INDICACIÓ DEL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL DIRECTAMENT OBSERVAT PER PACIENTS VIH POSITIU

Miguel Alarcón Gutiérrez

Fundació Unitat d'Investigació en Tuberculosi (FuiTB)

Servei d'Epidemiologia, Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB)

Joan Pau Millet Vilanova

Fundació Unitat de Investigació en Tuberculosi (FuiTB)

Serveis Clínics, Barcelona

Centre d'Investigació Biomèdica en Red Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP)

Patricia García de Olalla

Servei d'Epidemiologia, Agencia de Salut Pública de Barcelona (ASPB)

Centre d'Investigació Biomèdica en Red Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP)

Joan A. Caylà

Fundació Unitat d'Investigació en Tuberculosi (FuiTB)

Centre d'Investigació Biomèdica en Red Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP)

Maig 2018

INDEX

LLISTA D'ABREVIACIONS....4
PRESENTACIÓ....5
INTRODUCCIÓ....7
METODOLOGIA....9
Definicions operatives d'adherència....9
1. Revisió bibliogràfica....10
Estrategia de recera....10
Criteris de selecció....10
Anàlisi de la informació....11
2. Enquesta a experts en VIH....11
Mostra....12
Anàlisi de la informació....12
RESULTATS....13
1. Revisió bibliogràfica....13
a. Nivell d'adherència i factors associats....13
b. Experiències de TDO en VIH en l'àmbit internacional....15
2. Enquesta a experts en VIH....17
DISCUSSIÓ....19
CONCLUSIONS....23
RECOMANACIONS....24
AGRAïMENTS....26

TAULES 27
Taula 1: Nivell d'adherència i factors associats al cumplimient del tratactament antiretroviral. Artícles publicats entre els anys 2007 i 2017. 27
Taula 2: Nivell d'adherència i factors associats al cumpliment del tratactament antiretroviral a Espanya. Revisió de la literatura a partir d'Ortego et al.....34
Taula 3: Experiències previes de tractament antiretroviral directament observat en VIH. Artícles publicats entre els anys 2007 i 2017 39
Taula 4. Resultats de l'enquesta realitzada a 11 experts en tractament antiretroviral. Espanya, desembre 2017. 47
BIBLIOGRAFIA 50
ANNEX 1 64

LLISTA D'ABREVIACIONS

VIH	Virus de la immunodeficiència humana
TAR	Tractament antiretroviral
TB	Tuberculosi
ITS	Infecciones de transmissió sexual
SIDA	Síndrome d'immunodeficiència adquirida
CV	Càrrega viral
TDO	Tractament directament observat
OMS	Organització Mundial de la Salud
CD4	Limfòcits T CD4
UDI	Ús/usuaris de drogues intravenoses
NSE	Nivell socioeconòmic
PMM	Programa de manteniment amb metadona
HSH	Homes que tenen sexe amb altres homes
VHC	Virus de l'Hepatitis C
VHB	Virus de l'Hepatitis B
OR/ ORa	Odds ratio/ Odds ratio ajustada
RR/ RRa	Risc relatiu/ Risc relatiu ajustat
HR/HRa	Hazard ratio/ Hazard ratio ajustada

PRESENTACIÓ

A Catalunya s'estimen en 33.600 persones les que viuen amb VIH, de les quals un 58% (prop de 20.000) es troben en tractament antiretroviral (TAR), i la majoria d'elles resideixen a Barcelona ciutat (1). Malgrat els esforços que s'estan realitzant, solament a la ciutat de Barcelona cada any es diagnostiquen aproximadament 400 nous casos de VIH, el que suposa un gran cost econòmic i social (2).

El TAR que existeix actualment és molt eficaç, millora significativament la supervivència, el que afavoreix una esperança de vida quasi igual a la de la població no infectada per VIH (3). D'altra banda, és un tractament crònic, en principi de per vida, i això facilita que de la mateixa manera que amb altres tractaments crònics com el de la diabetis, la hipertensió arterial o la tuberculosi (TB), un percentatge significatiu de pacients no tinguin una bona adherència al tractament. En aquestes malalties, la mala adherència s'ha relacionat amb factors socials i econòmics, amb el sistema sanitari, tipus de tractaments i amb factors personals (4).

En el context actual, on és imprescindible assolir alts nivells d'adherència al TAR per mantenir sota control la pandèmia del VIH, existeix una creixent necessitat d'incorporar el tractament directament observat (TDO) d'aquesta teràpia per a determinats pacients. L'experiència prèvia de TDO en TB pot ser de gran ajuda en la comprensió i incorporació en persones VIH positives que siguin identificades com poc adherents o pertanyents a grups vulnerables. Aplicar aquesta estratègia també podria significar donar un pas endavant en millorar la seva vinculació al sistema sanitari.

A continuació es presenta un informe tècnic en relació amb el TDO per el TAR. Es presenten els antecedents epidemiològics actuals en relació amb l'adherència al tractament, així també com dels seus factors associats. També es revisen diferents estudis publicats en relació amb l'efectivitat i viabilitat d'aquesta intervenció, i es reuneixen opinions d'experts en TAR sobre la necessitat d'aplicar un programa d'aquestes característiques en certs col·lectius de pacients.

Serveis Clínics

Així doncs, la finalitat última d'aquest informe és donar recomanacions per millorar l'adherència al TAR i conseqüentment optimitzar el control de la infecció per VIH, tant a nivell individual com a comunitari.

INTRODUCCIÓ

El maneig de la pandèmia del VIH segueix sent un problema de vital importància per la salut pública a nivell mundial. L'estratègia 90-90-90 de ONUSIDA implica diagnosticar el 90% de les persones infectades, tractar el 90% i aconseguir la supressió virològica en el 90% d'aquests (5). Per aconseguir aquest últim objectiu, l'adherència al tractament és essencial. Mantenir un nivell d'adherència elevada facilita la supressió viral independentment de la població estudiada i del TAR utilitzat, si bé existeixen diferents nivells d'adherència segons pauta de tractament administrada (6–12).

S'ha demostrat que una mala adherència al TAR eleva el risc de progressió de la infecció a etapa SIDA, on una variació del 10% en l'adherència pot significar un canvi del 28% del risc de progressió (13,14). També és un factor determinant per l'aparició de resistències al tractament, degut a que convergeixen dos factors que promouen els seu desenvolupament quan existeix una baixa adherència: la replicació viral i la exposició al fàrmac antiretroviral (15,16).

En relació a la qualitat de vida, s'ha demostrat que després d'iniciar-se el TAR totes las persones milloren aquest indicador. S'ha objectivat també que els pacients menys adherents son els que tenen una pitjor avaluació dels components de salut física i mental (17). Aquest conjunt de problemes de salut física i mental associats a la baixa adherència deriven en major risc de mort d'aquestes persones. Aquest risc augmenta a partir de dues dosis de TAR oblidades (12,18–21).

S'estima que la prevalença de bona adherència al tractament (considerant que s'han pres més del 90% de les dosis) es del 62% a nivell mundial (22), mentre que a Espanya s'estima en un 54% (23), similar a la xifra estimada de Estats Units i Canadà (55%)(24). L'impacte a nivell comunitari de la falta d'adherència al TAR és important donat que se l'associa un augment de

la càrrega viral (CV), el qual farà augmentar la transmissió del virus i les seves possibles variables resistents suposant un important impacte per la Salut Pública de la població (25,26).

El TDO s'ha plantejat com una estratègia altament cost-efectiva per al maneig de malalties de les quals l'adherència al tractament, usualment difícil d'obtenir, resulti essencial per obtenir resultats a nivell individual i comunitari. La TB és un exemple on el TDO ha estat important per aconseguir millorar no només el compliment del tractament, sinó també les tasses de curació, evitar noves infeccions i l'aparició de resistències. És per això que ha estat promoguda per la Organització Mundial de la Salut (OMS) sobretot des de l'any 1993 (4).

L'objectiu d'aquest informe és revisar el grau d'adherència de TAR, en l'àmbit internacional i nacional espanyol, descriure els factors associats, les poblacions més vulnerables i revisar experiències realitzades sobre TDO en VIH, a més de conèixer les opinions d'un grup d' experts en el maneig i tractament del VIH en relació al TDO. Tot això amb la finalitat d'aportar recomanacions que ajudin a millorar el control d'aquesta infecció, com podria ser la indicació de TDO para el TAR en aquells pacients amb factors associats a mala adherència.

METODOLOGIA

Per complir el primer objectiu es va realitzar una revisió bibliogràfica de les publicacions científiques per conèixer els nivells d'adherència al TAR en l'àmbit internacional i a Espanya, els seus factors associats a mala adherència i sobre las experiències publicades sobre el TDO en pacients VIH. Per el segon objectiu, es va realitzar una enquesta auto administrada a experts en el maneig i tractament del VIH.

Definicions operatives d'adherència

L'adherència a medicaments està definida per la OMS com "el grau en que la presa de medicament d'una persona correspon amb les recomanacions convingudes d'un proveïdor de la salut" (27). Per tant, en el cas del VIH podríem entendre-la com el grau en que la presa del TAR d'una persona seropositiva correspon amb la prescripció mèdica.

Existeixen diferències tant en la metodologia de mesura de l'adherència al TAR, com en el establiment del nivell necessari pera que un pacient sigui considerat com adherent.

Pel que fa als mètodes de mesura d'adherència, el més utilitzat ha estat el recompte de pastilles, considerant que aquest té una relació lineal amb el nivell plasmàtic del fàrmac (28). La revisió de Glass et al. (29) descriu els mètodes més utilitzats, que són: l'auto report, el recompte de pastilles, els registres farmacèutics per d'emplenat i monitors mecànics o electrònics d'ús (MEMS o TDM). El treball mencionat destaca que no existeix un mètode *Gold standard*, encara que en la pràctica clínica l'auto report té molts avantatges sobre la resta dels mètodes.

Sobre el nivell d'adherència necessari no hi ha consens clar, però els estudis refereixen una adherència de com a mínim un 90% com l'adequada per aconseguir supressió viral (13,30,31).

1. Revisió bibliogràfica

Estratègia de recerca

Per la revisió d'adherència a TAR i els seus factors associats es va realitzar la recerca en la base de dades Pubmed-MEDLINE amb els termes "(HAART OR (highly active antiretroviral therapy)) AND (adheren* OR compliance) AND (HIV OR AIDS OR (human immu* virus) OR (acquired immu* syndrome))". Es va realitzar, a més una revisió de la literatura sobre aquest tema en l'àmbit espanyol, per la qual cosa es va utilitzar el treball d'Ortego *et al* com a referència (22). Finalment, per a revisar i analitzar experiències prèvies sobre TDO en VIH, es va realitzar una recerca a Pubmed-MEDLINE amb els termes ("HAART" OR "highly active antiretroviral therapy" OR "HIV" OR "AIDS" OR "human immu* virus" OR "acquired immu* syndrome") AND ("directly observed" OR "DOT" OR "mDOT" OR "directly supervised" OR "directly observed therapy" OR "DOT-HAART" OR "DAART")

Criteris de selecció

Per la revisió de grau d'adherència i factors associats, es van incloure articles amb les següents característiques:

- Revisions sistemàtiques, metanàlisi i estudis observacionals transversals o de cohorts, publicats en el període 2007-2017.
- Publicació en anglès o castellà.
- Realització de mesurament de l'adherència a TAR al menys un cop i ús de al menys un dels cinc mètodes descrits: auto report, recompte de pastilles, registres farmacèutics d'emplenat i monitors mecànics o electrònics d'ús.
- Avaluació de factors associats a l'adherència.

Per a la revisió d'experiències prèvies de TDO en pacients VIH, es van incloure articles amb les següents característiques:

- Estudis randomitzats, comparatius, d'avaluació, revisions sistemàtiques o metanàlisis publicats en el període 2007-2017.
- Publicació en anglès o castellà.
- Descripció d'una intervenció que suposés observació directa de almenys una proporció de TAR.
- Inclusió d'un grup de comparació.
- Inclusió d'almenys un dels següents resultats en la comparació: nivell d'adherència, CV, nivells de limfòcits T CD4 (CD4), acceptabilitat o nivell d'estigma.

Anàlisi de la informació

Es va realitzar un resum de la informació dels estudis seleccionats. Per a la revisió de grau d'adherència i factors associats es van incloure les següents variables: dissenyi àmbit d'estudi, mostra estudiada, adherència obtinguda, mètode(s) de mesurament d'adherència i factors associats a l'adherència. Aquests factors van ser descrits en el cas d'aconseguir significació estadística en l'estudi, i es va expressar la proporció o la importància relativa quan va estar disponible aquesta informació.

En el compendi d'experiències prèvies de TDO en pacients VIH, es van incloure les següents variables: dissenyi àmbit d'estudi, mida de la mostra i resultats obtinguts en els grups intervinguts i controls. Els resultats van se expressats en totals i proporcions, importància relativa i significació estadística quan va ser possible obtenir-los.

2. Enquesta a experts en VIH

Es va dissenyar una enquesta breu per ser resposta de forma auto administrada por experts en VIH que prescriuen TAR a Espanya (Annex 1). L'objectiu va ser avaluar la percepció en relació a l'adherència en la població que atenen, sobre poblacions en les que aquesta podria ser millorable, experiències de TDO en el seu medi i opinió sobre la factibilitat d'implementació de

TDO. Aquesta enquesta es va consensuar entre tres dels autors i va ser revisada per dos experts en VIH externs a l'estudi, i va incloure preguntes tancades categòriques i preguntes obertes.

Mostra

Es van seleccionar per conveniència 15 experts en VIH de diferents ciutats d'Espanya en quatre Comunitats Autònomes: Barcelona, Madrid, San Sebastià, Lleida i Còrdova.

Anàlisi de la informació

Per les variables categòriques es van calcular proporcions, expressant-les en percentatges. Per les preguntes obertes es va realitzar una categorització segons tòpics i després es van calcular proporcions, que van ser presentades en percentatges en relació al número d'experts enquestats.

RESULTATS

1. Revisió bibliogràfica

a. Nivell d'adherència i factors associats

En la recerca realitzada a nivell internacional es van identificar 609 articles, dels quals es van seleccionar 26. La taula 1 resumeix el nivell d'adherència i factors associats al compliment de tractament antiretroviral dels principals articles publicats entre 2007 i 2017. Per l'anàlisi de la situació espanyola es van revisar 25 articles, dels quals es resumeixen les seves principals característiques en la taula 2.

Definició i nivells d'adherència

Tant en l'àmbit internacional com en el nacional, la majoria dels estudis defineixen l'adherència com un compliment correcte del TAR superior al 90% (18,23,32–52) o 95% (22,39,53–64). Les revisions sistemàtiques i metanàlisis incloses van considerar múltiples mètodes de mesurament de l'adherència, com el auto report, registre de farmàcia i nivells plasmàtics de fàrmacs (22,23,32,33,53,54,59,60,65–71). Per la resta d'estudis, el mètode més utilitzat per mesurar-la va ser l'auto report (18,35–37,39,40,42,44,46,48–53,55,57,61,62,64,72–75).

El nivell d'adherència poblacional observat en tots els estudis revisats va estar per sota del 80%, presentant una variabilitat entre el 37,0% i 77,6%. A nivell internacional, els metanàlisis van mostrar valors entre 54,6% i 67,6% (23,53,59,60,65), mentre que els estudis observacionals reporten adherències compreses entre 37,0% i 76,5% (34,55–58,72,73). En el àmbit espanyol, els nivells d'adherència reportats van variar entre el 39,7% i 75,8%, i el número de subjectes en els mencionats estudis oscil·la entre 50 i 3004.

Factors associats a mala adherència a TAR en l'àmbit internacional

A nivell internacional, una pitjor adherència es va associar a pitjors marcadors clínics coma l'existència d'una major CV (23,59,67,69,72,74), un menor nivell de CD4 (55,57,67,69,74) i una major mortalitat (58). També es va associar a major proporció de reaccions adverses (55,76) i mala salut mental (33,57,60,66,68,69,71,73,74,76,77). L'ús de drogues intravenoses (UDI) es va associar a una pitjor adherència, tant actual com en el passat (32,34,58,68–71,74,76,77), també l'ús de drogues per altres vies (34,53,60,74,77) i l'abús d'alcohol (OH) (54,60,67,71,77). Entre els UDI, el fet d'estar en programa de manteniment amb metadona (PMM) es va associar a una millor adherència (23,68,71).

En relació a factors associats a mala adherència referits al proveïdor de salut, es van descriure la distància al centre sanitari (54), la manca de medicaments (54) i la complexitat del tractament o polifarmàcia (34,56,60,69).

Els factors sociodemogràfics associats a una pitjor adherència van ser: ser jove (57,60,74,76), ser heterosexual (76), tenir un menor nivell socioeconòmic (NSE) (68,71) i estar en l'atur (76). També es van descriure altres factors que tenen a veure amb l'entorn social i cultural que poden ser conductors d'una pitjor adherència, com l'estigma (54,78), el baix recolzament social (68,76) i baixos coneixements en relació a la infecció i el seu tractament (57,69,78).

Factors associats a mala adherència a TAR en l'àmbit espanyol

A nivell nacional, una pitjor adherència es va associar a l'existència d'una major CV (35,42,44,45,48,51), un menor nivell de CD4 (51,52) i una major mortalitat (18). També es va associar a major proporció de reaccions adverses (38) i mala salut mental (40,46,47,52). Per altre part, una pitjor adherència es va associar a la coinfecció per hepatitis B (37) i hepatitis C (37,61). També es va associar a una pitjor adherència ser UDI (34–36,40,51,52,63,75), l'ús de drogues per altres vies (34,49,61,62,79) i l'abús de OH (62). Entre UDI, estar en PMM es va associar a una millor adherència al TAR (40).

Pel que fa a factors associats a mala adherència referits al proveïdor de salut, es va descriure la complexitat del tractament o la existència de polifarmàcia (34,56).

Els factors sociodemogràfics associats a una pitjor adherència a Espanya van ser: ser jove (43,47,52,61,64), ser dona (47,61), ser heterosexual (40,43), posseir un menor nivell educatiu (64) i estar en l'atur (35,64). Factors en relació a l'entorn social i cultural relacionats amb pitjor adherència van ser la manca de recolzament social (40,46,52) i la manca de confiança en mantenir tractament (49).

b. Experiències de TDO en VIH en l'àmbit internacional

En la recerca es van identificar 220 articles, dels que es van seleccionar 19. La taula 3 resumeix les seves principals característiques. D'ells, 14 eren estudis randomitzats, 3 estudis observacionals i 2 metanàlisis. El número de subjectes sota TDO en cada publicació va variar entre 20 i 175.

En relació a la població estudiada, 8 estudis van ser realitzats en població que iniciava TAR per primer cop, mentre que 8 van ser realitzats en població usuària de drogues, dos en població general usuària de TAR i una en població reclusa a la presó.

Acceptabilitat i estigma

L'estudi de Munyao i col·laboradors va mostrar una elevada acceptació al TDO entre els pacients (80). Malgrat això, una proporció important va descriure que la intervenció de 24 setmanes va ser molt perllongada. Kaai i col·laboradors, per una altra banda, van descriure que l'estigma percebut entre els usuaris sotmesos a TDO disminueixi no es major que els usuaris no intervinguts (81).

Adherència

El metanàlisi de Hart et al va descriure una major adherència al TAR en tots els grups de persones intervingudes per programes de TDO (82).

En població general que inicia TAR per primera vegada, la majoria dels estudis no van tenir resultats significatius en quant a adherències (83–86). Solament en les experiències de Sarna et al. i en la de Pearson et al. es va evidenciar un major nivell d'adherència en el grup sota TDO (87,88). En l'últim estudi esmentat, aquesta major evidència es va perllongar en el temps un cop finalitzada la intervenció.

En persones privades de llibertat no es va associar una major adherència en el grup sota TDO (89). En el grup d'usuaris de drogues, la majoria dels estudis van mostrar una adherència al TAR significativament major entre els usuaris en programes de TDO (90–93), però desprès de discontinuar la intervenció, aquesta diferencia va desaparèixer (92).Per una altra banda, es va descriure que l'ús actiu de drogues entre UDI en programa de TDO no tenia repercussió en els nivells d'adherència (91).

Indicadors clínics

El metanàlisi de Hart et al. va mostrar una major proporció d'usuaris amb CV indetectable al final dels programes de TDO. A més, aquest pacients també van tenir un major nivell de CD4 (82).

En població que va iniciar el TAR per primera vegada sota programes de TDO, en la majoria no es van trobar associacions clíniques significatives (83,85–87). L'estudi de Nachega et al. va mostrar una mortalitat menor en el grup sota TDO als 24 mesos (84), mentre que l'estudi de Pearson et al. va mostrar una major probabilitat d'augment de CD4 fins a 10 mesos després de finalitzar la intervenció (88).

En persones privades de llibertat es van veure diferencies significatives en la CV, però la diferencia en supressió viral no va ser significativa (89). En usuaris de drogues, l'evidencia va ser més contundent. El TDO es va associar significativament a menor CV (90,93,94), fins i tot a una major proporció d'usuaris amb CV indetectable (92,93,95). També a majors nivells de CD4 (92,94,95). Tot això es veu reforçat en ambdós metanàlisi revisats, que van mostrar benefici en els nivells de CV i CD4 entre las persones intervingudes que utilitzaven drogues o estaven en PMM (82,96). També s'ha descrit en aquesta població que la resistència al TAR no va augmentar en el grup intervingut (97).

2. Enquesta a experts en VIH

L'enquesta va ser enviada a 15 experts en VIH a nivell nacional, dels quals 2 no prescrivien TAR. Finalment van respondre 11 d'ells (84,6%). La taula 4 resumeix els principals resultats de l'enquesta.

Una part important dels experts (72,7%) va considerar que l'adherència en la població general es troba entre un 90 i 99%. Però al parlar de poblacions especials, com UDI, indigents, immigrants de països de baixa renta, menors d'edat i consumidors excessius d'alcohol, un 45,5% va manifestar que l'adherència en aquesta població és menor al 80%. La major part (90,9%) va estar d'acord en que l'adherència al TAR és millorable en algunes subpoblacions. Les principals subpoblacions nomenades van ser els UDI (54,5%), les persones amb consum excessiu d'alcohol (45,5%), els immigrants (45,5%) i indigents (36,4%).

Al consultar sobre la pràctica de TDO en l'entorn pròxim de l'expert, 72,7% va reconèixer que sí es realitza. En aquest entorn, la unitat encarregada de donar TDO és heterogènia en les respostes: unitat i encarregats socials (27,3%), unitat de TB (18,2%), en el context de la presó (18,2%) o la mateixa unitat de VIH hospitalària en casos especials (18,2%).

Un 63,6% va veure factible un programa de TDO en el seu entorn. Creuen que aquest seria portat a terme a domicili per serveis socials (54,5%) o per personal especialitzat (45,5%).

Organitzacions no governamentals (ONG) (45,5%) i les unitats de VIH hospitalàries (27,3%) va ser mencionades com a entitats de referència que treballen per millorar l'adherència al TAR o el seguiment clínic-terapèutic del pacient.

Les idees que van donar els enquestats per millorar l'adherència al TAR en col·lectius vulnerables van ser heterogènies. Entre elles van mencionar la connexió i millora dels serveis socials, l'ús de tractaments de llarga durada, incentivar l'adherència, realitzar TDO a domicili, realitzar un seguiment proper per personal d'infermeria, crear un equip multidisciplinari o un sistema farmacèutic de control.

DISCUSSIÓ

La revisió bibliogràfica i l'enquesta realitzada evidencien que l'adherència al TAR es millorable en la població general, i més encara en poblacions vulnerables. Això s'ha vist tant a nivell internacional com en l'àmbit espanyol. Les experiències de TDO en pacients VIH son efectives en poblacions vulnerables, tot i que l'adherència disminueix un cop es finalitza la intervenció. Els experts en TAR d'Espanya enquestats coincideixen en la necessitat de millorar l'adherència en les poblacions vulnerables i la majoria veu factible un programa de TDO per TAR en aquestes persones.

La revisió de la literatura posa de manifest que l'adherència al TAR dista molt del nivell ideal per aconseguir una supressió virològica que pugui ser beneficiosa per disminuir la morbiditat, mortalitat i transmissió del VIH en la comunitat (6–12). Aquesta situació s'observa tant en l'àmbit internacional com nacional, on els nivells màxims d'adherència reportats es situen entre el 75 i 78% (32,56).Els estudis inclosos en aquesta revisió son molt heterogenis en relació a la mesura i definició de l'adherència. Malgrat això, les diferents formes de mesura reportades han estat validades prèviament (29). El percentatge d'adherència considerada com adequada en la majoria dels estudis es situa entre el 90% i el 95%, xifres que es correlacionen amb indicadors d'èxit en el tractament (13,30,31).

En aquesta revisió s'ha aconseguit evidenciar que la manca d'adherència té correlació amb una elevada càrrega viral, amb menors nivells de CD4, i fins i tot, tal com s'evidencia en alguns estudis, amb una elevada mortalitat (12,18–21).Els grups poblacionals amb menor nivell d'adherència al TAR han estat els UDI, persones amb els quals tenen antecedents d'abús de substàncies, incloent l'alcohol, i les persones amb patologies o problemes de salut mental. Altres grups vulnerables descrits han estat els joves, heterosexuals, persones amb baix nivell socioeconòmic i persones en situació d'atur. A Espanya s'afegeixen a aquest grup les dones i aquelles persones coinfectades amb els virus de les hepatitis B i C. El que sembla evident és

que la complexitat del tractament, el recolzament social, l'estigma i els coneixements personals semblen ser mediadors que determinen en certa forma l'adherència que pogués aconseguir-se en el pacient que esta sent o serà sotmès a TAR (40,46,49,52,54,68,69,76,78,80,81).

Els experts consultats que prescriuen TAR han tingut una elevada participació en l'enquesta. Aquests tenen una percepció molt diferent sobre el nivell d'adherència de la població general comparat amb les xifres obtingudes en la nostra revisió. Els experts la situen per sobre del 90% mentre que les dades obtingudes en aquesta revisió estan entre el 60% i 70%. No obstant, és concordant amb el nivell d'adherència percebut en les poblacions vulnerables i confirmen que en aquests casos és millorable.

Alguns dels experts consultats manifesten que ja es realitzen certs serveis de TDO per el TAR en alguns llocs, principalment a càrrec de la unitat de servei social, en el context de la presó, o lligat a TDO per estar coinfectat per TB. Malgrat això, aquests serveis no es realitzen de forma sistemàtica ni poblacional ni des d'una perspectiva de Salut Pública amb un enfocament global i les entitats que es dediquen a la millora de l'adherència del TAR son principalment ONG. Per això, la major part dels experts veuen factible i probablement necessària la creació d'un programa de TDO per a administrar TAR a persones seropositives que pertanyen a les poblacions vulnerables. Aquesta, refereixen, hauria de ser administrada idealment el domicili per serveis socials o per personal especialitzat en TDO.

En altres malalties com la TB, existeix una amplia evidència en quant a la millora de l'adherència, la disminució de la morbi-mortalitat i de la transmissió de la infecció dels pacients sota TDO. És així com a Barcelona els nivells d'adherència cap a finals de la dècada del 1980 es situaven al voltant del 80%, i a l'any 1995 aquesta havia augmentat a més del 95%(98) i des d'aquest any es manté per sobre d'aquesta xifra. Factors que han influït han estat les millores en el Programa TB de Barcelona amb el seguiment dels pacients per infermeres de Salut Pública i per agents comunitaris de salut, i el TDO en poblacions vulnerables. També a

Barcelona, un programa pilot que després es va generalitzar, es va basar en donar TDO per TB als interns en la presó UDI, dels quals la majoria eren portadors del VIH. Per a això es van aprofitar els PMM intra penitenciaris i es van coordinar amb els recursos de PMM extra penitenciaris per a assegurar el tractament quan la persona obtenia la llibertat(99).

A Catalunya s'han publicat diversos artícles sobre TDO en TB que han demostrat la seva efectivitat(100–102). Ja l'any 1987 es va posar en marxa un programa pilot per a les persones sense sostre del districte de Ciutat Vella que consistía en facilitar-los allotjament en residències on s'allotjaven i rebien el TDO. D'aquesta manera es va demostrar una reducció dels costosos ingresos hospitalaris i una alta efectivitat en la curació de la malaltia(100). Posteriorment, des de 1997 a Barcelona ciutat i des de 1998 en les regions de Costa de Ponent, Nord Maresme i Lleida capital, el TDO per a malalts de TB es porta a terme des de Serveis Clínics, centre sociosanitàri especialitzat en el maneig de pacients complicatsamb TB.

Respecte a les experiències publicades sobre TDO en pacients VIH, existeix una gran heterogeneïtat en relació a la metodologia i població estudiada. Només les intervencions realitzades en UDI i persones en programes de substitució d'opiacis mostren millors resultats en relació a CV, nivells de CD4 i adherència. Però, l'efecte beneficiós en l'adherència sembla disminuir un cop es finalitza la intervenció. Això podria estar relacionat amb altres factors que podrien ser abordats durant la realització del TDO i no han estat informats en la majoria dels estudis. Aquests factors a abordar amb els pacients durant el període de tractament ja discutits en alguns dels articles revisats, podrien incloure l'educació sanitària, l'avaluació i seguiment proper de símptomes i detecció precoç d'efectes adversos a la medicació, o aprofitar el temps en TDO per realitzar intervencions psicosocials sobre aquesta població especialment vulnerable (82,94).

Com a limitacions a la revisió realitzada podríem destacar que aquesta revisió no ha permès determinar el temps de durada del TDO. Els estudis seleccionats tenen una gran heterogeneïtat a l'hora d'indicar quant temps el pacient ha d'estar en TDO. És possible que un

percentatge important de pacients després d'un temps en TDO i rebent informació sanitària puguin passar a tractament supervisat i posteriorment auto administrat. Es requereixen estudis al respecte per precisar aquestes possibilitats però l'experiència portada a terme amb tres pacients de la ciutat de Barcelona va demostrar que a partir dels sis mesos en TDO, els pacients podien passar a una pauta supervisada complint amb una adherència correcta (Dades no publicades SSCC.

Una altra limitació va ser la manca d'homogeneïtat en relació als mètodes d'intervenció, doncs s'han plantejat des de la supervisió diària de totes les preses de medicaments fins la supervisió dos cops per setmana. Però, sembla coincidir una major efectivitat en l'adherència i marcadors clínics en aquelles intervencions en que la supervisió és almenys 5 cops per setmana en UDI (89,91–95).

Així doncs, el TDO ha estat considerat per alguns autors com una gran oportunitat, més enllà d'assegurar el tractament, per a educar i donar consells sobre la malaltia, detectar reaccions adverses als medicaments, vincular al sistema sanitari i millorar la qualitat de vida de poblacions vulnerables (87,88,92,103). Per aconseguir això és necessari un treball multidisciplinari que inclogui empoderar al pacient, un recolzament professional adequat i coordinat entre els diferents nivells assistencials, mantenint sempre un enfocament poblacional i des de la Salut Pública (87,103).

CONCLUSIONS

El diagnòstic del VIH actualment és relativament fàcil i cada cop s'aconsegueix de forma més precoç. Malgrat això, en el tractament crònic pot ser complicat mantenir una bona adherència al TAR i per tant una CV indetectable.

En aquesta revisió es van aconseguir identificar grups poblacionals amb menor adherència al TAR, sobre els quals s'haurien de prioritzar accions des de la Salut Pública. Aquest grup està representat principalment per UDI, usuaris d'altres drogues, persones amb abús d'alcohol i amb patologies mentals.

El TDO és una eina útil en persones UDI i relativament fàcil de portar a terme si el pacient ja esta en PMM. L'evidència en altres grups poblacionals, com joves, reclusos indigents, és escassa i heterogènia.

A més del benefici en l'adherència, el període en TDO representa una molt bona oportunitat per aconseguir una correcta monitorització d'efectes adversos, educació sanitària i treball psicosocial amb el pacient. La modificació d'aquests factors pot aconseguir un impacte a llarg termini en el control individual i comunitari de la malaltia, com s'ha vist amb èxit en l'experiència del TDO no només per curar la TB, sinó també per trencar el seu cicle de transmissió.

Els experts espanyols consultats coincideixen en la necessitat de millorar l'adherència en les poblacions vulnerables i avaluen com factibles els programes de TDO per als TAR.

RECOMANACIONS

El TDO és una eina l'efectivitat de la qual ha estat demostrada àmpliament en TB. En els TAR, la revisió efectuada i les opinions d'experts en VIH del nostre país recolzen la idea d'impulsar un programa pilot destinat a les subpoblacions de pacients VIH amb major probabilitat d'abandonar aquests tractaments, o en aquells pacients en que es detecti una disminució en l'adherència. Aquests programes haurien de ser avaluats amb la finalitat de millorar-los i estendre'ls.

El TDO es mostra especialment útil en UDI per la qual cosa es recomana aprofitar els programes de substitució d'opioides per donar primer el TAR, procurant sempre una bona adherència. Per això s'han de considerar els factors que afecten l'adherència, com la complexitat del tractament, l'existència de coinfeccions, el nivell educatiu, el consum actiu de drogues i l'existència de patologies de salut mental.

Són necessaris més estudis sistematitzats per avaluar el TDO en poblacions vulnerables amb HIV, així com també són necessaris estudis de cost-efectivitat i cost-oportunitat d'aquestes intervencions. Mentrestant, seria necessari implementar un o varis equips multidisciplinaris que treballin sobre els diferents factors que afecten a l'adherència i que realitzin TDO del TAR. Durant el període de tractament, els diferents factors a treballar amb els pacients haurien d'incloure l'educació sanitària, l'avaluació i seguiment proper de símptomes i detecció precoç d'efectes adversos a la medicació, així com intervencions psicosocials sobre aquesta població especialment vulnerable.

El moment epidemiològic actual que viu la pandèmia del VIH ens interpel·la a tots i fa que sigui necessari prendre noves accions per combatre-la. Una nova estratègia que podria tenir un impacte important hauria de ser la descrita en aquest informe. Iniciar el TAR de forma directament observada diària, per un professional sanitari qualificat durant un període de temps definit, sobre els pacients vulnerables com els reflectits en aquest informe i sobre els

que existeix un risc d'abandonament. Aquesta pot ser una molt bona eina per disminuir la CV a nivell comunitari i per tant disminuir la transmissió i aparició de noves infeccions. Aquesta estratègia de TDO pot servir per evitar la progressió de la malaltia dels pacients, l'aparició de malalties oportunistes o de resistències als fàrmacs antiretrovirals, a més de ser una molt bona forma de mantenir al pacient vinculat al sistema sanitari.

AGRAÏMENTS

El nostre especial agraïment als següents especialistes en VIH per la seva col·laboració en la complementació de l'enquesta.

Dr. Juan Berenguer, Hospital Gregorio Marañón de Madrid

Dr. Pere Domingo, Hospital Arnau de Vilanova, Hospital Santa María, Lleida

Dr. Adrià Curran, Hospital Vall d'Hebron de Barcelona

Dr. José A. Iribarren, Hospital Donostia de San Sebastià

Dr. Hernando Knobel, Hospital del Mar de Barcelona

Dr. Andrés Marco, EAPP de Barcelona

Dr. Josep M. Miró, Hospital Clínic de Barcelona

Dr. Santiago Moreno, Hospital Ramón y Cajal de Madrid

Dr. José Pérez, Hospital Ramón y Cajal de Madrid

Dr. Federico Pulido, Hospital 12 de Octubre de Madrid

Dr. Antonio Rivero, Hospital Reina Sofía de Còrdova

TAULES

Taula 1: Nivell d'adherència i factors associats al compliment de tractament antiretroviral. Articles publicats entre els anys 2007 i 2017.

Autor i any	Tipus d'estudi	Lloc estudi/ Població	Mostra	Adherència	Definició adherència mínim	Forma mesura Adherència	Factors associats a manca adherència
Protopopescu 2017(72)	Cohort	França	891	56,60% 33,30% 10,10%	100% 80-99,9%; <80%	Auto report	Associació amb càrrega viral a 12 anys
Robbins 2016(73)	Cohort	Estats Units	59	37,00%	100%	Auto report	Percepció de mala salut i mala salut mental
Uthman 2017(53)	Meta-anàlisi	Privats de llibertat	2895	54,60%	95%	Múltiple	Us de drogues es va associar a major adherència

Shubber 2016(54)	Metanàlisi		19016	No reportat	95%	Múltiple	Barreres: oblit, estar fora de casa, canvi de rutina, depressió, abús d'alcohol, estigma. En quant al servei clínic les barreres van ser: distància i falta d'estoc
Bezabhe 2016(55)	Cohort	Etiòpia	172	75,60%	95%	Auto report	CD4 menors, Majors símptomes VIH, reaccions adverses
Huan 2016(32)	Metanàlisi	Xina	6885	77,61%	90%	Múltiple	Subpoblacions: heterosexuals: 51% UDI: 61,61% Embarassades: 79,71% HSH: 88,48%
Calvo-Cidoncha 2015(56)	Cohort	Espanya. Pacients VIH-VHC	66	75,80%	95%	Registre farmacèutic	Complexitat tractament. Disminució adherència a 68,2% al afegir tractament per VHC
Memiah 2014(57)	Transversal	Àfrica sub-sahariana	2344	76,50%	95%	Auto report	Símptomes depressius, edat menor a 50, CD4 menor a 200, període menor en teràpia, baix coneixement sobre TAR

Bolsewicz 2016(76)	Revisió	Austràlia, Canadà, Regne Unit	No reportat	No reportat	No reportat	No reportat	Barreres Intrapersonal: baixa percepció necessitat TAR, salut mental. Interpersonal: falta de recomanació del proveïdor de salut, percepció negativa sobre el proveïdor de salut, usuari no connectat al sistema de cures, pobre relació amb la família i falta recolzament social. Extrapersonal: aturat, menor de 45 anys, viure en àrea rural, no tenir llar, heterosexual, efectes secundaris de medicació, comorbiditats, ús de drogues.
Hodgson 2014(78)	Revisió sistemàtica quali-quantitativa	Dones pre i post part	No reportat	No reportat	No reportat	No reportat	Poc coneixement VIH i transmissió, no coneixement d'estat serològic de la parella, estigma a nivell comunitari.
Feelemyer 2015(33)	Revisió sistemàtica	UDI, països renta mitja i baixa.	21258	71,90%	90%	Múltiple	Entrenament inadequat del personal sanitari, desordres mentals no tractats.

Cantudo-Cuenca 2014(34)	Cohort	Espanya	594	74,70%	90%	Registre farmacèutic	Transmissió per UDI, tractament previ amb TAR, alt risc amb problemes relacionats a drogues, polifarmàcia. En l'anàlisi univariat ingressos hospitalaris.
Kim 2014(65)	Metanàlisi	10-24 anys	10275	62,30%	85%	Càrrega viral i auto report	Estudis des de 2005 amb millor adherència (77%)
Patterson 2015(58)	Cohort	Canadà	5229	60,00%	95%	Registre farmacèutic	UDI amb menor adherència (van resultar amb major càrrega viral i mortalitat)
Kahana 2013(59)	Metanàlisi	0-25 anys	5344	67,58%	90-100%	Múltiple	Menor càrrega viral
Milloy 2012(77)	Revisió narrativa	Persones sense llar	No reportat	No mesurada	-	-	Depressió, UDI, ús drogues il·lícites, ús d'alcohol
Ortego 2011(22)	Metanàlisi	Espanya	9931	55,00%	95%	Múltiple	Estadi A de la malaltia, càrrega viral <200 copies/ml
Nakimuli-Mpungu 2012(66)	Revisió sistemàtica	Àfrica sub-sahariana	No reportat	No reportat	No reportat	Múltiple	Símptomes depressius (OR:0,45)

Puskas 2011(60)	Revisió sistemàtica	Països desenvolupats	No reportat	52,70% Dones 61,30% Homes	95%	Múltiple	Depressió, falta de recolzament, edat menor, ús de drogues i alcohol. En dones: negres, no embarassades, TAR amb 6 o més píndoles per dia, aquelles amb més fills, auto percepció d'augment de greix abdominal, problemes de son
Ortego 2011(23)	Metanàlisi		32380	62,00%	90%	Múltiple	Índex desenvolupament humà baix, raça negra, fora de programa de metadona, infecció avançada, UDI.
Azar 2010(67)	Revisió sistemàtica	Desordres relacionats amb l'ús d'OH	No reportat	No mesurat	95-100%	Múltiple	Menor adherència en desordres relacionats amb l'alcohol, major càrrega viral, menor CD4. Discordants en ús de recursos de salut (visita ambulatòria, urgència i hospitalització)
Herrmann 2008(74)	Cohort	Austràlia	247	45,00%	100%	Auto report	Edat menor, uso drogues, estrès, símptomes de depressió. Menor adherència es va associar amb major càrrega viral i menors nivells de CD4

Malta 2010(68)	Metanàlisi	UDI	14960	60,00%	75-100%	Múltiple	Pitjor adherència i resultats clínics en usuaris actius de drogues, condicions psiquiàtriques, NSE baix. El programa de metadona i recolzament social milloren adherència i resultats clínics
Wood 2008(70)	Revisió narrativa	UDI	No disponible	No disponible	No disponible	Múltiple	UDI tenen menor adherència i major tendència a discontinuar TAR. Factors que influeixen són empresonament (associat a més amb pitjor càrrega viral), inestabilitat per UDI, poca auto-eficàcia, comorbiditat amb VHC que porta a majors efectes secundaris.
Spire 2007(71)	Revisió Narrativa	UDI	No disponible	No disponible	No disponible	Múltiple	UDI amb menor accés i amb retard. Programa de metadona amb major adherència. Menor adherència en usuaris actius d'opioides, consum alcohol, pobresa, morbiditat psiquiàtrica i mala relació metge-pacient

Atinson 2009(69)	Revisió sistemàtica		No reportat	No reportat	80-100%	Múltiple	Predictors clínics OR 1,6. Predictors de comorbiditat (drogues, OH, depressió) OR: 1,6. Predictors de competència (autoeficàcia, educació, coneixements…) OR 2,0. Predictors de dosis (número de píndoles i dosis, complexitat tractament) OR 1,5. Majors nivells de no adherència s'associa amb pitjor pronòstic en càrrega viral

UDI: Usuaris de drogues intravenoses; HSH: homes que tenen sexe amb altres homes; TAR: tractament antiretroviral; VHC: virus d'hepatitis C; OR: Odds Ratio; NSE: nivell socioeconòmic

Taula 2: Nivell d' adherència i factors associats al compliment de tractament antiretroviral a Espanya. Revisió de la literatura a partir d'Ortego et al(22).

Autor i any	Tipus estudi	Mostra	Població	Adherència	Nivell adherència mínim	Forma medició Adherència	Factors associats a manca adherència	Observacions
Calvo-Cidoncha 2015 (56)	Cohort	66	VIH-VHC	75,80%	95%	Registre farmacèutic	Complexitat tractament. Disminució adherència a 68,2% al afegir tractament VHC	Pacients
Cantudo-Cuenca 2014 (34)	Cohort	594	General	74,70%	90%	Registre farmacèutic	Transmissió per UDI, ús previ de TAR, alt risc amb problemes relacionats a drogues, polifarmàcia.	
Inés 2008 (35)	Transversal	50	Privats de llibertat	42,00%	90%	Auto report	Càrrega viral detectable, UDI, no ocupació en presó.	Estudi en reclusos
Viciana 2008 (36)	Cohorte	978	General	58,30%	90%	Auto report	UDI (OR 0,83)	

Fumaz 2008 (61)	Transversal	87	En TAR>10 anys	67,50%	95%	Auto reporti nivell plasmàtic	Més joves, dones, ús de drogues actual, VHC	
Ventura 2007 (37)	Transversal	234	General	47,30%	90%	Auto report	Co-infecció VHB i VHC (Bivariat).	No es van mesurar en UDI, programa de metadona, orientació sexual.
Martín MT 2007 (38)	Cohort	1427 Homes 509 Dones	General	69,00% 59,00%	90%	Registre farmacèutic	Reaccions adverses	Estudi que relaciona reaccions adverses amb adherència
Ventura 2006 (39)	Transversal	63	General, no usuaris de drogues	39,70%	95%	Auto report		Estudi validació de qüestionari
Ladero 2005 (62)	Cohort	100	Usuaris programa metadona	43,00%	95%	Auto report	Cocaïna, Benzodiazepines, alcohol, cànnabis	

Ruiz 2006 (40)	Transversal	320	General	88,00%	90%	Auto report	Bivariat: UDI, heterosexuals, morbiditat psíquica. Programa de metadona i recolzament social amb millor adherència	
Tornero 2005 (41)	Transversal	68 homes 39 Dones	General	74,00% 72,00%	90%	No clar	Programa de metadona, abandonament anterior (Bivariat)	Estudi sobre despesa farmacèutica
Morillo 2005 (63)	Cohort	114	General	63,10%	95%	Registre farmacèutic	UDI (55,6%), Naïve (44,8%)	
Knobel 2004 (42)	Cohort	85	Població mal adherent	49,00%	90%	Auto report	Càrrega viral detectable	
Ortega L 2004 (43)	Transversal	136	General	44,00%	90%	Múltiple	Joves, infectats per UDI, heterosexuals	

Escobar 2003 (64)	Transversal	283	General	52,00%	95%	Auto report	Nivell d'educació menor, menor edat, es troben en situació inactivitat laboral, tenen pitjor situació d'ansietat i posseeixen antecedents d'abús d'alcohol i d'altres drogues	
Codina 2002(45)	Transversal	69	General	72,50%	90%	Recompte medicació sobrant	Càrrega viral major a 200	Estudi que compara mètodes de mesura adherència
Remor E 2002(46)	Cohort	92	No usuaris de drogues	45,60%	90%	Auto report	Ansietat, depressió, recolzament social, estrès	
Knobel 2002(48)	Cohort	3004	General	67,70%	90%	Auto report	Càrrega viral detectable	Estudi validació de qüestionari
Martín J 2001(50)	Transversal	242	General	46,70%	90%	Auto report	No diferencies entre adherents i no adherents	Estudi validació de qüestionari

Martín V 2002(49)	Transversal	206 (47% IDU)	General	48,00%	90%	Auto report	Ús de cocaïna, poca confiança en seguir tractament.	
Riera M 2002(47)	Cohort	202	General	58,80%	90%	Recompte de pastilles i nivells plasmàtics	Joves, dones, en programa de metadona, en tractament psiquiàtric i depressió.	
García de Olalla 2002(18)	Cohort	385 Homes 173 Dones	General	62,00% 58,00%	90%	Auto reporti registre farmacèutic	Major mortalitat (HR:3,87)	
Abellan 1999(51)	Cohort	164	General	75,60%	90%	Auto report	UDI RR: 1,25. Major càrrega viral i menors CD4	
Gordillo 1999(52)	Transversal	366	General	57,60%	90%	Auto report	Joves, UDI, depressió, sense recolzament social, nivell CD4 menor.	

VHC: virus d'hepatitis C; UDI: ús/usuaris de drogues intravenoses; TAR: tractament antiretroviral; VHB: virus d' hepatitis B; OR: Odds Ratio; RR: risc relatiu.

Taula 3: Experiències prèvies de tractament antiretroviral directament observat en VIH. Articles publicats entre els anys 2007 i 2017.

Autor i any	Tipus estudi	Població	Mostra (Intervenció vs control)	Metodologia intervenció	Resultats (intervenció vs No intervenció)	Observacions
White 2015(89)	ERC	Presó	20 vs 23	24 setmanes Totes les ingestes supervisades	Adherència(%): 97,1 vs 98,5 (p:0,40) Canvis en CV (log_{10}còpies): -1 vs -0,05 (p:0,02) Supressió viral(%): 53 vs 32 (p:0,21)	
Lucas 2013(104)	ERC	Programa tractament d'opioides	55 vs 52	12 mesos Una dosi al dia 5 dies a la setmana	CV<50 copies(%): 51 vs 40 (p:0,10) Adherència(%): 75 vs 71 (p:0,41) Visita emergències(%): 64 vs 67 (p:0,84) Hospitalització(%): 53 vs 50 (p:0,85) Malaltia oportunista(%): 9 vs 13 (p:0,55) Mortalitat(%): 7 vs 13 (p:0,35)	Temps mig d'ús de metadona és menor, els subjectes amb baixa adherència a metadona no va ser exclosos

Goggin 2013(83)	ERC	Pacients iniciant TAR	TDOm+ entrevista motivacional: 69 Entrevista motivacional: 70 Cures estàndard: 65	48 setmanes De dilluns a divendres i lloc més còmode pel pacient	Adherència(%): 64,6 vs 69,3 vs 75,5NS CV < 400 (%): 66,7 vs 80 vs 73,8NS (CI o valor p no reportat)	Major impacte a les 12 setmanes
Sorensen 2012(90)	Cohort	Usuaris programa de metadona, amb CV detectable, amb adherència < 95%, assistència almenys tres cops per setmana	24	24 setmanes TDO els dies que assistien a rebre metadona. A més una reserva a casa de 7 dies.	Retenció: 92% a 36 setmanes. Adherència: 36% basal a 94% a les 24 setmanes. CV indetectable: 0% basal a 76% a les 24 setmanes, 79% a les 48 setmanes (p<0,001) UDI actius a l'inici menor adherència (p<0,001). Al finalitzar diferencia NS	Usuaris s'emportaven medicació a casa quan no anaven a la clínica

Nahvi 2012(91)	ERC	Usuaris programa metadona	39 vs 38	24 setmanes 5 o 6 dies a la setmana un cop al dia	Adherència (%): 86 vs 56 (p<0,0001) Ús actiu de drogues: sense efectes en adherència en grup TDO	
Babudieri 2011(92)	Cohort retrospectiva	Ex UDI	106 TDO (DAART) 106 auto administrat en centre(SAT) 106 auto administrat fora del centre (OUT)	Administració de totes les dosis per personal de residència.	Mitjana de 24 meses Adherència SAT vs DAART:OR 0,35 (IC 0,20–0,62); OUT vs DAART: OR 0,39 (IC 0,22-0,68) Augment CD4: SAT vs DAART: HRa 0,32 (IC 0,14–0,73); OUT vs DAART: HRa 0,43 (IC 0,22–0,83); CV indetectable: SAT vs DAART: HRa 0,98 (IC 0,73–1,32);OUT vs DAART:HR 0,70 (IC 0,52–0,96)	Adherència és major en pacients dins de la comunitat que fora.
Brust 2011(97)	ERC	Usuaris programa metadona	39 vs 38	24 setmanes 5 o 6 dies a la setmana un cop al dia	Resistència: n=3 vs n=6 (p:0,27)	No hi ha major resistència en grup TDO

Berg 2011(93)	ERC	Usuaris programa metadona	39 vs 38	24 setmanes 5 o 6 dies a la setmana un cop al dia	Adherència (%): 86 vs 56 (p<0,0001) CV (log10): 2,22 vs 2,86 (p<0,01) CV indetectable: OR 3,1 (IC 1,1-5,4)	CV indetectable en TDO va augmentar de 51% a 71%
Kaai 2010(81)	ERC	Pacients iniciant TAR	88 vs 95	6 mesos TDO dos cops a la setmana	Estigma total (%): basal 44,9; final 41,4 (p<0,001) Estigma per grup (%): 41,7 vs 41,1 (p:0,58)	
Hart 2010(82)	Metanàlisi		3169		CV indetectable: RR 1,24(IC 1,08-1,41) CD4 (cel/uL): RE 43 (IC12-74) Adherència: RR 1,17(IC 1,03-1,32)	Alta variabilitat entre estudis, degut principalment a metodologia. Major benefici de CV en usuaris de drogues, en programes de metadona i residència

Nachega 2010(84)	ERC	Pacients iniciant TAR	137 vs 137	24 mesos TDO un cop al dia	Adherència: > 95% ambdós grups NS CV indetectable(%): 53,9 vs 54,8 (p:0,89) CD4 (cels/uL): 281 vs 262 (p:0,61) Mortalitat: HR 0,38(IC,017-0,86)	Grup TDO eren observats en almenys una dosi diària, no complet, per agents comunitaris entrenats
Munyao 2010(80)	ERC	Pacients iniciant TAR	116 vs 118	24 setmanes TDO dos cops per setmana, una dosi, en centre clínic	Mesura acceptabilitat de programa de TDOm, que va ser elevada (87%). Un percentatge important va trobar que la intervenció de 24 setmanes era molt llarga (43%).	
Gross 2009(85)	ERC	Pacients iniciant TAR	82 vs 161	24 setmanes 5 dies a la setmana	CV< 200 copies/mL(%): 91 vs 84 (p:0,56) Augment CD4: 136 vs 130 cels/mm^3 (p:0,46) Adherència(%): 92,5 vs 92,2 (p>0,5)	Seguiment a 48 setmanes es manté NS la diferència en CV

Ford 2009(96)	Metanàlisi		1862		CV indetectable: RR 1,05 (IC0,96-1,14) En estudis de població UDI i sense llar: RR 1,31 (IC 1,00-1,71) TDO total vs parcial p:0,40 Adherència: RR 1,02 (IC0,98-1,06) Augment CD4: RR 0,35 (IC-2,49-3,20) Mortalitat: RR 0,67 (IC0,41-1,07)	Només ERC. Majoria d'estudis amb observació parcial de les dosis. Estudio de 6 mesos o menys amb millors resultats
Maru 2009(94)	ERC	Usuaris heroïna o cocaïna	88 vs 53	6 mesos TDO totes les dosis	Èxit virològic (reducció 1 log o CV < 400, %): 70,5 vs 54,7(p:0,017) Augment CD4 (cel/mm^3): 58,3 vs -24,7 (p:0,002)	Als 12 mesos es perd efecte, després de la discontinuació del programa
Sarna 2008(87)	ERC	Pacients iniciant TAR	99 vs 105	24 setmanes 2 cops a la setmana i TDO d'una dosi cada vegada	Adherència: ORa 4,4 (CI 2,6-7,5) Augment CD4 (cel/mm^3): 220 vs 234 (p:0,65) IMC (kg/m^2): +4,5 vs + 3,5 (p:0,014)	TDO dos cops per setmana. Diferències desapareixen a les 48 setmanes

Idoko 2007(86)	Observacional	Pacients iniciant TAR	Diari (DOT) 46 Dos cops per setmana (TWOT) 39 Setmanal (WOT) 36 Autoadministrat (SAT) 52	12 mesos TDO per "companys de tractament", proper o familiar entrenat per la supervisió.	Pes (kg):68,1 vs 68,9 vs 62,1 vs 67,6 (p>0,3) CD4 (cel/mm^3):352 vs 315vs 360 vs 326 (p>0,5) CV (copies/mL): 200 vs 200vs 200 vs 200 (p>0,3) Supressió viral (<400 copias/mL, %): 40,3 vs 39,5 vs 40,1 vs 40,1 (p>0,3)	Existeixen millores però no significatives en supressió viral
Pearson 2007(88)	ERC	Pacients iniciant TAR	175 vs 175	6 setmanes de dilluns a divendres, un cop al dia a la clínica	Adherència 6 mesos: OR 1,9 (CI 0,83-4,30) Augment CD4: OR 2,5 (CI 1,30-5,30) Mortalitat: OR 0,74 (CI 0,37-1,50)	Grup intervenció va tenir major participació en comunitat, grups de recolzament.

Macalino 2007(95)	ERC	Usuaris heroïna o cocaïna	44 vs43	3 mesos tots els dies. Totes les dosis supervisades	CV indetectable: OR:2,16 (CI 1,0-4,7) CD4(cel/uL): 241 vs 197 (p:0,03)	

ERC: Estudi randomitzat controlat; CV: càrrega viral; NS: no significatiu; IC: Interval de confiança 95%; TAR: tractament antiretroviral; TDOm: tractament directament observat modificat; TDO: tractament directament observat; UDI: ús/usuaris de drogues intravenoses; HR: Hazard ratio; OR: Odds Ratio; RR: risc relatiu.

Taula 4. Resultats de l'enquesta realitzada a 11 experts en tractament antiretroviral. Espanya, desembre 2017.

		n	%
Adherència estimada població general			
	100%	2	18,2%
	90-99%	8	72,7%
	80-89%	1	9,1%
	<80%	0	0,0%
Adherència estimada població especial[a]			
	100%	0	0,0%
	90-99%	2	18,2%
	80-89%	3	27,3%
	<80%	5	45,5%
	NR	1	9,1%
Adherència és			
	Excel·lent	0	0,0%
	Millorable	1	9,1%
	Millorable en algunes subpoblacions	10	90,9%
Subpoblacions amb adherència millorable[b]			
	UDI	6	54,5%
	Alcohòlics	5	45,5%
	Immigrants	5	45,5%
	Indigents	4	36,4%
	Consum drogues	3	27,3%
	Menors/adolescents	3	27,3%
	Barrera idiomàtica	2	18,2%
	Patologia Psiquiàtrica	2	18,2%
	Renda baixa	1	9,1%
	Marginals	1	9,1%
	Practicants de Chemsex[c]	1	9,1%

Es dona TDO en el seu entorn		
Si	8	72,7%
No	3	27,3%
Qui dona TDO en l'entorn[b]		
Unitat social	3	27,3%
Unitat TB	2	18,2%
Presons	2	18,2%
Unitat VIH	2	18,2%
ONG	1	9,1%
Sala de consum supervisat de drogues	1	9,1%
Factibilitat de programa TDO		
Sí	7	63,6%
No	3	27,3%
Altre	1	9,1%
Cóm hauria de ser el programa[b]		
A domicili per personal especialitzat	5	45,5%
A domicili per serveis socials	6	54,5%
En la Unitat de VIH	0	0,0%
En la Unitat de VIH i a domicili	0	0,0%
Altre	1	9,1%
Coneixement entitat que treballi en millora d'adherència a TAR		
Sí	8	72,7%
No	2	18,2%
NR	1	9,1%
Entitats que treballen en millora d'adherència al TAR[b]		
ONG	5	45,5%
Unitat VIH hospitalària	3	27,3%
Idees de millora adherència a TAR en col·lectius vulnerables[b]		
Serveis socials	2	18,2%
Tractaments llarga durada	1	9,1%
TDO Unitat VIH	1	9,1%
Cupó per adherència	1	9,1%

TDO domicili	1	9,1%
Seguiment proper	1	9,1%
Equip multidisciplinar	1	9,1%
Sistema farmacèutic de control	1	9,1%

a: Població especial: UDI, indigents, immigrants de països de baixa renda, menors, consum excessiu d'alcohol
b: resposta múltiple
c: Pràctica de sexe amb drogues
UDI: usuaris de drogues intravenoses
TDO: Tractament directament observat
TB: Tuberculosi
TAR: Tractament antiretroviral

Serveis Clínics

BIBLIOGRAFIA

1. Centro de Estudios Epidemiológicos sobre las ITS y SIDA de Cataluña. SIVES. Barcelona; 2015.
2. Agència de Salut Pública de Barcelona. Morbiditat per malalties de declaració obligatória a barcelona ciutat. Estadístiques de Salut; n.23. 2015.
3. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/ Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Aactualització Gener 2011). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(3):209.e1-209.e103.
4. World Health Organisation (WHO). Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. Geneva; 1993.
5. UNAIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014.
6. Kobin AB, Sheth NU. Levels of Adherence Required for Virologic Suppression Among Newer Antiretroviral Medications. Ann Pharmacother. 2011;45(3):372–9.
7. Leierer G, Grabmeier-Pfistershammer K, Steuer A, Geit M, Sarcletti M, Haas B, et al. Factors Associated with Low-Level Viraemia and Virological Failure: Results from the Austrian HIV Cohort Study. PLoS One. 2015;10(11):e0142923.
8. Katz IT, Leister E, Kacanek D, Hughes MD, Bardeguez A, Livingston E, et al. Factors associated with lack of viral suppression at delivery among highly active antiretroviral therapy-naive women with HIV: a cohort study. Ann Intern Med. 2015;162(2):90–9.
9. Ti L, Milloy M-J, Shannon K, Simo A, Hogg RS, Guillemi S, et al. Suboptimal plasma HIV-1 RNA suppression and adherence among sex workers who use illicit drugs in a Canadian setting: an observational cohort study. Sex Transm Infect. 2014;90(5):418–22.

10. Gross R, Yip B, Lo Re V, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. J Infect Dis. 2006;194(8):1108–14.
11. 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;24(10):1263–8.
12. Glass TR, Sterne JAC, Schneider M-P, De Geest S, Nicca D, Furrer H, et al. Self-reported nonadherence to antiretroviral therapy as a predictor of viral failure and mortality. AIDS. 2015;29(16):2195–200.
13. 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;15(9):1181–3.
14. Oliveira R de VC de, Shimakura SE, Campos DP, Victoriano FP, Ribeiro SR, Veloso VG, et al. Multi-state models for defining degrees of chronicity related to HIV-infected patient therapy adherence. Cad Saude Publica. 2013;29(4):801–11.
15. Harrigan PR, Hogg RS, Dong WWY, Yip B, Wynhoven B, Woodward J, et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naive cohort initiating triple antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2005;191(3):339–47.
16. Lucas GM. Antiretroviral adherence, drug resistance, viral fitness and HIV disease progression: a tangled web is woven. J Antimicrob Chemother. 2005;55(4):413–6.
17. Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, Chesney M, Child C, Wu AW, et al. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. AIDS Care. 2005;17(1):10–22.

18. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomés JL, Caylà JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;30(1):105–10.

19. Bastard M, Fall MBK, groupe d'étude de la Cohorte ANRS 1215. Observance à long terme au traitement antirétroviral au Sénégal. Bull la Société Pathol Exot. 2014;107(4):241–3.

20. Boussari O, Subtil F, Genolini C, Bastard M, Iwaz J, Fonton N, et al. Impact of variability in adherence to HIV antiretroviral therapy on the immunovirological response and mortality. BMC Med Res Methodol. 2015;15:10.

21. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy M V, Montaner JSG. Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? AIDS. 2003;17(5):711–20.

22. Ortego C, Huedo-Medina TB, Vejo J, Llorca FJ. Adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. A meta-analysis. Gac Sanit. 2011;25(4):282–9.

23. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, et al. Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART): A Meta-Analysis. AIDS Behav. 2011;15(7):1381–96.

24. 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. JAMA. 2006;296(6):679.

25. Lingappa JR, Hughes JP, Wang RS, Baeten JM, Celum C, Gray GE, et al. Estimating the impact of plasma HIV-1 RNA reductions on heterosexual HIV-1 transmission risk. Myer L, editor. PLoS One. 2010;5(9):e12598.

26. Wainberg M, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and hiv drug resistance. Jama. 1998;279(24):1977–83.

27. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Ginebra; 2003.

28. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. 2006;

29. Glass TR, Cavassini M. Asking about adherence - From flipping the coin to strong evidence. Swiss Med Wkly. 2014;144:w14016.

30. 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. 2002;46:93–108.

31. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy M V, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. AIDS. 2002;16(7):1051–8.

32. Huan Z, Fuzhi W, Lu L, Min Z, Xingzhi C, Shiyang J. Comparisons of Adherence to Antiretroviral Therapy in a High-Risk Population in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(1):e0146659.

33. Feelemyer J, Des Jarlais D, Arasteh K, Uusküla A. Adherence to antiretroviral medications among persons who inject drugs in transitional, low and middle income countries: an international systematic review. AIDS Behav. 2015;19(4):575–83.

34. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez C V, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. J Manag care Spec Pharm. 2014;20(8):844–50.

35. Inés SM, Moralejo L, Marcos M, Fuertes A, Luna G. Adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected inmates. Curr HIV Res. 2008;6(2):164–70.

36. Viciana 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 Clin. 2008;26(3):127–34.

37. Ventura Cerdá JM, Casado Gómez MA, Escobar Rodríguez I, Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L, Morales González JM, et al. Preferencias, satisfacción y adherencia con el tratamiento antirretroviral: Estudio ARPAS (II). Farm Hosp. 2007;31(6):340–52.

38. Martín M, 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. Med Clin (Barc). 2007;129(4):127–33.

39. Ventura-Cerdá JM, Mínguez-Gallego C, Fernández-Villalba EM, Alós-Almiñana M, Andrés-Soler J. Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento antirretroviral. Farm Hosp. 2006;30(3):171–6.

40. Ruiz-Pérez I, de Labry-Lima AO, L. Prada-Pardal J, Rodríguez-Baño J, Causse-Prados M, López-Ruz MA, et al. Impacto de los factores demográficos y psicosociales en la no adherencia a los fármacos antirretrovirales. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24(6):373–8.

41. Tornero Estébanez C, Cuenca Soria A, Nolasco Bonmati A, Soler Company E, Rull Segura S. Gasto farmacéutico en medicación antirretroviral y posibilidades de optimización. An Med interna. 2005;22(12):575–578.

42. 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;5(2):65–73.

43. Ortega L, Cuevas MJ, Pérez-Simón R, Villares C, Alcoba M, Martín V. Factores predictores de carga viral detectable en pacientes en tratamiento antirretroviral de gran actividad. Med Clin (Barc). 2004;123(2):45–9.

44. Alcoba M, Cuevas MJ, Perez-Simon M-R, Mostaza J-L, 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;33(2):253–8.

45. Codina C, Martínez M, Tuset M, del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20(10):484–90.

46. Remor E. Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+. [Assessment of adherence to antiretroviral therapy in HIV+ patients]. Psicothema. 2002;14(2):262–7.

47. Riera M, La Fuente Ld L de, Castanyer B, Puigventós F, Villalonga C, Ribas MA, et al. [Adherence to antiretroviral therapy measured by pill count and drug serum concentrations. Variables associated with a bad adherence]. Med Clin (Barc). 2002;119(8):286–92.

48. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. AIDS. 2002;16(4):605–13.

49. Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón M del R, Mostaza-Fernández JL, De Urbina-González JJO, Rodríguez-María M, et al. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20(10):491–7.

50. Martín J, Escobar I, Rubio R, Sabugal G, Cascón 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;2(1):31–7.

51. Abellán J, Garrote M, Pulido F, Rubio R, Costa JR. Evaluation of adherence to a triple antiretroviral therapy in HIV-positive patients. Eur J Intern Med. 1999;10(4):202–5.

52. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. AIDS. 1999;13(13):1763–9.

53. Uthman OA, Oladimeji O, Nduka C. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected prisoners: a systematic review and meta-analysis. AIDS Care. 2017;29(4):489–97.

54. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, Vreeman R, Freitas M, Bock P, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med. 2016;13(11):e1002183.

55. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Gee P, Peterson GM. Antiretroviral adherence and treatment outcomes among adult Ethiopian patients. AIDS Care. 2016;28(8):1018–22.

56. Calvo-Cidoncha E, González-Bueno J, Almeida-González C, Morillo-Verdugo R. Influence of treatment complexity on adherence and incidence of blips in HIV/HCV coinfected patients. J Manag Care Pharm. 2015;21(2):153–7.

57. Memiah P, Shumba C, Etienne-Mesubi M, Agbor S, Hossain MB, Komba P, et al. The Effect of Depressive Symptoms and CD4 Count on Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in Sub-Saharan Africa. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2014;13(4):346–52.

58. Patterson S, Cescon A, Samji H, Cui Z, Yip B, Lepik KJ, et al. Cohort Profile: HAART Observational Medical Evaluation and Research (HOMER) cohort. Int J Epidemiol. 2015;44(1):58–67.

59. Kahana SY, Rohan J, Allison S, Frazier TW, Drotar D. A meta-analysis of adherence to antiretroviral therapy and virologic responses in HIV-infected children, adolescents, and young adults. AIDS Behav. 2013;17(1):41–60.

60. Puskas CM, Forrest JI, Parashar S, Salters KA, Cescon AM, Kaida A, et al. Women and vulnerability to HAART non-adherence: A literature review of treatment adherence by gender from 2000 to 2011. Curr HIV/AIDS Rep. 2011;8(4):277–87.

61. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, Ferrer MJ, López-Blázquez R, Negredo E, et al. Sustained antiretroviral treatment adherence in survivors of the pre-HAART era: attitudes and beliefs. AIDS Care. 2008;20(7):796–805.

62. Ladero L, Hernández SO, Isabel JAC, Aznar CM. Consumo de drogas y adherencia a la terapia antirretroviral de pacientes en programa de mantenimiento con metadona. / Drug use and antiretroviral adherence in methadone maintenance patients. Adicciones. 2005;17(3):203–14.

63. Morillo Verdugo R, Abdel-Kader Martín L, Márquez Saavedra E, Martínez Alonso I, Artacho Criado S, Almeida González C, et al. Análisis de las causas de suspensión del régimen antirretroviral simplificado abacavir, lamivudina y zidovudina. Farm Hosp. 2005;29(3):164–70.

64. Escobar I. Desarrollo y evaluación de un programa de intervención para la mejora de la adherenciaal tratamiento antirretroviral en pacientes con infección VIH. Determinación del perfil del paciente incumplidor en un área de salud. Universidad Complutense de Madrid; 2003.

65. Kim S-H, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. AIDS. 2014;28(13):1945–56.

66. Nakimuli-Mpungu E, Bass JK, Alexandre P, Mills EJ, Musisi S, Ram M, et al. Depression, Alcohol Use and Adherence to Antiretroviral Therapy in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. AIDS Behav. 2012;16(8):2101–18.

67. Azar MM, Springer SA, Meyer JP, Altice FL. A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care utilization. Drug Alcohol Depend. 2010;112(3):178–93.

68. Malta M, Magnanini MMF, Strathdee SA, Bastos FI. Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Drug Users: A Meta-Analysis. AIDS Behav. 2010;14(4):731–47.

69. Atinson M, Petrozzino J. An Evidence-Based Review of Treatment-Related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. AIDS Patient Care STDS. 2009;23(11):903–14.

70. Wood E, Kerr T, Tyndall MW, Montaner JS. A review of barriers and facilitators of HIV treatment among injection drug users. AIDS. 2008;22(11):1247–56.

71. Spire B, Lucas GM, Carrieri MP. Adherence to HIV treatment among IDUs and the role of opioid substitution treatment (OST). Int J Drug Policy. 2007;18(4):262–70.

72. Protopopescu C, Carrieri MP, Raffi F, Picard O, Hardel L, Piroth L, et al. Brief Report: Prolonged Viral Suppression Over a 12-Year Follow-up of HIV-Infected Patients: The Persistent Impact of Adherence at 4 Months After Initiation of Combined Antiretroviral Therapy in the ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Cohort. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;74(3):293–7.

73. Robbins GK, Cohn SE, Harrison LJ, Smeaton L, Moran L, Rusin D, et al. Characteristics associated with virologic failure in high-risk HIV-positive participants with prior failure: a post hoc analysis of ACTG 5251. HIV Clin Trials. 2016;17(4):165–72.

74. Herrmann S, McKinnon E, John M, Hyland N, Martinez OP, Cain A, et al. Evidence-based, multifactorial approach to addressing non-adherence to antiretroviral therapy and improving standards of care. Intern Med J. 2008;38(1):8–15.

75. Ortega L, Cuevas MJ, Pérez-Simón R, Villares C, Alcoba M, Martín V, et al. [Factors predicting detectable viral load in patients with highly active antiretroviral treatment]. Med Clin (Barc). 2004;123(2):45–9.

76. Bolsewicz K, Debattista J, Vallely A, Whittaker A, Fitzgerald L. Factors associated with antiretroviral treatment uptake and adherence: a review. Perspectives from Australia, Canada, and the United Kingdom. AIDS Care [Internet]. 2015 Dec 2 [cited 2017 Nov 6];27(12):1429–38. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641139

77. Milloy M-J, Marshall BDL, Montaner J, Wood E. Housing status and the health of people living with HIV/AIDS. Curr HIV/AIDS Rep. 2012;9(4):364–74.

78. Hodgson I, Plummer ML, Konopka SN, Colvin CJ, Jonas E, Albertini J, et al. A systematic review of individual and contextual factors affecting ART initiation, adherence, and retention for HIV-infected pregnant and postpartum women. PLoS One. 2014;9(11):e111421.

79. Ferrer L, Furegato M, Foschia J-P, Folch C, González V, Ramarli D, et al. Undiagnosed HIV infection in a population of MSM from six European cities: results from the Sialon project. Eur J Public Health [Internet]. 2015 Jun [cited 2016 Apr 27];25(3):494–500. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25161202

80. Munyao P, Luchters S, Chersich MF, Kaai S, Geibel S, Mandaliya KN, et al. Implementation of clinic-based modified-directly observed therapy (m-DOT) for ART; experiences in Mombasa, Kenya. AIDS Care. 2010;22(2):187–94.

81. Kaai S, Bullock S, Sarna A, Chersich M, Luchters S, Geibel S, et al. Perceived stigma among patients receiving antiretroviral treatment: A prospective randomised trial comparing an m-DOT strategy with standard-of-care in Kenya. J Soc Asp HIV/AIDS. 2010;7(2):62–70.

82. Hart JE, Jeon CY, Ivers LC, Behforouz HL, Caldas A, Drobac PC, et al. Effect of directly observed therapy for highly active antiretroviral therapy on virologic, immunologic, and adherence outcomes: a meta-analysis and systematic review. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;54(2):167–79.

83. Goggin K, Gerkovich MM, Williams KB, Banderas JW, Catley D, Berkley-Patton J, et al. A randomized controlled trial examining the efficacy of motivational counseling with observed therapy for antiretroviral therapy adherence. AIDS Behav. 2013;17(6):1992–2001.

84. Nachega JB, Chaisson RE, Goliath R, Efron A, Chaudhary MA, Ram M, et al. Randomized controlled trial of trained patient-nominated treatment supporters providing partial directly observed antiretroviral therapy. AIDS. 2010;24(9):1273–80.

85. Gross R, Tierney C, Andrade A, Lalama C, Rosenkranz S, Eshleman SH, et al. Modified directly observed antiretroviral therapy compared with self-administered therapy in treatment-naive HIV-1-infected patients: a randomized trial. Arch Intern Med. 2009;169(13):1224–32.

86. Idoko FMCP JA, Agbaji FMCP O, Agaba FWACP P, Akolo FMCP C, Inuwa FWACP B, Hassan ZM, et al. Direct observation therapy-highly active antiretroviral therapy in a resource-limited setting: the use of community treatment support can be effective. Int J STD AIDS. 2007;18:760–3.

87. Sarna A, Luchters S, Geibel S, Chersich MF, Munyao P, Kaai S, et al. Short- and Long-Term Efficacy of Modified Directly Observed Antiretroviral Treatment in Mombasa, Kenya: A Randomized Trial. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;48(5):611–9.

88. Pearson CR, Micek MA, Simoni JM, Hoff PD, Matediana E, Martin DP, et al. Randomized control trial of peer-delivered, modified directly observed therapy for HAART in Mozambique. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;46(2):238–44.

89. White BL, Golin CE, Grodensky CA, Kiziah CN, Richardson A, Hudgens MG, et al. Effect of directly observed antiretroviral therapy compared to self-administered antiretroviral therapy on adherence and virological outcomes among HIV-infected prisoners: a randomized controlled pilot study. AIDS Behav. 2015;19(1):128–36.

90. Sorensen JL, Haug NA, Larios S, Gruber VA, Tulsky J, Powelson E, et al. Directly administered antiretroviral therapy: pilot study of a structural intervention in methadone maintenance. J Subst Abuse Treat. 2012;43(4):418–23.

91. Nahvi S, Litwin AH, Heo M, Berg KM, Li X, Arnsten JH. Directly observed antiretroviral therapy eliminates adverse effects of active drug use on adherence. Drug Alcohol Depend. 2012;120(1–3):174–80.

92. Babudieri S, Dorrucci M, Boschini A, Carbonara S, Longo B, Monarca R, et al. Targeting Candidates for Directly Administered Highly Active Antiretroviral Therapy: Benefits Observed in HIV-Infected Injecting Drug Users in Residential Drug-Rehabilitation Facilities. AIDS Patient Care STDS. 2011;25(6):359–64.

93. Berg KM, Litwin A, Li X, Heo M, Arnsten JH. Directly observed antiretroviral therapy improves adherence and viral load in drug users attending methadone maintenance clinics: a randomized controlled trial. Drug Alcohol Depend. 2011;113(2–3):192–9.

94. Maru DS-R, Bruce RD, Walton M, Springer SA, Altice FL. Persistence of virological benefits following directly administered antiretroviral therapy among drug users: results from a randomized controlled trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50(2):176–81.

95. Macalino GE, Hogan JW, Mitty JA, Bazerman LB, DeLong AK, Loewenthal H, et al. A randomized clinical trial of community-based directly observed therapy as an adherence intervention for HAART among substance users. AIDS. 2007;21:1473–7.

96. Ford N, Nachega JB, Engel ME, Mills EJ. Directly observed antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet. 2009;374:2064–71.

97. Brust JCM, Litwin AH, Berg KM, Li X, Heo M, Arnsten JH. Directly observed antiretroviral therapy in substance abusers receiving methadone maintenance therapy does not cause increased drug resistance. AIDS Res Hum Retroviruses. 2011;27(5):535–41.

98. Caylà JA, Galdós-Tangüis H, Jansà JM, García de Olalla P, Brugal T, Pañella H. [Tuberculosis trends in Barcelona (1987-1995). Impact of the human immunodeficiency virus and control measures]. Med Clin (Barc). 1998;111(16):608–15.

99. Marco A, Caylà JA, Serra M, Pedro R, Sanrama C, Guerrero R, et al. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy programme for prisoners before and after release. Eur Respir J. 1998;12(4):967–71.

100. Alcaide Megías J, Pascual Torramadé J, Altet Gómez MN, Maldonado Díaz de Losada J, López Espinosa F, Salleras Sanmartí LI. Resultados e impacto epidemiológico de una unidad de tratamiento directamente observado de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 1999;35(6):267–74.

101. Rodrigo T, Caylà JA, García de Olalla P, Brugal MT, Jaǹ JM, Guerrero R, et al. Effectiveness of tuberculosis control programmes in prisons, Barcelona 1987-2000. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(12):1091–7.

102. Díez E, Clavería J, Serra T, Caylà JA, Jansà JM, Pedro R, et al. Evalution of a social health intervention among homeless tuberculosis patients. Tuber Lung Dis. 1996;77(5):420–4.

103. Springer SA. Improving the Care for HIV-Infected Prisoners: An Integrated Prison-Release Health Model. In: Public Health Behind Bars: From Prisons to Communities. New York; 2007. p. 535–75.

104. Lucas GM, Mullen BA, Galai N, Moore RD, Cook K, McCaul ME, et al. Directly administered antiretroviral therapy for HIV-infected individuals in opioid treatment programs: results from a randomized clinical trial. PLoS One. 2013;8(7):e68286.

ANNEX 1

ENQUESTA SOBRE TRACTAMENT DIRECTAMENT OBSERVAT (TDO) AMB ANTIRETROVIRALS (TAR)

1. Assumint que el compliment del TAR és bo si es prenen el 90% de las dosis prescrites, en els pacients que tractes o del teu entorn, quin percentatge de compliment estimes?

   i. En població VIH general:

a) 100 %

b) 90 %

c) > 80%

d) altres: _____

   ii. En població VIH especial (UDI, indigents, immigrants de països de baixa renda, menors, consum excessiu d'alcohol):

a) 100 %

b) 90 %

c) > 80%

d) altres: _____

2. Aquest percentatge el valores com:

a) Excel·lent

b) Millorable

c) Millorable en determinades subpoblacions

3. Si has respost "c", en quines subpoblacions seria millorable?

   ……..

4. En el teu entorn, es dona TDO en alguns pacients? Quins i com ho porten a terme?

……..

5. Veus factible que hi hagués un programa de TDO per el TAR en el teu entorn?

a) Sí

b) No

6. Cóm hauria de ser aquest programa?

a) A domicili per personal especialitzat

b) A domicili per serveis socials

c) En la Unitat de VIH

d) En la Unitat de VIH + a domicili

e) Altres: _____

7. Coneixes alguna entitat que treballi per millorar l'adherència dels TAR o en la millora del seu seguiment clínico-terapèutic? Quines?

……..

8. Alguna idea per millorar l'adherènciaal TAR en els col·lectius més vulnerables o amb factors per mala adherència?

……..