

Determinación de algunos factores asociados a la no adherencia a la Terapia Antirretroviral en personas atendidas en el Centro de Atención Integral del Hospital Escuela, Honduras, octubre del 2006

Introducción

A pesar de los esfuerzos hechos en casi 20 años de epidemia, Honduras sigue ocupando el primer lugar en Centro América en cuanto a prevalencia de Sida¹. El inicio de la terapia antirretroviral (TARV) por la Secretaria de Salud de Honduras a partir de julio del 2002 y la implementación posterior de los Centros de Atención Integral (CAI), creó la expectativa de una mejora de la atención clínica y asistencial, postergación del paso de VIH a Sida y mejora de la calidad de vida de los pacientes².

En Honduras, la TARV se inicia con un régimen de tres medicamentos (un inhibidor de proteasa o un inhibidor no nucleosido de la transcriptasa reversa y dos inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa). En el 2003 tenían una cobertura inicial de 200 pacientes y a mayo del 2006 habían un total de 3,690 pacientes con TARV en el país². En el Hospital Escuela-Materno Infantil de Tegucigalpa, fue instalado uno de esos CAI y desde esa fecha hasta junio de este año, se les ha proporcionado TARV a un total de 730 personas con VIH/sida (PVIH) entre adultos y niños, de los cuales actualmente están en tratamiento 545 (367 adultos y 178 niños), pues 73 han abandonado tratamiento, 109 han fallecido y a 3 se les ha indicado suspensión de medicamentos. El Hospital Escuela-Materno Infantil es uno de los hospitales de cobertura nacional recibiendo pacientes de todas las regiones de salud departamentales, para el año 2003 registró 342.299 atenciones entre hospitalizaciones, consulta externa y emergencias, de las hospitalizaciones hubo 324 (280 adultos y 44 niños) cuyo diagnostico principal a su egreso fue Sida³.

El objetivo principal de TARV es lograr la supresión de carga viral, restablecimiento de la función inmunológica, disminución de la morbilidad relacionada al VIH/sida y mejora de la calidad de vida^{4,5,6,7,8}.

El uso de la TARV siempre trae consigo problemas de adherencia al tratamiento, en nuestro país esta no ha sido estudiada a nivel nacional por parte de la Secretaría de Salud, y la única investigación publicada al respecto hasta el momento es la que se realizó con pacientes de los Centros de Atención Integral de los Centros de Salud Alonso Suazo y Carrizal en Tegucigalpa, cuyos resultados dieron una adherencia de un 84% por el cuestionario autodeclarado y 80% por los registros de farmacia⁹, y aunque estos datos no se pueden generalizar al resto del país, sí son útiles para iniciar otro estudio orientado a conocer esta problemática a nivel nacional.

Marco teórico

La epidemia del VIH/SIDA en el mundo continúa creciendo, según estimaciones de ONUSIDA hasta finales del 2005 había 40,3 millones de personas viviendo con VIH en el mundo, 4,9 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de muertos en ese año¹⁰. Fue así que en la década de los 90 se comenzó a realizar investigaciones para prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo(a), siendo la Zidovudina (AZT) el primer fármaco dideoxínucleosido utilizado, con actividad in vitro frente al VIH y eficacia clínica demostrada en 1994 con los resultados del estudio ACTG 076. La utilización posterior de combinaciones del AZT y otros inhibidores de la Transcriptasa reversa mostró modesta mejoría de la capacidad terapéutica, aunque la eficacia disminuyó a medida que se prolongaba el tratamiento. Con la aparición de la triple terapia antiretroviral (TARV) cambió la historia del curso de la enfermedad⁵, así en una investigación realizada en China, se definió TARV de amplia eficacia como al uso de tres o más antiretrovirales con al menos un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo no nucleosido¹¹.

Al igual que con otros tratamientos de enfermedades crónicas, el uso de la TARV con el paso del tiempo conlleva a la aparición de falta del cumplimiento correcto del tratamiento. Nos estamos refiriendo al concepto de adherencia, esta se define en la Norma de Atención Clínica del paciente con VIH/Sida en Honduras, como “la habilidad del paciente para tomar sus medicamentos diariamente y a la hora indicada”. Para el caso de Sida, una buena adherencia se ve reflejada con la mejoría clínica del paciente y la disminución de su carga viral¹², por el contrario, la falta de adherencia trae consigo el fracaso del tratamiento y la transmisión del virus resistente a otros pacientes¹³.

Otra definición más amplia sobre adherencia dice que “es la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control de la TARV que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo, con el objeto de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral”. Según esta definición, la adherencia no solo es el

porcentaje determinado a partir de las dosis tomadas, sino que es el resultado de un proceso complejo, desarrollado a través de la aceptación del diagnóstico, la percepción de la necesidad de realizar el tratamiento en forma correcta, la motivación para hacerlo, la disposición y entrenamiento de habilidades para realizarlo, la capacidad de superar las barreras o dificultades que aparezcan, y el mantenimiento de los logros alcanzados con el paso del tiempo¹⁴.

En el estudio que se hizo sobre Adherencia con pacientes de los Centros de Atención Integral de los CESAMOS Alonso Suazo y Carrizal en Tegucigalpa 2004-2005 la definición utilizada fue: todo paciente que ingiriera $\geq 95\%$ del total de dosis prescritas en los 4 días previos a la entrevista realizada⁹.

En diversas investigaciones realizadas al respecto, se han atribuido varios factores que pueden interferir en el éxito del tratamiento antirretroviral, como ser: factores relacionados al individuo, al régimen terapéutico, a la enfermedad, al equipo médico tratante y a otros, como accesibilidad a la unidad de salud, disponibilidad de transporte, etc., y para la determinación de los mismos se han utilizado formas de medir la adherencia como porcentaje de adherencia, registros de farmacia, cuestionarios autodeclarados, entre otros¹⁵.

Justificación

Honduras hasta el momento solo cuenta con una investigación realizada sobre el grado de adherencia a la TARV en pacientes atendidos en dos centros de atención integral de Tegucigalpa, aunque en ese estudio se encontró no adherencia en un 16% según auto declaración por cuestionario y 20% según registros de farmacia, se desconoce que factor o factores contribuyen a la no adherencia.

Por lo anterior se considera necesario realizar una investigación analítica de casos y controles en el CAI del Hospital Escuela, el cual brinda mayor cobertura a pacientes VIH/sida en el país, para conocer los factores de riesgo asociados a la falta de adherencia a la TARV en las personas VIH positivas que son atendidas en este centro.

Objetivos

Objetivo General:

Determinar algunos factores asociados con el bajo cumplimiento a la terapia de las personas con VIH/sida (PVIH) del CAI del Hospitales Escuela (H. E.).

Objetivos Específicos:

1. Identificar factores socio económicos y culturales que influyen en el apego de los pacientes al tratamiento.
2. Identificar la asociación de efectos adversos a la TARV y la falta de adherencia en los pacientes.
3. Identificar la asociación de aspectos psicológicos a la TARV y la falta de adherencia en los pacientes.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio analítico de casos y controles en el que participaron PVIH con TARV en el CAI del Hospital Escuela en la ciudad de Tegucigalpa, en el período comprendido de octubre a noviembre del 2006.

Definición de adherencia: Se define como adherente a la TARV, todo PVIH que ha tomado su TARV diariamente, alcanzando el 100% de cumplimiento de dosis prescritas y no adherente cuando no alcanzan el 100% de cumplimiento de dosis prescrita, según fecha de registro de entrega de medicamentos en farmacia¹⁶.

Definición de caso: todo PVIH que entre los meses de enero a junio del 2006, se retraso un día o más en sus citas para recoger el tratamiento en la farmacia del CAI, del Hospital Escuela y no alcanzan el 100% de cumplimiento de dosis prescrita, según fecha de registro de entrega de medicamentos en farmacia.

Criterios de inclusión. Pacientes con serología confirmada positiva al VIH, con tratamiento ARV, usuarios(as) del CAI, atendidos entre los meses de enero a junio del 2006 y que acuden periódicamente a consulta externa para seguimiento de su tratamiento ARV.

Criterios de exclusión. Los(as) usuarios(as) del CAI que iniciaron su TARV a partir de julio del 2006.

Definición de control: todo PVIH que ha tomado su TARV diariamente en el Hospital Escuela de enero a junio del 2006, alcanzando el 100% de cumplimiento de dosis prescritas en dicho período, según fecha de registro de entrega de medicamentos en farmacia.

Los 358 pacientes que recibieron TARV entre los meses de enero a junio del 2006 y que por registro de farmacia del CAI se retrasaron un día o más en sus citas para recoger el tratamiento, fueron 71 PVIH de los cuales se determinó seleccionar el 70% de los casos (50 casos) por limitaciones de tiempo y recursos para entrevista de los

mismos. Previo ordenamiento en un listado numerado de los 71 PVIH, se seleccionaron los casos de PVIH mediante tabla de números aleatorios utilizando EPITABLE, de Epi Info 6.04 de enero 2004. Se decidió que cuando un caso seleccionado no acudía a la cita, fuera sustituido por el siguiente PVIH que en la lista siguiera al que falló a su cita y que no estuviera incluido entre los inicialmente seleccionados. Algunos de los casos que fallaron a su cita, se presentaron días o semanas después al hospital, por lo que se entrevistaron, teniéndose al final 54 casos entrevistados.

Para la elección de los controles, el primer paso fue recoger información sobre edad y tratamiento ARV de los 279 PVIH que en ese momento se encontraban en tratamiento antirretroviral, se definió que se tomarían dos controles por un caso. Los cuales se pareaban por edad y tratamiento ARV. Para parear por edad se utilizó un rango de más o menos 3 años con relación al caso y para parear por tratamiento ARV se utilizó el mismo esquema de tratamiento que tenía el caso. Al finalizar quedó conformada la muestra por 162 PVIH (54 casos y 108 controles).

En el diseño del estudio se tomó en cuenta un grupo de factores que podrían estar asociados a la no adherencia a la TARV: demográficos (sexo, procedencia), socioeconómicos (escolaridad, estado civil, religión, profesión u oficio, situación laboral, si depende económicamente de alguien), epidemiológicos (fecha de diagnóstico de VIH, fecha de inicio de TARV), clínicos (presencia de síntomas psicológicos, tratamiento para estos síntomas, apoyo emocional), tratamiento (terapia que está recibiendo, efectos adversos inducidos por la terapia y existencia de medicamentos) y hábitos (alcohol, fumar, uso de otras drogas).

Una base de datos en Epiinfo 3.2.2 fue creada para introducir la información obtenida de los cuestionarios aplicados, en base a la cual se obtendrán los resultados. Se realizó análisis pareado utilizando el test de McNemar, medidas de asociación como Odds Ratio ajustado, prueba de chi cuadrado por Mantel-Haenzsel y la prueba de Fisher cuando en una de las casillas de la tabla de 2 por 2 se encontraran valores menores de 5.

Resultados

Al comparar los casos y los controles, se observa que no hay diferencia significativa entre las características sociodemográficas como en el predominio del sexo femenino ($V_p=0,4$), la procedencia del distrito central ($V_p=0,1$), la baja escolaridad (primaria o menos) ($V_p= 0,2$), el ingreso mensual inferior a \$132 ($V_p= 0,5$), el desempleo ($V_p=0,4$), tomar alcohol ($V_p= 0,08$), fumar ($V_p= 0,2$) y uso de otras drogas ($\text{Valor } p= 0,2$) entre los casos y controles, en cambio si se observo diferencia en olvidar tomar el medicamento al acabarse este ($V_p= 0,04$) y olvidar tomar el medicamento al caerle mal estos ($\text{Valor } p =0,002$) entre los casos y controles (ver cuadro 1). Los efectos adversos mas frecuentemente referidos fueron: alteraciones del sistema nervioso central (55,6%), nauseas (33%) y vómitos (31%).

Cuadro 1. Comparación de las características demográficas y clínicas de participantes del estudio de casos y controles, Hospital Escuela, Honduras 2006

Variable		Casos		Controles		Valor p
		Frec.	%	Frec.	%	
Edad	Media	35,7 años		36,5 años		
	Rango	20-64 años		19-68 años		
Sexo	Mascul	17	31,5	41	38	0,4
	Femenin	37	68,5	67	62	
Procedencia	Distrito entral	30	55,6	73	67,6	0,1
	Fuera Distrito C.	24	44,4	35	32,4	
Escolaridad	Primaria o menos	39	72	68	63	0,2
	Secundaria o más	15	28	40	37	
Situación Laboral	Trabajando	28	51,9	63	58,3	0,4
	Sin Trabajo	26	48,1	45	41,7	
Ingreso menor de \$132		19	67,9	39	61,9	0,5
Disponib Dinero para Transporte	Siempre	36	66,6	83	76,8	0,1
	A veces	18	33,3	24	22,2	
Hábitos	Toma Alcohol	6	11,1	4	3,7	0,08
	Fuma	7	13	8	7,4	0,2
	Usa Otras Drogas	2	3,9	1	0,9	0,2
	Se desvela	3	5,6	14	13	0,1
Atención del Médico Regular o Mala		3	5,5	4	3,7	0,5
Atención del Consejero Regular o Mala		2	3,7	3	2,7	0,7
Olvidó tomar medicamento por:	Exceso de trabajo	12	22,2	36	33,3	0,1
	Al deprimirse	7	13	8	7,4	0,2
	Al acabarse el medics.	5	9,3	2	1,9	0,04
	Al ser muchos medics.	2	3,7	7	6,5	0,7
	Al perder una cita	6	11,1	8	7,4	0,4
	Al caerle mal los medics.	9	16,7	3	2,8	0,002
Le cambiaron medicamento por:	Efectos Adversos	4	7,4	12	11,1	0,4
	Embarazo	6	11,1	8	7,4	0,4
Ha Experimentado:	Estrés	26	48,1	57	52,8	0,5
	Ansiedad	32	59,3	58	53,7	0,5
	Olvido	26	48,1	50	46,3	0,8
	Depresión	39	72,2	72	66,7	0,4
	Sensación de Abandono	23	42,6	44	40,7	0,8
Ha pensado que no tiene esta enfermedad		37	67,3	67	62,6	0,6
Apoyo psicológico por:	Personal de salud	44	81,5	96	88,9	0,1
	Grupo de apoyo	29	52,7	45	42,1	0,2
	Familiar	47	87	83	76,9	0,1
	Amigos	18	32,7	26	24,3	0,1
	Miembros de la Iglesia	24	43,6	43	40,2	0,8

Por análisis pareado con las variables sexo, escolaridad, procedencia se observó nuevamente que no existe asociación significativa ($V_p=0,5$; $V_p=0,1$; $V_p=0,2$ respectivamente) en relación a la TARV.

Con relación al bajo ingreso económico (menor de \$132) y la disponibilidad de dinero para el transporte, tampoco se encontró asociación ($p=0,1$ y $p=0,6$ respectivamente).

Se demostró que los casos tienen 15 veces más riesgo de no adherencia a la TARV que los controles, cuando le caen mal el medicamento, diferencia que es estadísticamente significativa ($OR=15$; $IC_{95\%} 1,8 - 120,8$; $V_p=0,003$). En cambio no se encontró asociación significativa cuando se le olvida tomar el medicamento al acabarse este ($OR=9$; $IC_{95\%} 0,9 - 82$; $V_p=0,06$).

Tampoco se observó que el olvidar tomar el tratamiento cuando se deprime, al perder una cita o que el exceso de trabajo dificulte la toma de su tratamiento estuvieran asociados a la no adherencia ($V_p=0,2$; $V_p=0,1$; $V_p=0,8$ respectivamente).

Al buscar si existía asociación en otros factores como los psicológicos (stress, ansiedad, olvido, depresión, etc.) y adicciones (alcohol, fumar, uso de otras drogas) no se encontró asociación estadística (ver cuadro 2).

Cuadro 2. Factores asociados a la falta de adherencia en PVIH con TARV por análisis pareado en el Hospital Escuela, Honduras 2006

	O.R.	IC 95%	Valor p
Sexo	1,3	0,6-2,9	0,5
Escolaridad menor o igual a prim completa	0,5	0,2-1,2	0,1
Procedencia del Distrito Central	1,6	0,7-3,2	0,2
Ingreso < de \$132/mes	2,4	0,6-9,6	0,1
Disponibilidad de dinero para transporte	1,3	0,5-3,5	0,6
Olvido tomar tratamiento	0,6	0,3- 1,4	0,2
Dejo de tomar los medicamentos			
Cuando le caen mal estos	15	1,8-120,8	0,003
Al acabarse el medicam.	9	0,9-82	0,06
Cuando se deprime	2,6	0,7-9,4	0,2
Al perder una cita	0,5	0,1-1,7	0,1
El trabajo dificulta horario de Tx	1,3	0,6-2,9	0,5
Ha experimentado alguna vez			
Stress	0,7	0,3-1,5	0,3
Ansiedad	1,2	0,5-2,6	0,7
Olvido	1,1	0,5-2,1	0,9
Depresión	1,7	0,7-4,2	0,3
Ha pensado que no tiene esta enfermedad	1,2	0,6-2,6	0,6
Hábitos			
Toma alcohol	3,5	0,8-14	0,1
Fuma cigarro	0,4	0,1-1,6	0,1
Usa otras droga	4	0,3-44	0,5

Discusión

La búsqueda de los factores de riesgo para la no adherencia a la TARV ha llevado a la realización de diversas investigaciones al respecto en todo el mundo, en las que se han encontrado factores predictores de baja adherencia como género, edad, nivel de educación, nivel económico, psicológicos, efectos secundarios de la terapia, sociales y la relación médico paciente ^{17,18,19,21,25,29}.

Contrario a lo encontrado en esta investigación, en el estudio de Golin (USA, 2002) se encontró asociación entre el bajo nivel educativo con no adherencia a la terapia, recalcando que esto fundamenta más el hecho de que la comprensión de los pacientes respecto a las recomendaciones hechas sobre el tratamiento es fundamental para una buena adherencia¹⁹. Además en investigaciones realizadas por Escobar (España, 2003) y Caballero (España, 2000) encontraron que tener educación secundaria o universitaria y el estar empleado son factores predictores de adherencia a la terapia^{17,18}.

El olvidar tomar el medicamento en este estudio no estaba asociado a la no adherencia, contrario a lo encontrado por Haubrich (USA, 1999) y Hawkins (USA, 2006)^{21,25}, tampoco encontramos asociación con que el exceso de trabajo era una causa para olvidar tomar el medicamento, sin embargo Golin menciona que entre las razones que da el paciente para olvidar dosis de medicamento está relacionada a su estilo de vida como ser “estar ocupado”, “tener un cambio en la rutina”, “estar dormido”, las que fueron importantes para la pérdida de dosis¹⁹

En nuestro estudio el “dejar de tomar los medicamentos porque le caen mal estos” resultó ser una variable con asociación estadísticamente significativa con un odd ratio de 15. La intolerancia orgánica a la medicación que se presenta al inicio del tratamiento antiretroviral, suele ser una característica común tanto en pacientes considerados adherentes como en aquellos que no lo son. En general, la vivencia que éstos pacientes expresan es de malestar, el tratamiento es lo que enferma, lo que les “hace mal”, lo que “da miedo”, lo que “descompone”, de tal forma que estos efectos no son siempre solo una característica inicial del tratamiento sino que muchas veces son

difíciles de ser superados, estos efectos secundarios a la TARV también fue encontrado como un factor de no adherencia en las investigaciones realizadas por Reyero (Argentina, 2006), Ammassari (Italia, 2002) y Horne (Inglaterra, 2004) ^{15,26,27}. Sin embargo Godin (Canadá,2005) no encontró que los efectos secundarios fueran predictores de adherencia, pero si eran predictores de la actitud hacia tomar la medicación según prescripción médica. En ese estudio los participantes que reportaron efectos secundarios con la medicación, reportaron mas actitud negativa hacia tomar la medicación. Y concluyen que esto es importante porque la adherencia es el resultado de la siguiente secuencia: efectos secundarios determinan actitud y la actitud determina la adherencia²⁹.

El ingerir bebidas alcohólicas y uso de drogas son variables que frecuentemente se han encontrado asociadas a la no adherencia a TARV como en los estudios de Escobar (España, 2003), Golin (USA, 2002) y Godin (Canadá, 2005)^{17,19,20}, además Haubrich (USA, 1999) en los resultados de su investigación sobre adherencia, menciona que el uso de drogas y alcohol además de reducir la adherencia a la TARV, produce aparentemente pobre respuesta a la TARV independientemente de su efecto en la adherencia por otros mecanismos ²¹,sin embargo en este estudio no se encontró asociación con adicciones.

La depresión y ansiedad variables estudiadas en este estudio resultaron no asociadas a la no adherencia a la TARV. Sin embargo en otros estudios como el de Di Matteo (USA,2000), Singh (USA, 1996) y Starace (USA, 2002) en sus investigaciones encontraron asociación entre estas variables con la no adherencia^{22,23}. Además Di Matteo en su investigación menciona que esto probablemente se deba a que los síntomas de depresión afectan la disposición del paciente y habilidad de seguir el consejo médico. Dice que puede existir un “feedback” en el cual la depresión causa no adherencia y la no adherencia exagera la depresión por la falta de respuesta favorable al tratamiento²⁴. Por su lado Ammassari (Italia, 2004) reporta una asociación entre la depresión con el uso de drogas, desempleo, régimen complicado de TARV y efectos

secundarios a los medicamentos²⁰, coincidiendo con este estudio en que los efectos secundarios a medicamentos es causa de no adherencia.

Los resultados a la pregunta “ha pensado que no tiene esta enfermedad” no se encontró asociado a la no adherencia, sin embargo en el estudio realizado por Reyero (Argentina, 2006) dice que la negación surge en la persona al momento inmediato a recibir el diagnóstico, tal como se ha descrito en otras enfermedades consideradas graves o terminales, teniendo esto un efecto obstaculizador en la posibilidad de llevar adelante el tratamiento antiretroviral¹⁵.

Limitantes

El realizar el estudio en un solo hospital de Tegucigalpa pudo dejarse por fuera otros casos en TARV que hubiesen podido mostrar una asociación estadística significativa y que no fue evidente en nuestro estudio.

Una de las limitantes para la discusión del estudio está el no haber encontrado en la bibliografía internacional estudios de casos y controles pareados sobre el tema de adherencia a la TARV, la mayoría fueron estudios transversales.

Conclusiones

1. Los Efectos Adversos de los medicamentos resultaron ser un factor fuertemente asociado a la no adherencia a la TARV en este grupo de pacientes.
2. Estos resultados realizados en un CAI del país, aunque nos dan una idea de que factores pueden estar asociados a la no adherencia no los podemos generalizar al resto del país, pues no es de carácter nacional.

Recomendaciones

- Se debe intentar descentralizar la atención y suministro del TARV en hospitales regionales que cuenten con las técnicas diagnósticas, el personal entrenado, medicamento y vías de acceso adecuadas. Si el paciente no se presenta en la fecha de su cita, el Centro de Atención Integral debe inmediatamente comunicarse con la unidad de salud de donde procede el paciente para que lo busquen en su residencia y lo envíen para continuar con su TARV.
- Se debe promover que las empresas productoras del medicamento produzcan ARV con menos efectos secundarios para los pacientes.
- Realizar estudios similares en otros CAI del país.
- Implementar intervenciones psicológicas en los CAI y a nivel local que contribuya a mejorar la actitud de los y las PVIH reforzando los aspectos comunicacionales y de responsabilidad individual y colectiva.

Bibliografía

1. Secretaria de Salud/Proyecto Policy de USAID. VIH/Sida en Honduras. Antecedentes, Proyecciones, Impacto e Intervenciones. Marzo 2004. Pag.10
2. Secretaria de Salud de Honduras. Informe de la Unidad de atención Integral del Programa Nacional de ITS/VIH/SIDA. Año 2005.
3. Secretaria de Salud. Dirección de Planeamiento y evaluación de la Gestión, Departamento de Estadística. Boletín de Estadísticas Hospitalarias 2003. Pag 12.
4. Marco A, Gallego C, Lonca M, Pérez-Amigó P, Monfort A, Gramunt J Estudio multicéntrico penitenciario sobre adherencia a corto plazo de una Pauta antirretroviral con Nelfinavir y/o Saquinavir.
5. Romero I., Casaravilla D. Adherencia a los ARV: Un desafío actual en la región. Investigación en diez países de América Latina. 2006. Pag. 7.
6. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Invest N Engl J Med 1998; 338: 853 – 860.
7. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA *et al.* Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. Ann Intern Med 2001; 135: 17 – 26.
8. Gunhard HF, Wong JK, Ignacico CC. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance blood and lymph nodes alter year of potent antiretroviral therapy. J Virol 1998; 72: 2422 – 8.
9. Morales G¹, Aragon M , Martinez T , Castro L . Alonso C. Adherencia de los pacientes a la terapia ARV en los CESAMOS Alonso Suazo y Carrizal. Boletín Epidemiológico ITS/VIH/SIDA. Honduras. April, 2006
10. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update. December 2005.
11. Fong O., Ho C., Fung L., Lee F., Tse W., Yuen C., Sin K., Wong K. Determinants of Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in Chinese HIV/AIDS patients. HIV Medicine, Volume 4, Number 2, April 2003, pp. 133-138(6)

12. Secretaria de Salud de Honduras. Normas de Atención Clínica del Adulto con VIH/Sida. Abril 2003. Pag 122.
13. Knobel H., Alonso J., Casado J., Collazos J., González J., Ruiz I., Kindelán J., Carmona, A., Juega J., Ocampo A., GEMMA study group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of VIH- infected patients. IAS Conf HIV Pathog Treat. 2001, July 8-11.
14. Escobar I., Knobel H., Polo R., Ortega L., Martín-Conde M., Casado J., Codina C., et. al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. Farm Hosp. 1999; 23(4):215-229.
15. Reyero G del C. Sida: factores psico-sociales en la adherencia al tratamiento. Argentina, 2006.
www.ucp.edu.ar/conexiones/2006/pdf/sida_factores_psicosociales.pdf
16. Departamento de ITS/VIH/SIDA de la Secretaria de Salud de Honduras. Normas de Atención Clínica del Paciente Adulto con VIH/SIDA, Abril 2003; Cap.6: 122.
17. 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; 37: 775-81.
18. Caballero F.J., Márquez M., Guerrero F., Hernández-Quero J., Gálvez C., Pérez M., Nuño E., Villar A., Gómez-Mateos J., Pasquau J. Análisis del cumplimiento del tratamiento antirretroviral en andalucía mediante encuestas de prevalencia, 1998-2000. Med. Interna. Hospital Punta de Europa. Algeciras, Cádiz.
19. Golin CE, Liu H, Hay RD, Millar LG, Beck CK, Ickovics J, Kaplan AH, Wenger NS. A prospective study of predictors of adherence to combination Antiretroviral medication. J Gen Intern Med. 2002 Oct; 17(10): 756-65.
20. Ammassari A., Antinori A., Aloisi M.S., Trotta M.P., Murri R., Bartoli L., Arminio Monforte A., Wu A.W., Starace F. Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV infected persons. Psychosomatics, October 2004; 45: 394-402.
21. Haubrich RH., Little SJ., Currier JS., Forthal DN., Kemper CA., Beall GN., Johnson D., Dube MP., Hwang JY., McCutchan JA. The value of patient-

reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative treatment Group. *AIDS*. 1999 Jun 18; 13 (9): 1099-107.

22. 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 Jun;8 (3):261-9.
23. Starace F., Ammassari A., Trotta M.P., Murri R., De Longis P., Izzo C., Scalzini A., d'Arminio Monforte A., Wu A. W., Antinori A. Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002; 31:S136–S139.
24. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effect of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101–7.
25. Hawkins T. MD. Antiretroviral treatment initiation: interventions to enhance medication adherence. *Public Health & Prevention*. 2006
26. Ammassari A., Trotta MP, Murri R., Castelli F., Noto P., Vecchiet J., D'Arminio A., Wu AW., Antinori A. Correlates and predictors of adherence to Highly active antiretroviral therapy: overview of Publisher literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31 suppl 3: S123-7 (ISSN:1525-4135).
27. Horne R., Buick D., Fisher M., Leake H., Cooper V., Weinman J. Doubts About necessity and concerns about adverse effects: identifying the types of beliefs that are associated with non-adherence to HAART. *Int J STD AIDS*. 2004; 15 (1):38-44 (ISSN: 0956-4624).
28. Ammassari A., Murri R., Pezzotti P., Trotta M.P., Ravasio L., De Longis P., Caputo S., Narciso P., Pauluzzi S., Carosi G., Nappa S., Piano P., Izzo C., Lichtner M., Rezza G., Monforte A., d'Arminio A. , Ippolito G., Moroni M., Wu W. Self-Reported Symptoms and Medication Side Effects Influence Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in Persons With HIV Infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 28(5):445- 449, December 15, 2001

29. Godin G., Naccache H., Lamberst LD, Trottier S. Prediction of adherence to antiretroviral: a one year longitudinal study. *AIDS Care*. 2005; 17(4): 493-504 (ISSN:09540121).