la evolución del síndrome metabólico y de los marcadores de riesgo cardiovascular en los niños infectados por el VIH-1 en terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Método

Se realizó un estudio de seguimiento durante 48 meses en 19 niños en tratamiento antirretroviral de gran actividad (grupo TARGA) y 21 niños en TARGA de rescate que incluye lopinavir/ritonavir (LPV/r) (grupo LPV/r). Se utilizaron inmunoensayos multiplex para medir los marcadores en plasma.

Resultados

Los niños del grupo LPV/r estuvieron más expuestos a fármacos antirretrovirales que los



2.2.

- Artículo publicado en AIDS & Behavior-

AIDS Behav
DOI 10.1007/s10461-011-9942-x

ORIGINAL PAPER

**Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART):
A Meta-Analysis**

Carmen Ortego · Tania B. Huedo-Medina · Javier Llorca ·
Lourdes Sevilla · Pilar Santos · Elías Rodríguez ·
Michelle R. Warren · Javier Vejo

© Springer Science+Business Media, LLC 2011

Abstract This meta-analysis synthesizes eighty-four observational studies, conducted across twenty countries, to determine the mean proportion of people who reported $\geq 90\%$ adherence to prescribed highly active antiretroviral therapy (HAART) and to identify the factors associated with high levels of adherence. Eight electronic databases were searched to locate all relevant studies available by January 2010, which were then coded for sample characteristics and adherence levels. The average rate of reporting $\geq 90\%$ adherent HAART adherence is 62%. However, this proportion varies greatly across studies. In particular, a greater proportion of individuals maintaining $\geq 90\%$ adherence to HAART is more likely in studies with higher proportions of men who have sex with men (MSM) and lower proportions of injection drug users (IDU), with

participants in an earlier stage of infection, and in studies conducted in countries characterized by lower Human Development Index (HDI) scores.

Keywords HAART · Acquired immunodeficiency syndrome · HIV · Adherence · Meta-analysis · Human development

Resumen Este metaanálisis sintetiza ochenta y cuatro estudios observacionales, realizados en veinte países, para determinar la proporción media de personas que informan de la adherencia a la Terapia Antirretroviral Altamente Activa $\geq 90\%$ e identificar los factores relacionados con los niveles elevados de adherencia. Para localizar los estudios relevantes disponibles hasta enero de 2010 accedimos a ocho bases de datos electrónicas. Los estudios seleccionados se codificaron según las características de la muestra y los niveles de adherencia. Los resultados obtenidos indican que una media del 62% de las personas que tomaban Terapia Antirretroviral Altamente Activa eran adherentes en un $\geq 90\%$. Sin embargo, esta proporción varía enormemente entre los estudios. En particular, una mayor proporción de individuos que muestran una adherencia a la Terapia Antirretroviral Altamente Activa $\geq 90\%$ es más frecuente en estudios con altas proporciones de hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres y con menores proporciones de usuarios de drogas parenterales, con los participantes en un estadio más temprano de la infección y en estudios llevados a cabo en países caracterizados con puntuaciones más bajas en el índice de desarrollo humano.

Palabras clave Terapia Antirretroviral Altamente Activa · Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida · VIH · Adherencia · Metaanálisis · Índice de Desarrollo Humano

This work was presented at XIII AIDS National Conference. 16–18 June 2010. Santiago de Compostela (Spain).

C. Ortego (✉) · L. Sevilla · P. Santos · E. Rodríguez · J. Vejo
Nursing Department, University of Cantabria, Avda. Valdecilla
s/n, Santander, Spain
e-mail: ortegoc@unican.es

T. B. Huedo-Medina · M. R. Warren
Center for Health, Intervention, and Prevention (CHIP),
University of Connecticut, Storrs, CT, USA

J. Llorca
Group of Epidemiology and Computational Biology, University
of Cantabria, Cantabria, Spain

J. Llorca
CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona,
Spain

J. Llorca
IFIMAV, Santander, Spain

Published online: 06 April 2011

 Springer

3.1.

-Poster (P7.01) presentado en XIV Congreso Nacional sobre el SIDA. Zaragoza 15-17 Junio 2011-

Diferencias por sexo en la adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Un metaanálisis

C. Ortega^a, T.B. Huedo-Medina^b, J. Llorca^c, P. Santos^a, E. Rodríguez^a, L. Sevilla^a, y E. San Pedro^d

^a Departamento de Enfermería, Universidad de Cantabria (España) ^b Center for Health, Intervention, and Prevention (CHIP), University of Connecticut (USA) ^c Grupo de Epidemiología y Biología Computacional, Universidad de Cantabria (España) y CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) (España) ^d Consulta de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (España)

Objetivo :

Estimar si existen diferencias en el porcentaje de hombres y mujeres que afirman tomar $\geq 90\%$ del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) prescrito

Método :

Para seleccionar los estudios se emplearon: (a) 8 bases de datos electrónicas, (b) las páginas Web AIDS Society y Conferences on Retroviruses and Opportunistic Infections, y (c) la revisión de las referencias de los estudios identificados, así como, de otras publicaciones sobre adherencia a la TARGA.

Se establecieron 4 criterios de inclusión: (a) estudio observacional que midiera la adherencia a la TARGA, (b) diseño transversal o de cohortes, (c) muestra constituida por personas VIH +, mayores de 18 años y en tratamiento con TARGA, y (d) información estadística diferenciada entre hombres y/o mujeres adherentes a $\geq 90\%$ de la TARGA prescrita. Se midió la calidad de los estudios con la escala Strobe.

Los estudios se codificaron independientemente por dos miembros del grupo de investigación. El sesgo de publicación se analizó mediante el Trim & Fill, el test de Begg y el test de Egger.

La proporción de hombres y mujeres con una adherencia $\geq 90\%$ de la TARGA prescrita se estimó en cada estudio, constituyendo el tamaño del efecto (TE). Cada TE se ponderó por la inversa de su varianza. La homogeneidad se evaluó mediante el test Q y el índice I^2 con su correspondiente intervalo de confianza.

Mediante análisis bivariados, utilizando regresión por mínimos cuadrados ponderada, se evaluó, asumiendo tanto efectos fijos como mixtos, las variables moderadoras previamente codificadas.

Resultados:

Este metaanálisis lo integran 51 estudios observacionales que aportaron 51 grupos de hombres ($n=13422$) y 54 grupos de mujeres ($n=8126$), mayores de 18 años y en tratamiento con TARGA. El acuerdo medio entre codificadores fue de 0.80. Las tres estrategias empleadas para evaluar el sesgo de publicación: no mostraron asimetría estadísticamente significativa en la distribución de los tamaños del efecto. El porcentaje medio hombres adherentes a $\geq 90\%$ del TARGA prescrito fue mayor que el de mujeres (67.5% vs. 62.5%). No obstante, asumiendo un modelo de efectos mixtos, no encontramos diferencias significativas en este porcentaje medio ($\beta=-15\%$, $p=0.10$). En el análisis bivariado asumiendo un modelo de efectos mixtos, en los hombres resultaron significativas la región ($\beta=-0.32$, $p=0.05$) y el consumo de alcohol ($\beta=-0.54$, $p=0.05$) y en las mujeres el índice de desarrollo humano ($\beta=-0.51$, $p=0.001$), la región ($\beta=-0.50$, $p=0.001$) y el recuento medio de CD4 basal ($\beta=-0.47$, $p=0.01$)

Descripción de la muestra

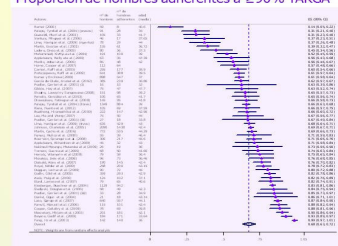
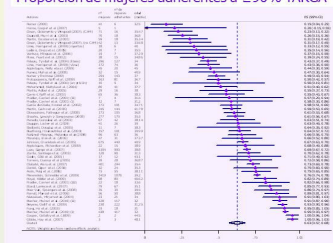
Variables	Hombres	%	Mujeres	%
Edad (Media, SD) ($k=49$)	40.37 (3.80)		36.93 (3.71)	
Región				
África ($k=7$)	810	5.64	1874	21.38
América Central ($k=0$)	-	-	128	1.46
Sudamérica ($k=1$)	124	0.86	73	0.83
Asia ($k=3$)	440	3.06	176	2.01
América del Norte ($k=15$)	8090	56.32	4931	56.25
Europa Occidental ($k=24$)	4826	33.6	1582	18.04
Oceania ($k=1$)	75	0.52	3	0.03
Estudios				
< Estudios medios ($k=22$)	2448	59.36	4590	82.7
Estudios superiores ($k=21$)	1676	40.64	960	17.3
Situación laboral				
Sin trabajo ($k=23$)	3176	49.32	2611	59.7
Con trabajo ($k=22$)	3263	50.68	1765	40.33
Con quién vive				
Solo ($k=7$)	304	31.47	146	30.67
Con otros ($k=7$)	662	68.53	330	69.33
Estado civil				
Casado ($k=11$)	574	42.55	595	37.52
Cohabitando ($k=3$)	26	1.93	18	1.13
Separado/divorciado ($k=9$)	190	14.08	296	18.66
Viudo ($k=7$)	39	2.89	214	13.49
Soltero ($k=10$)	520	38.55	463	29.19
Grupo				
Heterosexual ($k=18$)	1464	18.87	1401	62.88
HSH ($k=20$)	4510	58.13	2	
UDI ($k=27$)	1784	23	718	32.23
CDC estadios clínicos de la infección				
A ($k=16$)	973	38.75	387	33.68
B ($k=16$)	841	33.49	489	42.56
C ($k=17$)	697	27.76	273	23.76

k = nº de grupos de hombres que evaluaron esa variable
% porcentaje de personas

HSH: hombre que afirma mantener sexo con hombre

UDI: persona que afirma ser usuario de drogas por vía endovenosa

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

Proporción de hombres adherentes a $\geq 90\%$ TARGAProporción de mujeres adherentes a $\geq 90\%$ TARGA**Conclusiones:**

El porcentaje medio de hombres adherentes a $\geq 90\%$ TARGA prescrito es mayor que el de las mujeres, aunque no se obtienen diferencias significativas. No obstante, hay variables asociadas a la adherencia a la TARGA que varían en función del sexo, por lo que, es importante el abordaje de dicha adherencia desde la perspectiva de género.

