

ADHESIÓN AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO EN PACIENTES VIH+

Antón Torres, R.*, Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutico Adjunto;
Borrás Blasco, J.*, Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria;
González Delgado, M.*, Licenciada en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Jefa de Sección;
Martínez Ramírez, M.*, Licenciado en Farmacia, Residente III; **Ortiz de Urbina Sandomingo, V.***,
Licenciada en Farmacia, Residente III; **Jiménez Pulido, I.***, Licenciada en Farmacia, Residente II;
García Motos, C.*, Licenciada en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutico Adjunto;
Navarro Ruiz, A.*, Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutico Adjunto;
Rodríguez, J. C.**, Licenciado en Farmacia, Especialista en Microbiología Clínica, Adjunto Servicio
de Microbiología Clínica; **Mora Rufete, A.*****, Licenciada en Medicina, Especialista en Medicina Interna,
Adjunta Servicio de Medicina Interna.

*Servicio de Farmacia. **Servicio de Microbiología. ***Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario de Elche.

Palabras clave:

Adhesión. Adherencia. Cumplimiento. VIH.

Resumen:

La adhesión al tratamiento antirretrovírico es difícil de conseguir al 100% debido a la complejidad del mismo.

Objetivo. Conocer la adhesión terapéutica de los pacientes VIH+ a los tratamientos antirretrovíricos en nuestra área sanitaria y relacionarlo con la efectividad virológica de los mismos.

Método. Estudio observacional prospectivo de los pacientes adultos con tratamiento antirretrovírico que acudieron a retirar la medicación desde marzo a junio de 1998 al servicio de farmacia del Hospital d'Elx. Se hizo un seguimiento de las dispensaciones mensuales de todos los pacientes seleccionados durante seis meses.

Resultados. El número total de pacientes analizados fue de 188. Un 59,5% (112 pacientes) son cumplidores, mientras que el 40,5% (76 pacientes) son no cumplidores. Al relacionar la adhesión terapéutica con la carga viral obtenemos que de los 112 pacientes cumplidores, 80 (71,4%) tienen éxito virológico y 32 (28,6%) fracaso. De los 76 pacientes no cumplidores, nueve (11,8%) tienen éxito virológico y 67 (88,2%) fracaso.

Discusión. La utilización de los registros de las dispensaciones del servicio de farmacia y el seguimiento individualizado de las mismas por paciente, si se hace de forma informatizada, es un método sencillo que nos permite conocer las fechas y las cantidades de medicamentos dispensados. Los fallos en la recogida de medicación nos pueden informar de incumplimiento, siempre que se tengan controladas otras variables como son los cambios de domicilio, los ingresos hospitalarios o carcelarios, etc.

ADHERENCE TO ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN HIV-POSITIVE PATIENTS

Key words:

Adhesion. Adherence. Compliance. HIV.

Summary:

Due to the complexity of antiretroviral therapy, 100% adherence is difficult to achieve.

Aims. To determine the adherence of HIV-positive patients to antiretroviral treatment in our health district and to relate it with the virological efficacy of the treatment.

Method. Prospective observational study of adult patients undergoing antiretroviral therapy who attended the pharmacy of the Hospital d'Elx to collect medication from march-june, 1998. The prescriptions dispensed each month to all the selected patients was followed-up for 6 months.

Results. We analyzed 188 patients. Of these, 59.5% (112 patients) were compliant, while 40.5%

Correspondencia: Rosa Antón Torres. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche. Partida Hueritos y Molinos, s/n. 03202 Elche.

Fecha de recepción: 14-6-00

(76 patients) were non-compliant. Relating adherence to treatment with viral load revealed that of the 112 compliant patients, therapy was successful in 80 (71.4%) and unsuccessful in 32 (28.6%). Of the 46 non-compliant patients, antiretroviral therapy was successful in 9 (19.6%) and unsuccessful in 37 (80.4%).

Discussion. If computerized, use of the pharmacy unit's dispensing records and follow-up of prescriptions dispensed to individual patients is a simple method of identifying the dates and quantities of medications dispensed. Failure to collect medication is an indication of non-compliance as long as other variables, such as changes of address, hospital or prison admission, are taken into account.

Farm Hosp 2000;24(6):377-382

INTRODUCCIÓN

La eficacia del tratamiento antirretrovírico está bien demostrada en el contexto de los ensayos clínicos. La aparición de los inhibidores de la proteasa (IP) ha supuesto una revolución en la terapia antirretrovírica, consiguiendo en muchos casos detener la progresión de la enfermedad (1). Sin embargo, en la práctica asistencial diaria los resultados obtenidos no son los esperados. La adhesión al tratamiento, uno de los pilares fundamentales para obtener el éxito terapéutico, es difícil de conseguir al 100% debido al elevado número de fármacos distintos (tres, cuatro o más) que deben tomar diariamente los pacientes, gran cantidad de comprimidos (veinte o más) al día, con diferentes horarios y condiciones de administración (en las comidas o fuera de ellas), que alteran de forma sustancial la actividad diaria de los pacientes. Sin embargo, la terapia sólo es efectiva si se realiza de un modo estricto y constante a lo largo de todo el tratamiento.

Existe un elevado número de factores que pueden influir en la falta de adhesión: los asociados al paciente, los relacionados con la medicación (tanto la sistematización de las tomas como los efectos adversos que pueden producir), los asociados a factores psicológicos, a factores socioeconómicos, al grado de conocimiento de la enfermedad y del tratamiento (2). Desde el punto de vista de los pacientes, los efectos secundarios y el temor a que la medicación les dañe algún órgano es uno de los aspectos que más pueden dificultar el tratamiento (3).

La falta de adhesión al tratamiento va a suponer, además de un incremento de la carga viral, la posibilidad de que el virus al multiplicarse rápidamente genere mutaciones que van a permitir el desarrollo de subtipos de virus resistentes a los fármacos antirretrovíricos (4).

Se estima que aproximadamente un tercio de los pacientes VIH no cumplen correctamente el régimen prescrito (5, 6). Estos datos han llevado a la realización de estudios para identificar los factores que desencadenan

la falta de adhesión, valorar las consecuencias económicas que se producen y, por último, desarrollar estrategias efectivas que promuevan la adhesión.

La estimación de la adhesión al tratamiento antirretrovírico es complicada, ya que no existe ningún método perfecto. En la bibliografía (7) se recogen diferentes métodos: encuesta al paciente, recuento de comprimidos, registros farmacéuticos y dispositivos automáticos que cuentan cada vez que son abiertos.

En España los medicamentos antirretrovíricos son fármacos de uso hospitalario; por tanto, sólo pueden obtenerse mediante su dispensación en los servicios de farmacia de los hospitales. El seguimiento y control de las dispensaciones por parte del farmacéutico puede ser un método sencillo para valorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes VIH+ (8) y puede ser usado para evaluar los resultados obtenidos cuando se introducen programas de mejora de la adhesión a los tratamientos en estos pacientes.

El objetivo principal de este trabajo es conocer la adhesión terapéutica de los pacientes VIH+ a los tratamientos antirretrovíricos en nuestra área sanitaria y relacionarlo con la efectividad virológica de los mismos. Como objetivos secundarios se ha planteado conocer la tasa de abandonos y relacionar la adhesión con la complejidad del tratamiento.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional prospectivo en el cual se incluyeron todos los pacientes mayores de dieciocho años con tratamiento antirretrovírico que acudieron a la consulta de pacientes externos del servicio de farmacia del Hospital General Universitari d'Elx a retirar la medicación desde marzo a junio de 1998. Finalizado el período de inclusión se hizo un seguimiento de las dispensaciones mensuales de todos los pacientes seleccionados durante los seis meses siguientes (julio-diciembre de 1998). En cada dispensación el paciente fue atendido por un farmacéutico que informaba individualmente sobre los fármacos a administrar, la pauta posológica, el horario de administración, los efectos secundarios y posibles interacciones, reforzando esta información oral con la escrita de cada uno de los fármacos. Además se ofrecía a los pacientes soporte telefónico para dudas o problemas que pudieran surgir con la medicación. Periódicamente se informaba al equipo médico de las incidencias surgidas en la dispensación (faltas de asistencia, posibles interacciones con fármacos que tomaban de forma habitual o esporádica, etc.).

De los registros informatizados del servicio de farmacia, microbiología y la unidad de infecciosas se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, estadio de la enfermedad y origen de la infección, tipo y cantidad de medicamentos antirretrovíricos dispensados, fecha de dispensación, ingresos hospitalarios (período de ingreso y medicación recibida), estancias carcelarias y traslados de domicilio a otras áreas sanitarias. Asimismo se registró la carga viral del paciente al inicio del estudio (pri-

mera dispensación mensual) y al final del mismo (dispensación a los seis meses de recibida la primera).

La adhesión terapéutica se estimó mediante la relación entre el número de dispensaciones en el período del estudio y el tiempo del estudio, siendo la frecuencia habitual de dispensación una vez al mes y la medicación dispensada la correspondiente a toda la prescrita para ese mes. Este método para medir la adhesión ha sido utilizado por diferentes autores en la bibliografía (5, 8, 9). Se consideraron dos categorías de pacientes en función de su adhesión al tratamiento: cumplidores, cuando se estimó un cumplimiento mayor del 80% (acudieron a recoger la medicación en más de un 80% de las fechas previstas de dispensación); no cumplidores, cuando se estimó un cumplimiento menor del 80% (acudieron a recoger la medicación en menos de un 80% de las fechas previstas de dispensación) (5).

La efectividad virológica del tratamiento la definimos como carga viral menor de 200 copias/ml a los seis meses de realizada la primera dispensación. El método utilizado para determinar la carga viral es el Amplicor-HIV®, de Roche.

El número de pacientes que abandonan el tratamiento de forma voluntaria es un hecho que ocurre con frecuencia y que nos ha interesado cuantificar. Para ello hemos medido la tasa de abandonos al tratamiento antirretrovírico en nuestros pacientes. En este estudio hemos definido abandono del tratamiento como el fallo en dos o más dispensaciones consecutivas.

La complejidad del tratamiento está directamente relacionada con el tipo de terapia (doble, triple o cuádruple), con el número de comprimidos diarios, con los horarios de administración y con los condicionantes alimenticios (3). Se relacionó la adhesión al tratamiento de cada paciente con el número de fármacos que recibía. Dentro de los fármacos que componen la terapia antirretrovírica, los inhibidores de la proteasa (IP) son fármacos más complejos en su forma de administración, por el número tan elevado de comprimidos que hay que tomar al día, por las características organolépticas de alguno de ellos (Ritonavir®), los efectos adversos que producen y la necesidad de tomarlos con o sin alimentos para favorecer la absorción (10). Por esta razón hemos estudiado también la posible relación entre adhesión al tratamiento y la utilización de un determinado IP.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS versión 6.0 para Windows. Para las variables cualitativas se han utilizado las frecuencias y los porcentajes; para las variables cuantitativas, la media, la desviación estándar, el mínimo y el máximo. Para relacionar las variables se han elaborado tablas de contingencia, y para analizar la relación, el test de χ^2 .

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 200 pacientes. Tuvimos 12 pérdidas por las causas siguientes (tres fallecieron a lo largo del estudio, cinco cambiaron de domicilio, tres ingresaron en la cárcel y a uno se le suspendió el tratamiento) (tabla 1). Por tanto, el número total de pacien-

Tabla 1. Características basales de la población en estudio

Característica	Valor
Total de pacientes	200
Total de pacientes excluidos:	
— Exitus	3
— Traslado de domicilio a otras áreas	5
— Ingresos carcelarios	3
— Suspensión de tratamiento	1
Total de pacientes analizados	188
Edad	36,9 ± 8,6 años (18-72)
Sexo [N (%)]:	
— Varones	147 (78,2%)
— Mujeres	41 (21,8%)
Estadio de la enfermedad [N (%)]:	
— Estadio A	68 (36,2%)
— Estadio B	52 (27,6%)
— Estadio C	68 (36,2%)
Prácticas de riesgo de origen de la infección [N (%)]:	
— Usuarios o ex usuarios de drogas por vía parenteral	101 (53,7%)
— Homosexuales	39 (20,7%)
— Heterosexuales	41 (21,9%)
— Hemofílicos	5 (2,6%)
— Otros	2 (1,1%)

tes analizados fue de 188. Las características basales (edad, sexo, estadio de la enfermedad y prácticas de riesgo origen de la infección) de los mismos se presentan en la tabla 1.

La variable principal es la adhesión al tratamiento antirretrovírico. En la figura 1 se muestra la distribución

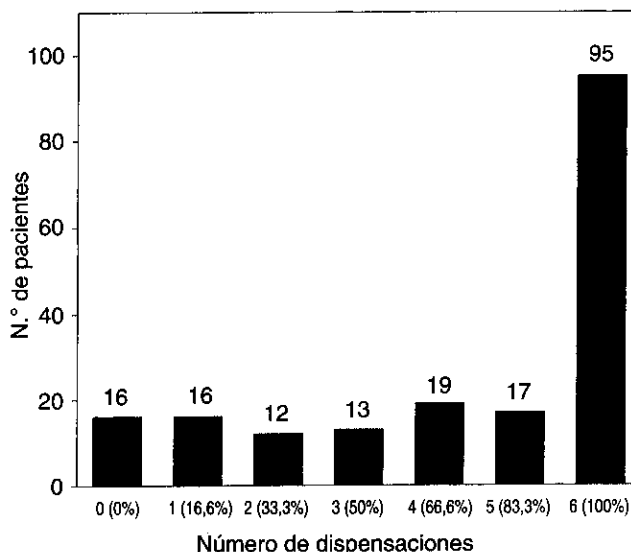


Figura 1.—Histograma del número de pacientes en función del número de veces que acudieron a recoger la medicación (porcentaje de adhesión).

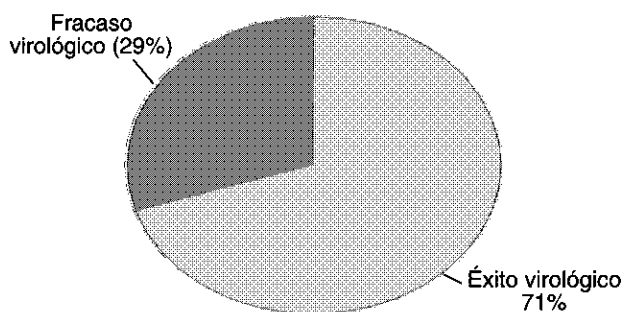


Figura 2.—Porcentaje de pacientes cumplidores en función del éxito virológico o del fracaso virológico.

de pacientes según el número de dispensaciones realizadas y los porcentajes de adhesión que representan.

Nuestros resultados indican que sólo un 59,5% (112 pacientes) son cumplidores (cinco y seis dispensaciones en seis meses), mientras que el 40,5% (76 pacientes) son no cumplidores (menor de cinco dispensaciones en seis meses).

En cuanto a la efectividad virológica del tratamiento antirretrovírico, de los 188 pacientes incluidos, 30 pacientes no tenían datos de carga viral a los seis meses, por lo que sólo se pudieron evaluar 158 pacientes, con el siguiente resultado: éxito virológico ($CV \leq 200$ a los seis meses), 89 pacientes (56,3%), y fracaso virológico ($CV > 200$ a los seis meses), 69 pacientes (43,7%).

Al relacionar la adherencia terapéutica con la carga viral obtenemos que de los 112 pacientes cumplidores, 80 (71,4%) tienen éxito virológico y 32 pacientes (28,6%) fracaso. De los 46 pacientes no cumplidores, nueve (19,6%) tienen éxito virológico y 37 (80,4%) fracaso. Los resultados se muestran en las figuras 2 y 3.

La tasa de abandonos es del 35,6%. De los 188 pacientes incluidos en el estudio, 67 abandonan el tratamiento, 12 de éstos lo interrumpen durante dos o tres meses y lo reinician otra vez durante los seis meses de duración del estudio.

Una vez evaluada la relación entre la adherencia al tratamiento y los resultados virológicos, analizamos la influencia que habían ejercido sobre el cumplimiento de la terapia factores como la complejidad del tratamiento y el tipo de inhibidor de la proteasa recibido.

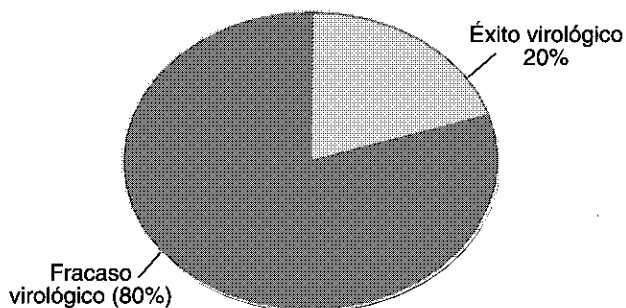


Figura 3.—Porcentaje de pacientes no cumplidores en función del éxito virológico o del fracaso virológico.

Tabla 2. Complejidad del tratamiento antirretroviral recibido, número de pacientes que recibían tratamiento con inhibidor de proteasa y distribución de pacientes en función del tipo de inhibidor de proteasa

N (% del total)	
Tratamiento antirretrovírico, número de fármacos	
— Pacientes tratados con dos fármacos	14 (7,4%)
— Pacientes tratados con tres fármacos	153 (81,4%)
— Pacientes tratados con cuatro o más fármacos	21 (11,2%)
Número de pacientes en tratamiento con uno o más inhibidores de proteasa	
	166 (88,3%)
Tipo de inhibidor de proteasa	
— Indinavir	99 (52,7%)
— Nelfinavir	27 (14,4%)
— Saquinavir	19 (10,1%)
— Ritonavir	9 (4,8%)
— Saquinavir-ritonavir	12 (6,4%)

Para ello se clasificaron los tratamientos de los 188 pacientes estudiados en función del número de fármacos que recibían tal y como se presentan en la tabla 2. Se relacionó la adhesión al tratamiento de cada paciente con el número de fármacos (tabla 3), encontrando que existía una dependencia estadísticamente significativa ($p = 0,018$) entre cumplimiento del paciente y tipo de terapia. Sorprendentemente, y al contrario de lo esperado, en los pacientes con biterapia hay un porcentaje de incumplidores del 71,4% frente al 39,9% de incumplimiento en los que llevan triple y 23,8% de los que llevan terapias de cuatro o más fármacos.

De los 188 pacientes evaluados, 166 pacientes (88,3%) llevaban tratamiento con algún IP (indinavir, nelfinavir, saquinavir o ritonavir); de ellos, 12 pacientes llevaban la asociación saquinavir-ritonavir. En la tabla 2 se presenta la distribución de pacientes por el tipo de IP.

Al relacionar la adhesión al tratamiento con el tipo de IP no existen diferencias estadísticamente significativas

Tabla 3. Estudio estadístico de la relación de la adhesión al tratamiento de cada paciente (cumplidor versus no cumplidor) en función del número de fármacos del tratamiento

Número de fármacos	Número total de pacientes (N)	Cumplidor (N, %)	No cumplidor (N, %)
Biterapia	14	4 (28,6%)	10 (71,4%)
Triterapia	153	92 (60,1%)	61 (39,9%)
Cuatriterapia o más	21	16 (76,2%)	5 (23,8%)
Total	188	112 (59,6%)	76 (40,4%)

Tabla 4. Estudio estadístico de la relación de la adhesión al tratamiento de cada paciente (cumplidor *versus* no cumplidor) en función del tipo de IP utilizado en su régimen terapéutico

Tipo de IP	Número total de pacientes (N)	Cumplidor (N, % del total)	No cumplidor (N, % del total)
No IP	22	10 (5,3%)	12 (6,4%)
Indinavir	99	58 (30,9%)	41 (21,8%)
Nelfinavir	27	17 (9%)	10 (5,3%)
Saquinavir	19	14 (7,4%)	5 (2,7%)
Ritonavir	9	5 (2,7%)	4 (2,1%)
IP asociados	12	8 (4,3%)	4 (2,1%)
Total	188	112 (59,2%)	76 (40,4%)

($p = 0,568$) entre el tipo de IP y la adhesión al tratamiento (tabla 4).

DISCUSIÓN

La utilización de los registros de las dispensaciones del servicio de farmacia y el seguimiento individualizado de las mismas por paciente, si se hace de forma informatizada, es un método sencillo que nos permite conocer las fechas y las cantidades de medicamentos dispensados. Los fallos en la recogida de medicación nos pueden informar de incumplimiento, siempre que se tengan controladas otras variables como son los cambios de domicilio, los ingresos hospitalarios o carcelarios, etc.

Los inconvenientes del método son conocidos, ya que la recogida de los medicamentos no significa que el paciente se los tome, pero otros métodos empleados, como la declaración del paciente mediante entrevistas o encuestas, tampoco asegura completamente el cumplimiento.

Como se puede observar de los resultados presentados en la figura 1, sólo un 59,5% de los pacientes incluidos en el estudio se consideran adherentes, mientras que el 40,5% de pacientes restante se consideran no adherentes. Estos resultados son concordantes con los obtenidos por Knobel et al (7) en un estudio con una población de características similares a las nuestras y en las que emplea la entrevista estructurada y recuento de comprimidos como método para evaluar la adhesión. Por tanto, parece que el empleo de este método de medida de adhesión al tratamiento puede considerarse adecuado. En otro estudio realizado por Singh et al (8), que utilizó el mismo método que nosotros, los resultados obtenidos fueron de una adhesión al tratamiento del 78%; sin embargo, la población de dicho estudio tiene un porcentaje menor de pacientes usuarios o ex usuarios de drogas por vía parenteral (17,8%) frente al 53,7% de nuestro trabajo, siendo conocido que el uso de drogas por vía parenteral es un factor determinante

de una baja tasa de adhesión al tratamiento antirretroviral (5, 11).

En nuestro estudio el éxito virológico obtenido en los pacientes cumplidores fue del 71%. Knobel et al (7) obtuvieron un 65% de éxito virológico en pacientes cumplidores con asesoramiento muy similar al nuestro. Como cabría esperar, el índice de éxito virológico obtenido en los pacientes no cumplidores es mucho menor (20%) que el de los pacientes cumplidores.

En distintos estudios se ha determinado que la adhesión a un tratamiento disminuye según aumenta el número de fármacos y la duración del mismo (12). En nuestro estudio, al relacionar la adhesión al tratamiento con el número de fármacos que toma el paciente, hemos encontrado una relación estadísticamente significativa ($p = 0,018$) entre la adhesión y el tipo de tratamiento, pero en sentido contrario al registrado en la bibliografía (12). Los pacientes que llevan un tratamiento más sencillo (biterapia) son más incumplidores que los que llevan uno más complejo (triple o cuádruple). ¿Es la terapia la que induce el incumplimiento? o ¿el cumplimiento condiciona la terapia? Una posible explicación sería que el subgrupo de pacientes tratados con biterapia estuviera integrado por pacientes más desestructurados socialmente, drogodependientes, indigentes, etc., que tienen muchas probabilidades de ser incumplidores y se traten con terapias más sencillas con la finalidad de facilitarles el cumplimiento, por tanto el grupo de pacientes con biterapia sería diferente al resto de la muestra, lo que podría explicar las diferencias encontradas.

Al relacionar la adhesión al tratamiento con el tipo de IP que toma cada paciente no se obtuvieron diferencias significativas entre ellos, por tanto parece que el IP que toma cada paciente no es un determinante de la adherencia al tratamiento antirretrovírico.

Con el fin de valorar la bondad de la relación entre cumplimiento y éxito virológico se realizó la tabla de contingencia del mismo, la cual se muestra en la tabla 5. De ella se deduce que la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo del método se pueden considerar como buenos, mientras que el valor predictivo negativo es bajo (53,62%) debido probablemente a que existen pacientes que están tratados con cuatro o más fármacos (20 pacientes) con terapias de intensificación, y en estos pacientes conseguir resultados de indetectabilidad de la carga viral en seis meses resulta difícil. Si

Tabla 5. Tabla de contingencia obtenida al relacionar adhesión al tratamiento con la carga viral del paciente a los seis meses de tratamiento

	Todos los pacientes	Pacientes en bi o triterapia
Sensibilidad del método	71,43%	82,29%
Especificidad del método	80,43%	78,57%
Valor predictivo positivo	89,89%	89,77%
Valor predictivo negativo	53,62%	66%

del análisis excluimos a estos pacientes, la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo del método aumentarían ligeramente y el valor predictivo negativo aumentaría, situándose en un 66%.

Por tanto, y a modo de conclusión, podríamos afirmar que el seguimiento de las dispensaciones de los pacientes VIH por parte del farmacéutico nos permite conocer el grado de cumplimiento de los pacientes, informar al equipo médico con el fin de determinar las causas de su falta de adhesión y con esta información diseñar de forma conjunta estrategias de actuación para incrementar la adhesión al tratamiento, conseguir la integración plena del farmacéutico en el equipo multidisciplinar que trata al paciente VIH y entre todos mejorar los resultados de la terapia antirretrovírica.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;338:853-60.
2. Ickovics JR, Meisler AW. Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care. *J Clin Epidemiol* 1997;50:385-91.
3. Estudio PACTA. Infección por VIH y cumplimiento del tratamiento antirretroviral en España. Geisida SEFH, 1999.
4. Wainberg MA. Global perspective from International AIDS Society president Mark Wainberg. *JAMA* 1998; 280:1811, 1813-4.
5. Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH, Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care* 1996;8:261-9.
6. Mostashari F, Riley E, Selwyn PA, Altice FL. Acceptance and adherence with antiretroviral therapy among HIV-infected women in a correctional facility. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:341-8.
7. Knobel H, Carmona A, López JL, Gimeno JL, Saballs P, González A, et al. Adherence to very active antiretroviral treatment: impact of individualized assessment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:78-81.
8. Singh N, Berman SM, Swindells S, Justis JC, Mohr JA, Squier C, et al. Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;29:824-30.
9. Monane M, Gurwitz JH, Monane S, Avorn J. Compliance issues in medical practice. *Hospital Physician* 1993(April):35-9.
10. Llorente J, Ros F, Alonso E, Ruano Jiménez E. VIH-ADP: adherencia al tratamiento antirretroviral. XL Congreso SEFH; 1998.
11. García B. Cumplimiento del tratamiento antirretroviral: tendón de Aquiles de la nueva terapia de combinación. *Noticias Farmacoterapéuticas* 1997;18:1-4.
12. Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract* 1990;40:114-6.