

**ADHERENCIA Y ASPECTOS PSICOLÓGICOS
EN PACIENTES ADULTOS INFECTADOS POR
EL VIH CON PROLONGADA EXPOSICIÓN A
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

María del Carmen Rodríguez Fumaz

Universidad Autónoma de Barcelona
Facultad de Medicina
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal

**ASPECTOS PSICOLÓGICOS Y ADHERENCIA
EN PACIENTES ADULTOS INFECTADOS POR
EL VIH CON PROLONGADA EXPOSICIÓN A
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

María del Carmen Rodríguez Fumaz

Memoria presentada para obtener el grado de Doctor en Medicina por
la Universidad Autónoma de Barcelona

Bellaterra Marzo 2009

Directores: Dr Bonaventura Clotet Sala
Dr Crisanto Díez Quevedo



El Dr. Bonaventura Clotet Sala (Unidad VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol) y el Dr. Crisanto Díez Quevedo (Unidad de Psiquiatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol).

Certifican:

Que el trabajo experimental y la redacción de la memoria de la tesis doctoral titulada **"ADHERENCIA Y ASPECTOS PSICOLÓGICOS EN PACIENTES ADULTOS INFECTADOS POR EL VIH CON PROLONGADA EXPOSICIÓN A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL"** han sido realizados por María del Carmen Rodríguez Fumaz y consideran que es apta para el trámite de lectura y defensa pública delante de un tribunal, para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Por tal motivo queda constancia en el presente documento en Barcelona, 25 de Febrero de 2009.

Dr. Bonaventura Clotet Sala

Dr. Crisanto Díez Quevedo

El primero de los bienes, después de la salud, es la paz interior.
François de la Rochefoucauld (1613-1680), filósofo francés

Si supiera que el mundo se acaba mañana, yo, hoy incluso, plantaría
un árbol.
Martin Luther King (1929-1968), Premio Nobel de la Paz 1964

ABREVIATURAS

BDI	del inglés "beck depression inventory"
EFV	efavirenz
FDA	del inglés "food and drug administration"
HAART	del inglés "highly active antiretroviral therapy"
HADS	del inglés "hospital anxiety and depression scale"
IP	inhibidor de la proteasa
IFN- α	interferón-alfa
IL	interleuquina
ITIAN	inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos
ITINAN	inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos
MOS-HIV	del inglés "medical outcomes study-HIV"
MQOL-HIV	del inglés "multidimensional quality of life-HIV"
Peg-IFN	del inglés "pegylated interferon"
POMS	del inglés "profile of mood state"
QD	del latín "quaque die"; una vez al día
RBV	ribavirina
SERAD	del inglés "self-reported adherence"
SF-36	del inglés "short form-36"
SNC	sistema nervioso central
STAI	del inglés "state trait anxiety inventory"
TNF- α	del inglés "tumor necrosis factor-alpha"
Sida	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
VHC	virus de la hepatitis C
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

**ADHERENCIA Y ASPECTOS PSICOLÓGICOS EN PACIENTES
ADULTOS INFECTADOS POR EL VIH CON PROLONGADA
EXPOSICIÓN A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

INTRODUCCIÓN	1
1.- La cronicidad en la infección por el VIH	3
2.- Adherencia terapéutica	6
2.1.- Concepto y evolución histórica	6
2.2.- Importancia de la adherencia terapéutica en la infección por el VIH	7
2.3.- Nivel de adherencia terapéutica necesario en la infección por el VIH	9
2.4.- Variables implicadas en la adherencia al tratamiento antirretroviral	12
2.4.1.- El rol de los efectos adversos	16
2.4.2.- El rol de las creencias subjetivas del paciente	18
2.5.- Métodos de evaluación de la adherencia al tratamiento antirretroviral	20
2.6.- Intervenciones para promover la adherencia al tratamiento antirretroviral	24
3.- Calidad de vida	26
3.1.- Concepto y evolución histórica	26
3.2.- Calidad de vida en los pacientes crónicos	27
3.3.- Calidad de vida en la infección por el VIH	28
3.3.1.- Patologías concomitantes y calidad de vida en la infección por el VIH	31
3.3.1.1.- La coinfección VIH/VHC	32

3.3.2.- Envejecimiento y calidad de vida en la infección por el VIH	36
3.4.- Métodos de evaluación de la calidad de vida	39
3.5.- Intervenciones para mejorar la calidad de vida en la infección por el VIH	41
4.- Estado emocional	42
4.1.- Concepto y evolución histórica	42
4.2.- Cronicidad y estado emocional en la infección por el VIH.....	44
4.3.- Impacto del estado emocional en el curso de la infección por el VIH.....	48
4.4.- Impacto de los fármacos antirretrovirales en el estado emocional.....	49
4.4.1.- Efavirenz y afectación neuropsiquiátrica	50
4.5.- Métodos de evaluación del estado emocional ...	54
4.6.- Intervenciones para mejorar el estado emocional en la infección por el VIH	56
HIPÓTESIS	59
OBJETIVOS	63
PUBLICACIONES	67
1.- Estudio 1	
Sustained Antiretroviral Treatment Adherence in Survivors of the Pre-HAART Era: Attitudes and Beliefs. <u>AIDS Care 2008;20(7):796-805</u>	71

2.- Estudio 2

Long-Term Neuropsychiatric Disorders on Efavirenz-Based Approaches.

J Acquir Immune Defic Syndr 2005;38(5):560-565 83

3.- Estudio 3

Influence of the Type of Pegylated Interferon on the Onset of Depressive and Neuropsychiatric Symptoms in HIV-HCV Coinfected Patients..

AIDS Care 2007;19(1):138-145..... 91

DISCUSIÓN 101

CONCLUSIONES 121

BIBLIOGRAFÍA 127

INTRODUCCIÓN

1.- La cronicidad en la infección por VIH

Han pasado ya 25 años desde que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) fuera identificado como el agente infeccioso determinante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida), aunque ya en 1981 se registraron los cinco primeros casos de neumonía pneumocystis carinii en Los Ángeles.¹ Durante este breve período de tiempo histórico, se han efectuado avances científicos de dimensiones tan notables que puede afirmarse sin duda que el panorama de la infección ha cambiado de forma radical. Hace tan sólo un cuarto de siglo, el diagnóstico suponía un desenlace fatal. En la actualidad, los fármacos antirretrovirales permiten que pueda hablarse de un proceso crónico, en el que los esfuerzos principales en investigación se dirigen principalmente a conseguir una buena calidad de vida a largo plazo de las personas afectadas.

La cronicidad de la infección por el VIH implica que el tratamiento de los pacientes requiere de un abordaje distinto al que se realizaba hace unos años. El paciente debe ser contemplado más que nunca como un todo, como un sistema en el que la infección pasa a ser un factor más en un complejo entramado donde a lo largo de los años van surgiendo situaciones clínicas diferentes, patologías asociadas al virus y, obviamente, eventos relacionados con el envejecimiento de los pacientes. La realidad de este escenario clínico puede trasladarse a otros ámbitos de tipo relacional o social. Desde un punto de vista psicológico, los pacientes han dejado de percibir la amenaza cercana de la muerte pero han surgido otros temas de preocupación como la constante presencia de la enfermedad en la vida cotidiana, el cuidado continuo que ésta requiere, el impacto que la infección tiene en las relaciones personales de los afectados, y, muy especialmente, la sensación de incertidumbre que acompaña a todo proceso crónico.²

Dicha incertidumbre se traslada a preguntas frecuentes en la consulta médica: hasta cuándo funcionarán las pautas de fármacos, hasta cuándo soportará el cuerpo el impacto del virus y la toxicidad de los medicamentos. Por último, desde el ámbito social, las preocupaciones principales se centran ahora en la conciliación de la enfermedad con la vida laboral, los recursos económicos y el manejo del secreto del diagnóstico, todavía muy presente, en las principales áreas de la vida cotidiana.

Actualmente, cada paciente es más que nunca un mundo aparte, con necesidades individuales que requieren un tratamiento específico. No puede ni debe compararse el perfil de las personas infectadas tras la aparición de los exitosos cócteles de fármacos antirretrovirales con el de los pacientes de largo recorrido, diagnosticados en las fechas iniciales de la epidemia y que se enfrentan a un importante desgaste físico y emocional.

En los pacientes con prolongada exposición a los fármacos antirretrovirales, la toxicidad de los mismos ha sido un caballo de batalla tanto para los afectados como para el personal sanitario. Desde alteraciones leves, sin un impacto en el funcionamiento cotidiano, hasta síndromes que repercuten gravemente en la calidad de vida de los pacientes, como es el caso de la lipodistrofia, los efectos adversos han constituido una limitación para los pacientes, especialmente aquellos asintomáticos, que han visto mermada su calidad de vida no ya por la infección sino paradójicamente por los fármacos necesarios para combatirla.³ Junto a ello, en los últimos años se ha evidenciado un fenómeno en los pacientes de largo recorrido, consistente en un envejecimiento prematuro y en la aparición de eventos clínicos que se manifiestan a una edad más temprana que en la población no infectada, tales como disfunción

cognitiva, eventos cardiovasculares, osteoporosis y cuadros de menopausia precoz en las mujeres, entre otros. La huella que el virus y su tratamiento están dejando en el organismo de las personas con supresión viral prolongada tras largos años de infección es todavía un interrogante científico, aunque recientes estudios indican la contribución de la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo al envejecimiento prematuro celular, inducido por fármacos antirretrovirales, en concreto los análogos de la timidina.⁴

La presencia de patologías paralelas dificulta el manejo de los pacientes de largo recorrido. Frecuentemente, el tratamiento deja de centrarse sólo en el uso de los antirretrovirales y requiere la implementación de otras medidas de salud que incluyen medicación concomitante, cuidados dietéticos, cambios de hábitos, etc. En este escenario, el compromiso de los pacientes ante la enfermedad y su cuidado determina más que nunca el camino que se recorrerá y el éxito que puede obtenerse de las intervenciones clínicas.

La calidad de vida física y psicológica de los pacientes depende primordialmente de ellos mismos y las intervenciones a realizar deben incluir de forma fundamental la concienciación del paciente sobre el cuidado de su salud. Esta concienciación es a menudo dificultosa debido a los prolongados períodos en que los pacientes pueden permanecer asintomáticos y a que, en ocasiones, el perfil previo de algunos pacientes está asociado a una dificultad en su cuidado. Por ello, desde el momento del diagnóstico debe trabajarse la implicación de los afectados en el manejo de su infección. En esa implicación resulta fundamental el concepto de adherencia terapéutica. La adherencia del paciente a su tratamiento y su calidad de vida física y emocional son parámetros especialmente válidos para el clínico a la

hora de valorar si el camino que se está siguiendo junto al paciente llevará a buen puerto.

2.- Adherencia terapéutica

2.1.- Concepto y evolución histórica

Durante algunos años se produjo una polémica respecto a los conceptos de adherencia y cumplimiento terapéutico. La definición de cumplimiento más aceptada es la de Haynes que define este concepto como el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicamentos, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o personal sanitario.⁵ Sin embargo, este concepto tiene importantes limitaciones ya que tiende a ser unidimensional, está centrado en el profesional de la salud y se basa en un modelo básicamente autoritario y reduccionista, ya que no considera aspectos subjetivos como, por ejemplo, las motivaciones del paciente.

Según definición de DiMatteo y DiNicola, adherencia terapéutica es una implicación activa y voluntaria del paciente en un curso de comportamiento aceptado de mutuo acuerdo con el fin de producir un resultado terapéutico deseado.⁶ Así, el término adherencia ha pasado a ser el más utilizado en el contexto de la infección por el VIH.

La falta de adherencia ha constituido un problema desde que se empezaron a prescribir tratamientos para los problemas de salud. El primer estudio sobre adherencia fue publicado hace ya 60 años en el *Journal of the American Medical Association*.⁷ Aunque surgieron estudios empíricos sobre la adherencia de los pacientes a finales de

la década de los sesenta, este campo recibió un empujón definitivo cuando se llevaron a cabo estudios en EEUU financiados por el gobierno para valorar la falta de adherencia en hipertensión a finales de los años 70. Tras esto, no surgió ninguna intervención ni se definieron directrices de actuación hasta 1995, con la introducción del tratamiento combinado para la infección por el VIH. Sin embargo, en aquel momento la falta de adherencia no se reconoció como un problema. Así, la falta de adherencia al tratamiento para el VIH pre-existió antes de la aparición de la terapia combinada. El problema mereció la atención cuando se descubrió que la falta de adherencia podía desembocar en la transmisión de cepas resistentes a los fármacos.⁸

Más allá de la infección por el VIH, el aumento de las enfermedades crónicas, acompañado por tratamientos a largo plazo, ha mostrado que la falta de adherencia en los pacientes constituye un problema costoso y se ha observado que aproximadamente la mitad de los pacientes no consiguen el total beneficio de sus tratamientos por una adherencia inadecuada.^{9, 10}

2.2.- Importancia de la adherencia terapéutica en la infección por el VIH

El éxito de cualquier intervención farmacológica depende no sólo de las propiedades intrínsecas de la medicación prescrita sino de la habilidad del individuo para tomarla correctamente.

Aunque hay muchas razones para el fracaso del tratamiento antirretroviral, incluyendo la intolerancia a la medicación o la presencia basal de virus resistentes, la no-adherencia es la causa más común para el fracaso en conseguir o mantener los beneficios

esperados. Las consecuencias de fracasar en alcanzar una supresión viral mantenida son el rebote en la replicación viral y la pérdida de los beneficios inmunológicos y clínicos de la intervención. En muchos casos, cuando la replicación viral ocurre en presencia de concentraciones subóptimas de fármaco, se añaden como consecuencias el desarrollo de resistencias al fármaco y la limitación de opciones terapéuticas futuras.^{11, 12}

La relación entre adherencia y éxito terapéutico se ha demostrado a través de un amplio abanico de regímenes antirretrovirales, que incluyen tanto Inhibidores de la Proteasa (IP) como Inhibidores de la Transcriptasa no Análogos de los Nucleósidos (ITINAN).^{13, 14}

Así, la adherencia a la medicación antirretroviral se ha convertido en el predictor más importante de la supresión del VIH^{15, 16} y, a la inversa, de la resistencia a los fármacos¹⁷, la progresión a Sida¹⁸ y la muerte (Figura 1).¹⁹

Evidentemente, la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral tiene unas consecuencias económicas que no deben obviarse.²⁰ El manejo del paciente se hace cada vez más complejo, con un número más elevado de cambios en la pauta del tratamiento antirretroviral. Por otro lado, aumentan las hospitalizaciones y la necesidad de implementar mas recursos de infraestructura material y humana.

Finalmente, algunos estudios apuntan que la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral en ocasiones viene acompañada de un menor cuidado de la salud a otros niveles, por ejemplo, un mayor número de relaciones sexuales de riesgo.²¹

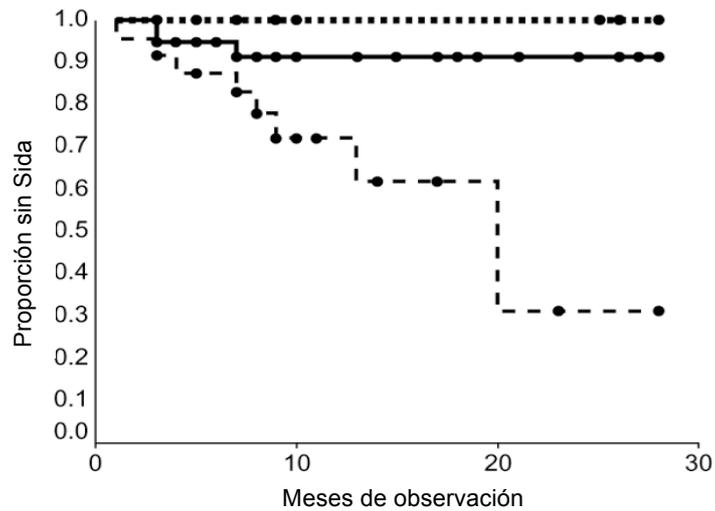


Figura 1. Proporción de pacientes libres de Sida según nivel de adherencia. Línea de puntos, 90-100% adherencia; línea continua 50-89% adherencia; línea de guiones 0-49% adherencia (reproducido de la ref. 19).

2.3.- Nivel de adherencia terapéutica necesario en la infección por el VIH

Hace unos años, tres estudios que se llevaron a cabo para evaluar la adherencia al tratamiento antirretroviral determinaron que las tasas de adherencia necesarias tenían que moverse entre el 90% y el 98%.^{22, 23, 15} En estos estudios, el porcentaje de pacientes con una carga viral de VIH por debajo de la detectabilidad era mayor entre los sujetos que tenían niveles de adherencia superiores al 90%, es decir, en aquellos pacientes que habían tomado más del 90% de la medicación prescrita. En especial, el estudio de Paterson et al tuvo un gran impacto en la comunidad científica y así se estableció que una adherencia mínima del 95% era la adecuada para conseguir la máxima eficacia de los fármacos antirretrovirales (Figura 2).²² Sin embargo, estos estudios han quedado en cierto modo obsoletos con

el paso del tiempo, ya que la mayoría de los pacientes incluidos en estas investigaciones recibían regímenes que consistían en 2 Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de los Nucleósidos (ITIAN) y 1 IP no potenciado (sin ritonavir).

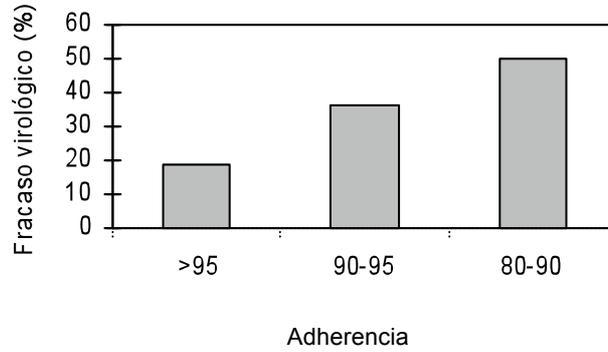


Figura 2. Proporción de pacientes con fracaso virológico (carga viral >400 copias/mL), en función de la adherencia al tratamiento (evaluada mediante monitorización electrónica. Medical Events Monitoring System, MEMS) ²²

Investigaciones realizadas en años posteriores señalaron que los niveles de adherencia necesarios para conseguir la supresión viral podrían no tener que ser tan elevados al disponer de una nueva generación de fármacos antirretrovirales, con características diferentes a los anteriores. En estudios recientes, Maggiolo et al y Bangsberg et al observaron supresión viral a niveles moderados de adherencia a ITIAN. ^{24, 25} De forma similar, King et al observó que la potencia probada de lopinavir/ritonavir estaba asociada a mejor supresión viral que nelfinavir, ambos fármacos pertenecientes a la familia de IP pero uno de ellos de aparición posterior, en cada nivel de adherencia. ²⁶ En este estudio, una posible explicación de los resultados podría basarse en el perfil farmacocinético de los fármacos. Una dosis de 400 mg de lopinavir potenciado con 50 mg de

ritonavir produce niveles de lopinavir que exceden el 50% de la concentración efectiva (EC_{50}) para el VIH durante más de 24 horas.²⁷ Por otra parte, hay que considerar la baja frecuencia en la cual el virus desarrolla resistencia a este agente.²⁸ Sin embargo, otro estudio de Brathwaite et al mostró que un rango de adherencia entre 60-80% comportaba más mutaciones resistentes.²⁹

Respecto a los niveles de adherencia necesarios para los ITINAN, un estudio de Saberi et al que utilizaba los registros de farmacia para controlar la adherencia mostró que en 151 pacientes la supresión viral se mantenía en un 80% de casos donde la adherencia oscilaba entre el 85 y el 90% en un régimen basado en efavirenz. El estudio concluía que niveles inferiores de adherencia a efavirenz mantienen la supresión viral cuando se compara con tratamientos con IP no potenciados.³⁰

Aunque estos hallazgos muestran que los niveles de adherencia pueden variar para conseguir la total supresión viral con regímenes potentes, es importante subrayar que la mejora de la adherencia en cualquier caso aumenta la probabilidad de suprimir el virus, previene las resistencias a los fármacos y pospone la progresión de la enfermedad.

Debe tenerse en cuenta también que, independientemente del nivel mayor o menor necesario para conseguir la supresión viral del VIH, el compromiso del paciente con su tratamiento debe ser total y así debe trabajarse por parte del profesional de la salud desde el primer momento que el paciente recibe el diagnóstico de la infección por el VIH. El establecimiento de una adherencia adecuada desde un inicio determina de forma crucial la evolución clínica posterior de los pacientes, tal como muestra un estudio realizado en la cohorte francesa APROCO de 36 meses de seguimiento. En este estudio, en

el mes 4 un 59.2% de los pacientes tenían una adherencia perfecta pero sólo el 25.8% la mantuvo a lo largo del seguimiento. Una adherencia elevada al mes 4 se relacionó con supresión viral en los meses 28 y 36 y con un aumento de los CD4 de más de 200 durante el mismo período.³¹

2.4.- Variables implicadas en la adherencia al tratamiento antirretroviral

Según un estudio de Miller et al, los clínicos sobreestiman la adherencia de los pacientes en un 8.9% de media.³² Por ello, es importante poder determinar aquellos factores que pueden influir en un mejor o peor manejo del tratamiento por parte del paciente y adaptar las intervenciones a realizar de forma individualizada.

Entre las variables que pueden tener un papel crucial en la adherencia al tratamiento pueden distinguirse aquellas relativas al paciente de forma individual, como los factores sociodemográficos y los factores psicosociales, y aquellas en la que el individuo participa del sistema que le envuelve, como las relativas a su relación con los profesionales de la salud, su relación con la enfermedad y con la medicación.

Muchos estudios son contradictorios respecto a la relación entre los factores sociodemográficos y la adherencia. No obstante, sí han podido aislarse algunas variables que están claramente asociadas a un comportamiento de no-adherencia en contextos con acceso a recursos: edad joven, raza/etnia no blanca, ingresos bajos, falta de alfabetización y lugar de residencia no estable.³³ Por lo que respecta al género, nivel educativo y factores de riesgo del VIH, no existe un consenso sobre su directa relación con la adherencia al tratamiento.

Aunque una edad más avanzada está asociada a mayor adherencia, el empeoramiento cognitivo está relacionado con la no-adherencia. Por ello, es importante detectar la disfunción neuropsicológica, especialmente en personas de más edad y en consumidores de sustancias tóxicas.³⁴

Si bien los factores sociodemográficos siguen sin estar del todo definidos, sí se han hallado asociaciones más consistentes entre ciertos factores psicosociales y el comportamiento de adherencia. Algunos predictores frecuentes de no-adherencia incluyen depresión/morbilidad psiquiátrica,³⁵ uso activo de sustancias tóxicas o de alcohol³⁶ y falta de apoyo social.³³ Un estudio desarrollado por French et al muestra el importante papel que el nivel de estrés percibido juega también en la adherencia. En su estudio, pacientes que referían niveles más elevados de estrés percibido mostraban una peor adherencia al tratamiento antirretroviral.³⁷

Por lo que respecta a la relación del paciente con los profesionales de la salud, numerosos estudios hablan de la alianza médico-paciente y afirman que una relación cercana al clínico, en la que el paciente pueda comunicar sus temores, preocupaciones y dudas de forma abierta y tener un acceso fácil a los recursos sanitarios disponibles es un factor muy positivo para el establecimiento de una adherencia adecuada.³⁸

En cuanto a la enfermedad en sí misma y su afectación sobre la adherencia, el hecho de poder hablar de proceso crónico se ha convertido de forma paradójica en un obstáculo más a superar en el trabajo cotidiano de la adherencia en el paciente. Los procesos agudos que cursan con sintomatología suponen un estímulo para el paciente en su cuidado ya que pueden observarse unos beneficios a

corto plazo. En el caso de la infección por el VIH esos beneficios no se producen en muchas ocasiones ya que el paciente inicia a menudo su tratamiento en fase asintomática y la respuesta inmediata es la aparición de efectos adversos, a los que se dedica un apartado más adelante.

Uno de los campos que ha tenido más frutos en la investigación reciente es el de la afectación de los fármacos antirretrovirales y sus pautas concretas en la adherencia al tratamiento. Se ha contemplado el número de pastillas/comprimidos prescritos, la complejidad del régimen (frecuencia de las dosis e instrucciones de ayuno o ingesta), el tipo específico de fármacos antirretrovirales y los efectos adversos de la medicación a corto y largo plazo.

Si bien hace apenas escasos años, los pacientes debían enfrentarse a complejas pautas que incluían un elevado número de pastillas al día y diversas dosis, en los últimos años la investigación se ha centrado en la búsqueda de tratamientos más simples con escasas o nulas restricciones alimentarias, menos pastillas, menos dosis e incluso tratamientos de 1 o 2 pastillas al día.^{39, 40} Estudios realizados en EEUU con pacientes infectados por el VIH indican que hay una importante preferencia por las dosis únicas de antirretrovirales, aunque no a costa de tener más efectos secundarios.⁴¹ Por lo que respecta a la eficacia virológica, un meta-análisis en estudios sobre pautas antirretrovirales con tres agentes como inicio mostró una correlación significativa entre un menor número de pastillas y una mayor supresión virológica.⁴²

Una revisión llevada a cabo en otras patologías examinó 76 estudios e indicó que la adherencia a regímenes de una toma diaria (QD) era mejor que a pautas más complejas.⁴³ La media de adherencia a la

terapia QD fue de 79% en comparación con un 51% a 69% para tratamientos administrados más frecuentemente. No obstante, estas cifras están lejos de los porcentajes de consumo de medicación recomendados para los tratamientos antirretrovirales. Por ello, la disponibilidad de tratamientos de una toma diaria no debe considerarse una panacea en términos de impacto de la adherencia en la eficacia del tratamiento.

Respecto a la comparación entre las familias de ITINAN e IP, algunos estudios sugieren que la adherencia a los no análogos es mayor que a los IP, especialmente si el régimen incluye efavirenz.⁴⁴

De la mayoría de estudios consultados se desprende que el uso de pautas más sencillas produce una mayor satisfacción de los pacientes respecto a su tratamiento, si bien aún quedan dudas pendientes en lo que respecta a la adherencia en sí misma ya que los estudios se han realizado en pacientes que no tenían una historia previa de adherencia inadecuada. No puede afirmarse que el cambio a una pauta QD produzca una mejora en el comportamiento de un paciente históricamente no-adherente ya que no se disponen de datos objetivos al respecto.

Aquellos que argumentan en contra del uso de terapias QD afirman que si se salta una dosis hay un mayor intervalo entre dosis (de 48 horas de duración), creando un mayor riesgo de repunte viral (en ausencia de niveles terapéuticos de fármaco) y el posible desarrollo de resistencia a los fármacos. Sin embargo, esto puede mitigarse con el uso de fármacos aprobados para el uso de QD. Efavirenz, tenofovir y didanosina tienen vidas medias de eliminación largas, de más de 24 horas e incluso de 50 horas y permiten una cierta flexibilidad.

Con independencia del tipo de régimen, el olvido parece ser la causa más frecuente referida por los pacientes. En un estudio de Barford et al, el olvido era común tanto en los pacientes muy adherentes como en otros menos adherentes.⁴⁵ Sin embargo, es importante destacar que cuando el olvido parece presentarse de forma muy frecuente en un paciente, el clínico debe empezar a plantearse si detrás de ese hecho no se encuentran causas más profundas, como el rechazo indirecto a la medicación, el temor a ésta, etc.

Por último, y en lo que respecta al impacto de las pautas del tratamiento en la adherencia, es necesario mencionar los estudios llamados de "interrupción estructurada del tratamiento". Estos estudios se han llevado a cabo para determinar la eficacia y seguridad de esquemas de tratamiento que permitan periodos de tiempo sin tratamiento. La experiencia en nuestro equipo muestra que la adherencia no se ve afectada en las personas que interrumpen su tratamiento de forma monitorizada pero se desaconseja esta estrategia clínica aplicada de forma estándar ya que no reduce los efectos adversos en los pacientes (era uno de los objetivos perseguidos en un inicio) y mejora sólo ciertos aspectos de la calidad de vida de los pacientes.⁴⁶

2.4.1.- El rol de los efectos adversos

El uso de fármacos antirretrovirales para el control de la infección por el VIH se ha asociado a la aparición de efectos adversos de mayor o menor grado en los pacientes. Como se ha comentado anteriormente, a menudo el inicio del tratamiento viene acompañado de una serie de molestias derivadas por la medicación que paradójicamente suponen los primeros síntomas subjetivos de enfermedad. Si los efectos adversos son de carácter intenso o el paciente no dispone de los

recursos internos o externos adecuados para su manejo podemos hallarnos ante una situación difícil, que puede suponer una auténtica amenaza para la adherencia al tratamiento. Sin ninguna duda, es necesario aprender a manejar los efectos adversos ya que son la principal causa de discontinuación al inicio del tratamiento, hablándose de cifras de hasta el 24%.⁴⁷

Los efectos adversos causados por el tratamiento están claramente relacionados con la no-adherencia. En un estudio realizado por Duran et al, los pacientes que referían un mayor número de síntomas tras el inicio del tratamiento antirretroviral estaban en mayor riesgo de una no-adherencia futura y podrían ser candidatos a intervenciones para conseguir buenos niveles de adherencia y mejorar la eficacia del tratamiento.⁴⁸ Otros estudios, como el desarrollado por Ammasari et al en 2001, avalan estos hallazgos.⁴⁹

Concretando en el tipo de efectos adversos, algunos como el vómito, la náusea, los problemas dermatológicos y la pérdida de memoria se han visto claramente relacionados con una disminución de la adherencia.⁵⁰ Una mención aparte merece el síndrome de la lipodistrofia ya que altera de forma importante el aspecto físico de los pacientes que la padecen y tiene importantes repercusiones en el espectro emocional y relacional. La lipodistrofia produce cambios en las relaciones personales, pudiendo darse conductas de evitación social, si bien aquellos pacientes que han padecido un evento Sida parecen aceptarla de forma más resignada.⁵¹ Se podría pensar entonces que la adherencia se ve afectada por la presencia de cambios morfológicos pero algunos estudios muestran que la presencia de estos cambios está relacionada con una mayor adherencia,^{52, 53} con lo cual no se pueden extraer conclusiones

definitivas al respecto y sí debe pensarse en la afectación que supone este síndrome a escala individual y no colectiva.

2.4.2.- El rol de las creencias subjetivas del paciente

Dentro de las definiciones recogidas por la Real Academia Española, creencia es *el completo crédito que se presta a un hecho o noticia como seguros o ciertos*.

Todas las personas tienen creencias subjetivas relacionadas con el entorno, con lo que sucede. Estas creencias determinan el comportamiento, lo que se espera de los demás y lo que se está dispuesto a ofrecer. En el entramado complejo de la enfermedad, los pacientes tienen sus propias creencias acerca de lo que les sucede, de lo que pueden esperar que les suceda y de lo que les sucederá en función de sus actos.

En un estudio realizado por Schönnesson et al, los pacientes con efectos adversos referían creencias de que la infección por el VIH les causaría en el futuro problemas de salud o desconfiaban de los beneficios del tratamiento antirretroviral.⁵⁴ Parece pues indudable que si en el balance de las creencias hay más preocupaciones que beneficios acerca de la medicación antirretroviral, el nivel de adherencia al tratamiento puede bajar considerablemente.⁵⁵

Creencias menos favorables respecto a la adherencia al tratamiento se han asociado también a mayor estrés, depresión y preocupación por los síntomas.⁵⁶ En personas jóvenes, una menor autoeficacia, es decir, la capacidad subjetiva que se tiene de poder llevar a cabo una conducta concreta, y una falta de percepción de utilidad del tratamiento se han asociado a adherencia inadecuada.⁵⁷ Otro estudio

muestra que la falta de autoeficacia, los efectos adversos, la toxicidad a largo plazo, el impacto del tratamiento en la identidad de la persona y la posibilidad de mostrar el seroestatus también conducen a falta de adherencia.⁵⁸

Por el contrario, las creencias que refuerzan la necesidad del tratamiento antirretroviral se han asociado a una mejor adherencia.⁵⁹ En un interesante estudio cualitativo realizado en pacientes con una adherencia del 100%, éstos señalaban que variables como sentirse preparados para empezar el tratamiento, ver el tratamiento antirretroviral como la posibilidad de disfrutar de una vida más larga y más sana, una relación óptima médico-paciente, un mejor enfrentamiento o ausencia de efectos adversos, y mejoras en la condición física así como en los CD4 y carga viral reforzaban la motivación para continuar 100% adherente.⁶⁰

Las creencias sobre salud, enfermedad y tratamientos pueden ceñirse a aspectos concretos y cotidianos, causantes de gran preocupación. De ahí la necesidad de explorar de forma cuidadosa cada una de las áreas de afectación de la enfermedad. Un estudio de Plankey et al muestra que las mujeres con acumulo de grasa en el abdomen tienen una peor adherencia al tratamiento antirretroviral a pesar de que la evidencia sugiere que el VIH y ciertos fármacos antirretrovirales están asociados más comúnmente a la pérdida de grasa que al acumulo.⁶¹

Las consecuencias de las creencias inadecuadas se trasladan a otros ámbitos de la conducta de los pacientes. Por ejemplo, se ha observado que pensar que una carga viral baja puede reducir la transmisión del VIH así como otras creencias de salud están asociadas a tener prácticas sexuales de riesgo ocasionales.^{62, 63}

Las creencias de los pacientes deben ser exploradas y trabajadas por el clínico. Se ha constatado que a menudo las creencias pueden relacionarse con la información de que dispone el paciente, además de otras variables de tipo cultural, social y relacional. En un estudio realizado por Gellaitry et al, aquellos pacientes que estaban más satisfechos con la información recibida se veían más propensos a iniciar tratamiento antirretroviral y manifestaban menos preocupaciones sobre los efectos adversos.⁶⁴

2.5.- Métodos de evaluación de la adherencia al tratamiento antirretroviral

Desde el momento en que se constató la crucial importancia de la adherencia para el éxito de las terapias antirretrovirales, se empezó a investigar sobre el método más adecuado para evaluarla. Los métodos barajados son múltiples y cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes. Entre los sistemas más utilizados destacan los datos de farmacia, el recuento de medicación, los sistemas de monitorización electrónica, las concentraciones de fármaco en sangre y la información referida por el propio paciente o auto-reporte.^{65, 66}

a. Auto-reporte o información referida por el propio paciente.

El sistema más sencillo y asequible y que ha sido objeto de mayores observaciones es el auto-reporte. Si bien se trata de una medida muy subjetiva y que tiende a incrementar la adherencia en comparación con otros métodos como los dispositivos electrónicos,⁶⁷ algunos estudios avalan su uso ya que permite incluso distinguir entre patrones de comportamiento de interés clínico.⁶⁸ Por otra parte, la experiencia de nuestro equipo investigador coincide con otros estudios y muestra que el auto-reporte recogido a través de una

relación franca y abierta entre el profesional y el paciente puede ser una medida útil, que correlaciona con otros métodos objetivos, como la presencia de fármaco en la sangre.^{69, 70}

Al usar el auto-reporte como método de medición de la adherencia, es importante respetar algunas reglas que mejoran su fiabilidad. Existen muchas formas de preguntar, y algunas probablemente pueden ser absolutamente ineficaces. Las preguntas no deben ser culpabilizadoras. No es lo mismo preguntar cuántas veces alguien no ha tomado su medicación, que cuantas veces no ha podido tomar su tratamiento. También es indicado interrogar al paciente sobre un periodo de tiempo determinado, lo más reciente posible. Los pacientes con una alta adherencia al tratamiento antirretroviral recuerdan con precisión las ocasiones que han dejado de consumir alguna dosis, aunque haga tiempo, mientras que las personas con problemas de adherencia aportarán una información más útil si el periodo sobre el que preguntamos es más limitado.

Cuando la adherencia referida se evalúa con una encuesta que permite la cuantificación, parece gozar de una fiabilidad aceptable en la medida que coincide consistentemente con otros sistemas de evaluación aparentemente más objetivos. Haubrich et al hallaron una clara relación entre el incremento de la adherencia referida y la disminución de la carga viral.⁶⁵ Como se ha mencionado anteriormente, un estudio desarrollado por nuestro equipo comparó la correlación entre niveles de fármaco en sangre y la información proporcionada por el paciente y la coincidencia era cercana al 90%.⁶⁹ Otra de las ventajas complementarias que permite el auto-reporte es cuantificar el respeto a las condiciones de posología.^{65, 69}

Dentro de las encuestas desarrolladas en población española y validadas para su uso, merece mención el cuestionario SERAD (del inglés "Self-reported Adherence"), realizado por nuestro equipo de investigación. Los datos obtenidos por el cuestionario fueron comparados para su validación junto a otros métodos de evaluación de la adherencia, como el recuento de pastillas, la monitorización electrónica y los niveles de fármaco en plasma y se demostró que el uso del cuestionario permite obtener información cualitativa y cuantitativa.⁷¹

b) Autorregistro de las tomas.

El paciente debe apuntar la medicación que consume, la hora y aquellos datos que se consideren relevantes en un registro preparado para tal fin. Los autorregistros permiten una descripción detallada de cómo la persona toma el tratamiento a lo largo del tiempo. Es un método considerablemente eficaz, que aporta mayor detalle y precisión que al anterior. Tiene el inconveniente de que por sí mismo puede incrementar la adherencia, lo cual puede no interesar en una investigación ya que no serían datos representativos de una realidad y, por otra parte, no es aplicable en el caso de algunos pacientes (por no saber leer/escribir, no querer llevar a cabo ese control, etc).

c) Recuento de la medicación dispensada.

Es el método utilizado habitualmente en los ensayos clínicos.⁷² El paciente debe retornar la medicación sobrante y a partir de ella se calcula el consumo. Sin embargo, este sistema requiere un considerable esfuerzo ya que supone hacer el recuento, conocer exactamente el día de inicio del tratamiento, asegurarse de que no se ha consumido más medicación a causa de vómitos o que ninguna

otra persona ha utilizado la medicación de aquel frasco, entre otros. Por otra parte, puede ser manipulado por el paciente con el fin de simular una correcta adherencia. Finalmente, y como otro inconveniente, cabe destacar que no informa del respeto a las condiciones de posología.

d) Sistemas electrónicos de recuento (MEMS[®], eDEMS[®]).

Se trata de frascos con un dispositivo microelectrónico que registra el número de pastillas extraídas e incluso la hora. Permite la cuantificación del consumo, del respeto a los intervalos temporales pero no de las condiciones de alimentación.⁷³ Tiene como inconveniente que la extracción no asegura el consumo. Además, su elevado coste los hace impensables fuera de una investigación.

e) Análisis del fármaco en sangre.

La determinación de la presencia del fármaco en plasma es el método más objetivo para verificar la información que nos da el sujeto. Sin embargo, tiene algunas limitaciones importantes como el hecho de que sólo informa del momento en que se ha obtenido la muestra de análisis, la dificultad técnica del proceso en ciertos contextos y su elevado coste. Además, recientemente se ha puesto en evidencia el llamado fenómeno de la "adherencia de bata blanca" (*white coat compliance*, en su inglés original) por el cual los pacientes podrían modificar su comportamiento y ser adherentes al tratamiento antes de la analítica o la visita médica. Así, los datos de adherencia determinados por los niveles obtenidos de fármaco en plasma no mostrarían la realidad del comportamiento del paciente. Un estudio reciente realizado por Podsadecki et al demostró que en una muestra

de 178 sujetos, un 66% de ellos presentaban "adherencia de bata blanca".⁷⁴

f) Eficacia terapéutica del fármaco.

En este caso se infiere la adherencia en función de la evolución clínica del paciente. Es un método útil en escasas ocasiones y carece de sentido en ensayos clínicos. En la infección por el VIH, sin embargo, la evolución de la carga viral puede resultar un buen indicador de adherencia, a pesar de que debe utilizarse con las debidas precauciones y limitaciones.

Dadas las limitaciones que presentan todos los métodos comentados, actualmente se recomienda el uso de al menos dos medidas de evaluación de la adherencia que incluyan el auto-reporte para obtener una información válida y fiable.

2.6.- Intervenciones para promover la adherencia al tratamiento antirretroviral

Se ha identificado una variedad de intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Muchas de las intervenciones se han basado en estrategias educacionales, cognitivo-comportamentales o comportamentales y un 74% de los estudios realizados hasta la fecha incorporan distintas estrategias de intervención a la vez. Por otra parte, las intervenciones han sido realizadas en formato individual o en grupal, habiendo obtenido ambos formatos un nivel de eficacia similar.

Independientemente del tipo de intervención realizada, numerosos estudios con un diseño de ensayos controlados aleatorizados

muestran la eficacia y necesidad de la intervención en la práctica clínica habitual con los pacientes.⁷⁵ Estos efectos positivos se traducen directamente en términos clínicos, manteniendo a los pacientes más tiempo en terapia y reduciendo significativamente la carga viral del VIH (Figura 3).⁷⁶

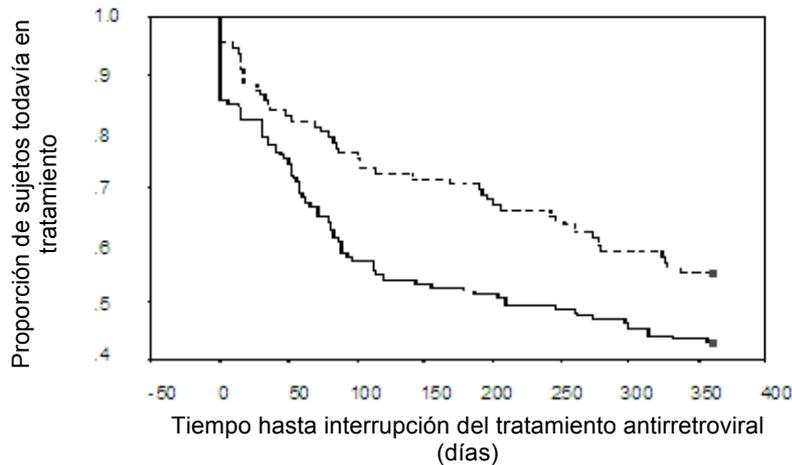


Figura 3. Curva Kaplan-Meier estima tiempo en tratamiento antirretroviral hasta abandono. Línea discontinua indica grupo con intervención; línea continua indica grupo control (reproducido de la ref. 76).

Se ha observado también que las intervenciones psicoeducacionales tienen efectos beneficiosos paralelos sobre el paciente, como la reducción de los niveles de depresión⁷⁷ y sobre el sistema hospitalario, ya que disminuyen de forma significativa el coste destinado al cuidado de los pacientes, reduciendo el número de hospitalizaciones y de cambios en la pauta de los tratamientos y aumentando la supervivencia de los afectados.⁷⁸

3.- Calidad de vida

3.1.- Concepto y evolución histórica

Desde que la Organización Mundial de la Salud definiera en 1947 la salud no sólo como la ausencia de enfermedad sino como un estado de completo bienestar físico, psíquico y social ⁷⁹, el concepto de calidad de vida, y especialmente el de calidad de vida relacionada con la salud, se ha extendido ampliamente en el área del cuidado de la salud y también en la investigación. Posteriormente, esta misma organización redefinió la calidad de vida como la percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural en que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses. Así, la calidad de vida no es equivalente a estado de salud, estilo de vida, satisfacción con la vida, estado mental o bienestar, sino que más bien es un concepto multidimensional que incorpora la percepción del individuo sobre esos y otros conceptos de la vida.

La calidad de vida abarca el bienestar físico, social, psicológico y espiritual de la persona. El bienestar físico se determina por la actividad funcional, la fuerza o la fatiga, el sueño y el reposo, el dolor y otros síntomas. El bienestar social tiene que ver con las funciones y las relaciones, el afecto y la intimidad, la apariencia, el entretenimiento, el trabajo, la situación económica y el sufrimiento familiar. El bienestar psicológico se relaciona con el temor, la ansiedad, la depresión, la cognición y la angustia que genera la enfermedad y el tratamiento. Por último, el bienestar espiritual abarca el significado de la enfermedad, la esperanza, la trascendencia, la incertidumbre, la religiosidad y la fortaleza interior. ⁸⁰

La consideración de estos factores multidimensionales muestra un enfoque de la calidad de vida que tiene siempre un carácter muy subjetivo. Algunos pacientes pueden tolerar una discapacidad grave, adaptándose a ella y sintiéndose afortunados de disponer de un tratamiento. Otros, sin embargo, se muestran insatisfechos con una mínima discapacidad. Por ello, no existe un estándar claro para medir la calidad de vida, sino que merece una exploración particular en cada individuo.

A medida que las enfermedades crónicas han aumentado su prevalencia, ha aumentado el interés por la calidad de vida del paciente.

3.2.- Calidad de vida en los pacientes crónicos

Kalker y Roser, citados por Rodríguez-Marín, definen la calidad de vida en los pacientes crónicos como el nivel de bienestar y satisfacción vital de la persona, aun teniendo en cuenta las afecciones producidas por su enfermedad, tratamiento y efectos colaterales.⁸¹ Así, la calidad de vida debe ser vista como un constructo multidimensional que incluye el estatus funcional, los síntomas relacionados con la enfermedad, el funcionamiento psicológico y el funcionamiento social. El estatus funcional se refiere a la capacidad para ejecutar actividades que son normales para la mayoría de las personas. Los síntomas relacionados con la enfermedad son diversos en función del tipo de enfermedad y tratamiento. El funcionamiento psicológico pone de manifiesto niveles elevados de estrés psicológico entre los pacientes con enfermedades crónicas. Por último, el funcionamiento social hace referencia al trastorno de las actividades sociales normales y es el resultado de diferentes factores como limitaciones funcionales debidas al dolor y/o

fatiga, el temor por los síntomas o las discapacidades, miedo al contagio, etc.

3.3- Calidad de vida en la infección por el VIH

Dentro de los enormes cambios producidos en el escenario de la infección por el VIH, una de las variables en las que puede apreciarse una mayor evolución favorable es la de la calidad de vida. En el pasado, la ausencia de tratamientos hacía inviable realizar cualquier intervención que no estuviera básicamente centrada en el manejo de los síntomas de la enfermedad y el acompañamiento en un deterioro físico inevitable. La llegada de los fármacos antirretrovirales de gran potencia permitió empezar a replantearse qué calidad de vida podían y debían aspirar a tener las personas que vivían con el VIH. En aquellos tiempos, los fármacos eran altamente tóxicos, produciendo en los pacientes que tenían efectos adversos una importante afectación en su calidad de vida física y emocional.⁸² Nos encontramos ahora en un nuevo escenario. Los fármacos de que se dispone en la actualidad son menos agresivos y su efecto es menor en el ámbito físico del paciente. Sin embargo, de nuevo es importante diferenciar entre los pacientes diagnosticados en los últimos años y que se benefician de fármacos más "ligeros" y aquellos pacientes de largo recorrido, que disponen de menos opciones de tratamiento, con pautas farmacológicas mucho más complejas y que han de enfrentar además la presencia de patologías concomitantes que generan un importante impacto en su calidad de vida. No obstante, tanto en unos como en otros, la variable calidad de vida ha pasado a formar parte de la exploración rutinaria de la mayoría de estudios que se realizan actualmente en personas infectadas por el VIH.

Los estudios de calidad de vida resultan útiles ya que mejoran la valoración global de la enfermedad, completan la historia natural de la misma, actúan como variable complementaria en la investigación de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas, tanto en estudios de cohortes como en ensayos clínicos, y son un marcador en estudios de seguimiento. Además, los estudios de calidad de vida pueden ser un valor pronóstico de otras variables como la adherencia ya que la calidad de vida se ha relacionado en diferentes estudios con la adherencia al tratamiento antirretroviral. Los pacientes que refieren tener una mejor calidad de vida afirman ser más adherentes al tratamiento en los estudios donde ambas variables se han cruzado, si bien no se ha podido determinar una relación causa-efecto entre ambas.^{83, 84}

Más allá del impacto de los tratamientos antirretrovirales y de la infección *per se*, la literatura muestra otras variables que ejercen un peso importante en la calidad de vida del paciente infectado por el VIH. Entre estas variables destaca de forma importante la presencia o ausencia del apoyo social, con sus principales componentes (Figura 4).

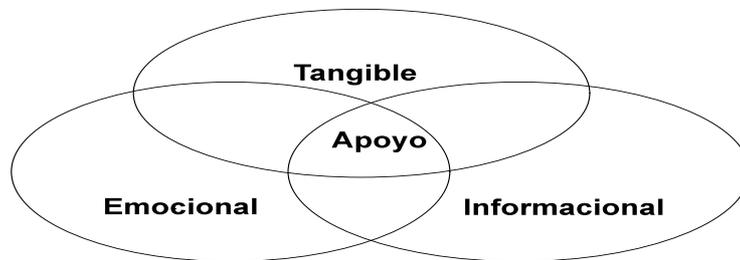


Figura 4. Representación esquemática de los principales componentes del apoyo social.

En numerosas ocasiones, la falta de apoyo emocional, que es el más deseado, viene acompañada de un secreto de la enfermedad, ante el temor del estigma y el rechazo. Esta situación se hace más evidente en personas de edad más avanzada, tal como se ha recogido en estudios recientes.⁸⁵ Los pacientes de mayor edad dicen estar menos satisfechos con el apoyo social que reciben y utilizan estrategias de afrontamiento maladaptativas. Estos datos difieren de otros que afirman que las personas mayores disponen de más estrategias de afrontamiento y menos estrés psicológico en contextos no-VIH. Una explicación posible es que la infección por el VIH lleva a una situación de más aislamiento social y menos acceso a recursos comunitarios.

Sin duda, el estilo de afrontamiento a la enfermedad influye de forma importante en la calidad de vida. Pearlin y Schooler definen el afrontamiento como el esfuerzo cognitivo y comportamental para tolerar, reducir o gestionar demandas que desafían o exceden a los recursos de una persona.⁸⁶ Los individuos que confrontan el estrés con estrategias de resolución de problemas y de modificación del comportamiento tienen una mejor calidad de vida que aquellos que no utilizan estas estrategias. En el contexto del VIH el uso de estrategias desfavorables como la negación o el uso de alcohol o drogas se ha relacionado con una peor calidad de vida, mayores niveles de depresión, baja autoestima y adherencia inadecuada al tratamiento antirretroviral.^{87, 88}

Por último, el estado emocional de los pacientes y la calidad de vida de los pacientes mantienen una estrecha relación. El uso de estrategias maladaptativas conlleva la aparición de síntomas depresivos⁸⁹ y la presencia de síntomas depresivos puede generar estrategias de afrontamiento inadecuadas.

3.3.1.- Patologías concomitantes y calidad de vida en la infección por el VIH

La cronicidad provocada por el éxito de las terapias farmacológicas ha generado que los problemas clínicos que los especialistas deben afrontar estén muy a menudo relacionados con patologías derivadas tanto por la prolongada exposición a los fármacos y al propio virus, como por la edad más avanzada de los pacientes.⁹⁰

La aparición de patologías concomitantes como los trastornos cardiovasculares⁹¹, la osteoporosis⁹², los trastornos menstruales y la menopausia precoz en la mujer⁹³ y las alteraciones neurocognitivas⁹⁴, entre otras, supone un reto tanto en el campo clínico como en el de la investigación. El perfil de las personas infectadas de largo recorrido es, en muchas ocasiones, el de un paciente envejecido, que presenta síntomas que corresponden a una edad mucho mayor de su edad biológica real.

Resulta evidente que la calidad de vida de las personas que tienen que vivir no sólo con la infección por el VIH sino con otros problemas de salud que generan a su vez más tratamientos farmacológicos, más visitas a los centros hospitalarios, en suma más implicación en el cuidado de la salud, se resentirá de forma importante. En la práctica clínica es frecuente observar que muchas de las preocupaciones que se manifiestan están más centradas en problemas entrelazados con la infección y no tanto en la infección en sí misma.

Desafortunadamente, apenas se dispone de estudios que evalúen la relación entre las variables psicológicas y las patologías concomitantes. Una investigación de Pereira et al sugiere que los estresores vitales pueden constituir un factor de riesgo independiente

para la progresión y/o persistencia de lesiones intraepiteliales escamosas relacionadas con neoplasia intraepitelial cervical y cáncer .⁹⁵ Otra investigación más reciente señaló que factores psicosociales como el estrés, el pesimismo y la calidad del sueño juegan un importante papel en el desarrollo de cáncer cervical en las mujeres infectadas por el VIH.⁹⁶ No obstante, podemos tomar como reflejo lo que ocurre en la población seronegativa al VIH y preguntarnos si pueden establecerse paralelismos. Se ha señalado, por ejemplo, que la hipersecreción de cortisol como respuesta al estrés puede explicar, en parte, su impacto negativo sobre la densidad ósea de las mujeres VIH-negativas post-menopáusicas.⁹⁷

Este es sin duda un campo aún por explorar y se espera que en los próximos años surjan más estudios que evalúen el papel de las variables psicológicas en la diferente incidencia de patologías concomitantes en personas infectadas por el VIH.

3.3.1.1- La coinfección VIH/VHC

La prevalencia de la hepatitis crónica C en los países occidentales se sitúa entre el 1% y el 2.4% de la población.⁹⁸ Un 20% de estos pacientes evolucionan a cirrosis, y un 1-4% de los mismos desarrollan por año un hepatocarcinoma. De hecho, la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de enfermedad hepática crónica, incluyendo cirrosis y cáncer, y la indicación más común para el trasplante hepático.⁹⁹

En la población infectada por el VIH, la hepatitis crónica C se ha transformando en una de las patologías asociadas más prevalentes. En Europa y en los EEUU, aproximadamente el 30% de los pacientes

infectados por el VIH están también infectados por el VHC (el 50%-90% si consideramos la población infectada a partir del consumo de drogas por vía endovenosa). En España se ha estimado que la prevalencia de coinfección en la población usuaria de drogas por vía parenteral se sitúa alrededor del 70-90%.¹⁰⁰

La presencia del VHC puede disminuir la tolerancia de los regímenes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH debido a un aumento potencial de hepatotoxicidad.¹⁰¹ Además, la enfermedad hepática es en estos momentos la principal causa de muerte de estos pacientes en los países industrializados.¹⁰²

El interferón alfa (IFN- α) fue el primer tratamiento efectivo para esta enfermedad, y la combinación del mismo con ribavirina permitió aumentar la respuesta virológica mantenida desde un 10% hasta más de un 50%.¹⁰³ Sin embargo, el IFN- α (y también su forma pegilada posterior) se ha asociado con tasas altas de efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC), incluyendo síntomas de depresión mayor (tristeza, anhedonia, fatiga, anorexia, deterioro de la capacidad de concentración, trastornos del sueño, así como ideas y tentativas de suicidio), que aparecen al cabo de varias semanas de iniciada la terapia.¹⁰⁴ La adicción a drogas por vía parenteral y la presencia de trastornos mentales se han considerado factores de riesgo para la inducción durante el tratamiento de graves efectos adversos psiquiátricos, tanto depresión como suicidalidad o recaída en el consumo de drogas, con el riesgo consecuente de reinfección.^{105, 106} Durante mucho tiempo la utilización de IFN- α estuvo contraindicada en casos de trastornos mentales preexistentes, abuso de opiáceos en activo o terapia sustitutiva con metadona.⁹⁹ De esta forma, el 50%-

70% de los pacientes infectados permanecía sin tratamiento, a pesar de cumplir criterios médicos para el mismo.^{107, 108} Sin embargo, esta situación ha cambiado y recomendaciones posteriores sugirieron la necesidad de proporcionar tratamiento a estas poblaciones.¹⁰⁹⁻¹¹¹

Los efectos adversos sobre el SNC pueden tener una gran repercusión sobre la calidad de vida del paciente.¹¹² Es importante señalar que muchas de las personas infectadas por el VIH no han presentado sintomatología clínica y, por lo tanto, no han tenido una percepción de amenaza de salud en ningún momento. El tratamiento para la infección por el VHC puede suponer el primer “parón” forzoso al que se ven sometidos tras muchos años de diagnóstico. La vida social y familiar se reduce y en ocasiones no es posible continuar con la actividad laboral.

La presencia de estos problemas emocionales constituye una amenaza tanto para el correcto seguimiento de la terapia antirretroviral como del tratamiento para el VHC¹¹³, pudiendo incluso llegar a tener que interrumpir el tratamiento por ello o a que el paciente decida abandonarlo por decisión propia.

Uno de los principales factores que pueden influir en una adherencia inadecuada al tratamiento antirretroviral es la existencia de sintomatología depresiva.¹¹⁴ Así pues, si el tratamiento con interferón produce un empeoramiento en el estado emocional, esto puede repercutir de forma negativa en el correcto seguimiento del tratamiento antirretroviral, con las importantes consecuencias descritas anteriormente.

Por lo que respecta a los mecanismos por los que interferón produce estos efectos depresógenos, existen bastantes evidencias en la literatura de que la depresión mayor se asocia con una activación del sistema de respuesta inflamatoria.^{115, 116} La activación de este sistema, así como también la administración de citocinas proinflamatorias, producirían los síntomas depresivos a través de una modulación del sistema serotoninérgico central y periférico. En animales, la administración de IFN- α reduce significativamente de forma dosis-dependiente la serotonina (5-HT) en córtex frontal, cerebro medio y núcleo estriado¹¹⁷, y puede aumentar el mRNA del transportador de 5-HT y la actividad de recaptación de dicho transportador.¹¹⁸ En humanos, la administración de IFN- α se relaciona con un descenso de las concentraciones plasmáticas de triptófano (aminoácido precursor de serotonina) de hasta un 50%, junto con un aumento de kinurenina (metabolito de triptófano), lo que sugiere una estimulación de la enzima indolamin-2,3-dioxigenasa y un deterioro consecuente de la síntesis de serotonina.¹¹⁹ Éste parece ser el mecanismo principal de la producción de sintomatología depresiva, aunque hay también otros posibles mecanismos implicados: la inducción de hipo/hipertiroidismo en el 2.5-20% de los pacientes^{120,121}, la inducción de hipercortisolemia¹²², la inducción de citoquinas secundarias como interleuquina-1 (IL-1), IL-2, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el aumento de la función noradrenérgica y adrenérgica a través de una *down-regulation* de receptores aminérgicos¹²² y el efecto del IFN- α como agonista dopaminérgico central a través de un mecanismo asociado a opioides.¹²³

En humanos, un ensayo clínico doble-ciego controlado con placebo y llevado a cabo en pacientes oncológicos con melanoma maligno, la

utilización de paroxetina (un antidepresivo inhibidor selectivo de recaptación de serotonina) de forma profiláctica demostró la eficacia frente a placebo tanto en la reducción de los efectos adversos depresivos como en la reducción de los abandonos o interrupciones del tratamiento con IFN- α a dosis altas.¹²⁴ Por otra parte, un estudio controlado con una muestra de 81 pacientes mostró que la utilización de antidepresivos (diferentes tipos, aunque mayoritariamente citalopram) durante el tratamiento anti-VHC no influyó en los niveles de alanina-aminotransferasa ni en la frecuencia de recaídas tras la terapia.¹²⁵ Hasta la fecha actual, todavía no se dispone de datos de estudios aleatorizados que evalúen la eficacia de los fármacos antidepresivos utilizados de forma profiláctica en el manejo de los pacientes coinfectados por el VIH-VHC durante su tratamiento anti-VHC.

Otra estrategia terapéutica ampliamente utilizada para el tratamiento de los trastornos depresivos ha sido la intervención psicológica, ya sea aplicada a través de grupos de apoyo como individual.^{126, 127} Numerosos estudios sugieren que las intervenciones cognitivo-conductuales en pacientes crónicos, y concretamente en pacientes con el VIH reducen la depresión, ansiedad y estrés e influyen favorablemente en el curso de la enfermedad.¹²⁸

3.3.2.- Envejecimiento y calidad de vida en la infección por el VIH

El aumento en la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH y los diagnósticos tardíos harán que el porcentaje de sujetos con una edad superior a los 50 años se incremente en los próximos años.¹²⁹ En la actualidad, casi el 10% de la población norteamericana infectada por el VIH tiene una edad igual o superior a los 50 años.

Este grupo presenta como principales características demográficas una elevada prevalencia de homosexuales con alto nivel educativo y adquisitivo.¹³⁰

Los diagnósticos tardíos son frecuentes en personas de edad avanzada ya que el personal sanitario no suele evaluar el estado serológico de estos sujetos al creer que no son sexualmente activos. Esta baja percepción de riesgo también es aplicable a la población en general. La creencia de falta de actividad sexual en estas edades puede también dificultar la exploración de posibles conductas sexuales de riesgo en pacientes ya diagnosticados.

Respecto a la eficacia del tratamiento antirretroviral en los pacientes de mayor edad, el número de estudios que han evaluado la respuesta y evolución clínica y virológica en este tipo de población es escaso. La eficacia parece ser similar a los pacientes más jóvenes aunque la reconstitución inmunológica suele ser más lenta.

En cuanto a la supervivencia, si bien hay estudios que afirman no hallar diferencias entre mayores y jóvenes¹³¹, otros aseguran que se da mayor riesgo de muerte y de nuevas infecciones oportunistas en la población de edad superior¹³², aunque los pacientes con más de 50 años suelen presentar niveles inferiores de carga viral plasmática.¹³³

De lo que parece no haber ninguna duda es de una mayor toxicidad del tratamiento antirretroviral, particularmente en lo que respecta a dislipemia, resistencia insulínica y pancreatitis.¹³⁴ Sin embargo, uno de los principales retos clínicos en pacientes de edad avanzada es la dificultad de diferenciar síntomas atribuibles a los fármacos antirretrovirales y trastornos más propios del momento vital en que se encuentran. Las personas mayores no suelen incluirse en estudios

clínicos y, por ello, se dispone de menos información sobre tolerancia, toxicidad e interacciones con otros fármacos que a menudo son de uso frecuente a partir de ciertas edades. Una posible explicación para la mayor toxicidad del tratamiento antirretroviral en las personas de más edad puede residir en un diferente comportamiento farmacocinético de los agentes empleados para tratar la infección por VIH. En particular, podría existir un menor aclaramiento hepático de los fármacos que podría, a su vez, conducir a una acumulación de los mismos y a una mayor toxicidad.

Si poca es la información sobre las características clínicas de este grupo de pacientes, aún es menor el conocimiento de su situación emocional y su percepción de calidad de vida. Diversos estudios avalan que los niveles de adherencia al tratamiento antirretroviral son mayores en la población de edad más avanzada, si bien esto no es así en aquellos pacientes que presentan disfunciones neurocognitivas.^{135, 136} Sería de esperar que las disfunciones neurocognitivas estén presentes en estos sujetos al unirse las propias de la edad con el impacto del virus. En este sentido, un estudio señaló que los individuos de edad avanzada con virus detectable en el fluido cerebroespinal tenían el doble de prevalencia de deterioro neuropsicológico que aquellos con niveles indetectables.¹³⁷

A pesar de la elevada adherencia observada, las pocas evaluaciones que se han llevado a cabo sobre el estado emocional en este tipo de pacientes indican que existe una mayor tasa de sintomatología depresiva y de consumo de sustancias tóxicas (drogas y alcohol) que en población seronegativa de la misma edad.¹³⁸

Uno de los estudios más amplios desarrollados en este campo mostró que el 25% de pacientes con más de 50 años refería sintomatología

depresiva moderada o severa y un elevado número de síntomas de carácter somático. Los pacientes con este estado emocional tenían mayor carga de estresores vitales relacionados con el VIH, menos apoyo por parte de los amigos y acceso reducido a los servicios sociales debido al estigma del Sida.¹³⁹

También parecen frecuentes los pensamientos suicidas asociados a estrategias de afrontamiento evitativas y a una percepción de bajo apoyo social tras abrir el secreto de la seropositividad.¹⁴⁰

Las personas mayores pueden sentir de forma más intensa el estigma de la enfermedad a través de sus propias creencias y las del entorno. El apoyo social suele ser menor por el propio temor a comunicar la infección y, cuando se comunica, la reacción de terceros suele ser más negativa y censuradora. Así, se dispone de un menor acceso a organizaciones de apoyo y recursos sociales.

Por último, es importante diferenciar entre aquellos pacientes que, gracias a la eficacia de las terapias, están prolongando su vida y aquellos que reciben el diagnóstico a una edad avanzada. La actitud frente a la enfermedad y al tratamiento en estos últimos puede verse seriamente comprometida debido a la habitual existencia de creencias de carácter más tradicional que harán más difícil la aceptación de la enfermedad y su tratamiento.

3.4.- Métodos de evaluación de la calidad de vida

Si bien se han diseñado numerosos instrumentos de evaluación de la calidad de vida de las personas infectadas por VIH, sólo dos instrumentos psicométricos han sido validados en la población española. Estos cuestionarios son el Medical Outcome Study-HIV

(MOS-HIV) y el Multidimensional Quality of Life-HIV (MQOL-HIV).¹⁴¹ El cuestionario MOS-HIV está basado en el Medical Outcomes Study Questionnaire de Wu et al.¹⁴² y consta de 35 preguntas agrupadas en 11 escalas: percepción de la salud general, dolor, función física, función de rol, función social, salud mental, energía, problemas de salud, función cognitiva, calidad de vida y salud transitoria, con un número de ítems por dimensiones variable. El marco temporal hace referencia a las dos últimas semanas y las puntuaciones más altas siempre indican un mejor estado de salud, con excepción de la escala de dolor. Es posible obtener dos valores resumen de salud física y salud mental. El MOS-HIV es el cuestionario sobre calidad de vida más ampliamente utilizado en el campo del VIH hasta la fecha actual.

^{143, 144}

El cuestionario Multidimensional Quality of Life-HIV (MQOL-HIV), elaborado por Smith et al tiene la finalidad de evaluar la calidad de vida de las personas infectadas por VIH asintomáticas o con Sida.¹⁴⁵ El cuestionario está formado por 40 ítems distribuidos en 10 dimensiones: salud mental, salud física, funcionamiento físico, funcionamiento social, apoyo social, funcionamiento cognitivo, estatus económico, intimidad de la pareja, funcionamiento sexual y asistencia médica. El marco temporal se refiere a las dos últimas semanas. Las puntuaciones elevadas reflejan una mejor calidad de vida y se puede obtener un índice global.

Por último, cabe destacar el cuestionario Short Form-36 (SF-36), que también ha sido ampliamente utilizado en pacientes infectados por el VIH, si bien no fue creado originariamente de forma concreta para esta población.¹⁴⁶ Este cuestionario, validado en población española¹⁴⁷, está compuesto por 36 preguntas que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud. Los 36 ítems del instrumento

cubren las siguientes escalas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Adicionalmente, el SF-36 incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior.

3.5.- Intervenciones para mejorar la calidad de vida en la infección por el VIH

Hasta la fecha, no se dispone de demasiados estudios que hayan evaluado en concreto la mejora de la calidad de vida tras una intervención psicoterapéutica en los pacientes infectados por el VIH. A menudo, los estudios se han centrado más en la promoción de la adherencia al tratamiento, la prevención de la infección o la disminución de prácticas sexuales de riesgo o consumo de sustancias tóxicas en sujetos ya infectados. Si bien es cierto que todas estas intervenciones tienen como efecto indirecto y buscado la mejora de la calidad de vida, la literatura científica es limitada en lo que respecta estrictamente a la calidad de vida en sí. Un reciente estudio efectuado con pacientes en tratamiento antirretroviral, en el cual un grupo de pacientes seguía unas sesiones en las que se aplicaba una intervención cognitivo-conductual para el manejo del estrés mientras que otro grupo permanecía como control, demostró que la intervención mejoraba diferentes áreas de la calidad de vida de los pacientes, en concreto, la salud física y la salud mental. La intervención resultó favorable también para disminuir los niveles de ansiedad y la presencia de sintomatología depresiva, si bien no tuvo ningún efecto sobre los parámetros clínicos que se estudiaron y que fueron el porcentaje de pacientes que tenía carga viral indetectable y el aumento de recuento de CD4 desde el inicio de la intervención.¹⁴⁸

En general, el manejo del estrés ha sido uno de los objetivos de las intervenciones realizadas, con efectos positivos sobre la calidad de vida, la depresión y la ansiedad. No obstante, muchos estudios adolecen de algunas limitaciones comunes, en especial el escaso seguimiento posterior con el fin de comprobar la eficacia a largo plazo, y la aplicación de las intervenciones a una población muy específica, en concreto la de hombres infectados por vía homosexual.¹⁴⁹ Como excepción, puede destacarse un estudio efectuado en un grupo numeroso de mujeres que referían previamente a la intervención una calidad de vida pobre o moderada. Las pacientes fueron aleatorizadas a seguir el protocolo de visitas rutinarias sin intervención o a someterse a una intervención de 10 semanas de duración para el manejo y control del estrés. Las pacientes del grupo sujeto a intervención refirieron una mejora en su calidad de vida global y en tres dimensiones concretas, función cognitiva, estrés relativo a la salud y percepción subjetiva del estado de salud.¹⁵⁰

4.- Estado emocional

4.1.- Concepto y evolución histórica

Según el diccionario de María Moliner, el vocablo *emoción* procede del latín "emotio-, -onis" y se define como una alteración afectiva intensa que acompaña o sigue inmediatamente a la experiencia de un suceso feliz o desgraciado o que significa un cambio profundo en la vida sentimental.

Las emociones son fenómenos psicofisiológicos que representan modos eficaces de adaptación a ciertos cambios de las demandas ambientales. Psicológicamente, las emociones alteran la atención, hacen subir de rango ciertas conductas en la jerarquía de respuestas

del individuo y activan redes asociativas relevantes en la memoria. Fisiológicamente, las emociones organizan rápidamente las respuestas de distintos sistemas biológicos, incluyendo expresiones faciales, músculos, voz, actividad del sistema nervioso autónomo y sistema endocrino, a fin de establecer un medio interno óptimo para el comportamiento más efectivo. Conductualmente, las emociones sirven para establecer nuestra posición con respecto a nuestro entorno, impulsándonos hacia ciertas personas, objetos, acciones, ideas y alejándonos de otras. Las emociones actúan también como depósito de influencias innatas y aprendidas, poseyendo ciertas características invariables y otras que muestran cierta variación entre individuos, grupos y culturas.¹⁵¹

En sus estudios sobre la expresión de las emociones, Charles Darwin consideró al temor (ansiedad) y la rabia (cólera) como dos características universales del ser humano y de los animales. Este autor pensó que las emociones evolucionaron a través de numerosas generaciones a manera de un proceso de selección natural debido a que ellas facilitaban un buen nivel de adaptación y grandes posibilidades de supervivencia.¹⁵²

Desde los inicios de la década de los años sesenta, y estimulada por el reencuentro de la psicología cognitiva, la importancia del componente experiencial de las emociones ha venido ganando amplio reconocimiento. La mayoría de expertos en este campo de estudio consideran actualmente a las emociones como estados o condiciones psicobiológicas complejas, cualitativamente diferentes, las cuales tienen a la misma vez propiedades fenomenológicas y fisiológicas.^{153, 154} La calidad e intensidad de los sentimientos experimentados durante la estimulación emocional parecen ser las características más peculiares e importantes en toda emoción.¹⁵⁵ Las

diferencias en rasgos o predisposiciones de personalidad han sido también reconocidas como estados emocionales de suma influencia ya que permiten al individuo responder a estímulos y circunstancias similares de manera radicalmente diferente.¹⁵⁶ Actualmente existe un consenso general de que la evaluación cognitiva que un individuo hace acerca de una situación como amenazadora va a influenciar significativamente en la forma de reacción emocional a dicho evento. La reacción emocional es el resultado del proceso de evaluar cognitivamente el significado de lo que en ese momento está poniendo en peligro nuestra seguridad, autoestima y estabilidad personal.

4.2.- Cronicidad y estado emocional en la infección por el VIH

El aumento de la supervivencia en las personas infectadas por el VIH ha implicado sin duda cambios en la forma en que los pacientes afrontan el diagnóstico de la enfermedad y el curso de la misma. En la actualidad el mensaje que se transmite desde la comunidad clínica es optimista, alertando de todos modos acerca de la necesidad de no bajar la guardia en el cuidado de la salud. Contemplando el escenario clínico actual podría deducirse que los pacientes ya no tienen ninguna dificultad emocional específica asociada a la enfermedad. Sin embargo, no es así. Aunque un número importante de pacientes puede tener una vida plena en las diferentes áreas de su cotidianidad: familia, entorno social, trabajo, todavía hay un porcentaje considerable de personas que de un modo más o menos explícito padece algún tipo de sufrimiento emocional. Un interesante estudio realizado con mujeres antes de la llegada de la terapia antirretroviral altamente activa y después de ésta muestra que la mejora del estado físico debida a la eficacia de los tratamientos no se relaciona con una mejora del estado psicológico (Tabla 1).¹⁵⁷

Escala de Ajuste Psicosocial a la Enfermedad	1994-1996	2000-2002
Orientación cuidado de la salud	8.14±3.73	7.17±3.12
Entorno vocacional	3.10±2.59	2.58±1.71
Entorno doméstico*	5.30±3.28	6.78±4.06
Relaciones sexuales	4.45±3.88	5.81±4.09
Relaciones familia extensa	3.73±3.26	3.92±3.32
Entorno social	5.08±4.13	6.30±4.68
Estrés psicológico	10.06±4.20	10.14±3.85

Datos expresados en medianas±desviación estandar; *p<.05

Tabla 1. Medidas de funcionamiento psicosocial y ajuste a la enfermedad y cuidado de salud antes y después del HAART: New York City; 1994-1996 y 2000-2002 (adaptado de la ref. 157).

Al inicio de la epidemia, muchos estudios refirieron morbilidad psiquiátrica y estrés emocional durante la hospitalización en pacientes infectados por el VIH.^{158, 159} Sin embargo, los datos obtenidos en este tipo de estudio podrían estar sobreestimando la prevalencia real de estos trastornos en pacientes previamente seleccionados por otro médico. Es conocido que las personas que sufren enfermedades orgánicas severas padecen una mayor prevalencia de trastornos mentales, que podrían situarse sobre el 30-50%. Muchos diagnósticos asociados a procesos crónicos son trastornos afectivos combinados, principalmente caracterizados por trastornos de ansiedad y depresión, que frecuentemente se encuentran enlazados a problemas de adaptación a la enfermedad. Pocos de estos pacientes necesitan en realidad un tratamiento psicofarmacológico prolongado.^{160, 161}

Debido al aumento en la esperanza de vida conseguido con los antirretrovirales, el riesgo de padecer un trastorno mental por parte de los pacientes infectados por el VIH está en el rango de cualquier enfermedad crónica, aunque es significativamente algo mayor que el descrito en población general, hablándose de porcentajes que se sitúan entre el 15 y el 30%.¹⁶² En concreto, se ha afirmado que la prevalencia de síntomas depresivos en personas con el VIH es más del doble que la encontrada en población general, con estudios que van hasta el 34% de incidencia.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Las razones que justifican la presencia de sufrimiento emocional son muy variadas; por un lado, puede pensarse que existe una patología emocional previa al diagnóstico y de hecho se afirma que enfermedad mental y VIH muchas veces van de la mano y se refuerzan en un continuo difícil de romper si no se realiza una intervención terapéutica (Figura 5).

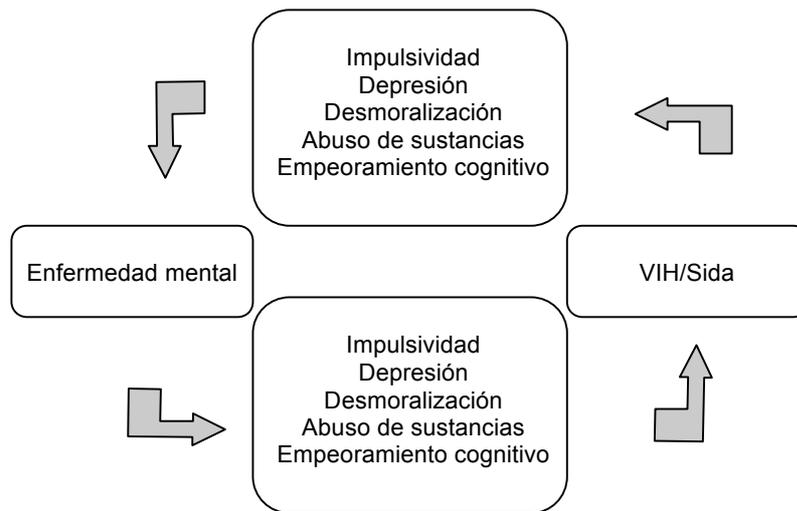


Figura 5. Representación esquemática de la interrelación entre enfermedad mental y VIH/Sida (Adaptado de la presentación del Dr Angelino, 10th Annual Ryan White HIV/AIDS Program Clinical Update, Junio 2007)

A menudo, cuando existe patología previa, se encuentran conductas importantes de ataque a la propia salud, como el reiterado uso de sustancias tóxicas. Por otro lado, a pesar de disponer de fármacos capaces de frenar el avance del virus, el paciente debe enfrentarse a las distintas fases que surgen en un proceso crónico y a la angustia, incertidumbre y temor que todas generan, desde la llegada del diagnóstico, pasando por el inicio del tratamiento antirretroviral, que para muchos pacientes supone la llegada real de la enfermedad a sus vidas, los sucesivos cambios de tratamiento acompañados de los efectos adversos causados por algunos fármacos, el temor a la transmisión del virus y a la propia reinfección y, en suma, el impacto que la enfermedad puede tener en todas las áreas de la vida de la persona. En ocasiones se producen episodios agudos de estrés, que pueden suceder en cualquier fase de la infección, especialmente coincidiendo con cambios en algún estadio clínico. Estos episodios se caracterizan por rabia, culpa, miedo, negación y desesperación y en ocasiones incluyen sintomatología somática, ideación suicida o incluso intentos, consumo de sustancias tóxicas y actividades de riesgo. Su prevalencia en la población infectada por el VIH no se ha establecido.

Junto a los episodios de estrés agudo, y asociado a la cronicidad, se ha observado que las personas infectadas por el VIH tienen permanentes estados de estrés¹⁶⁶ relacionados con múltiples factores como el secreto de la enfermedad ante terceros, la presencia de efectos adversos, y en muchas ocasiones, el temor a un empeoramiento y a la muerte, aunque el paciente no lo verbalice.

Como se ha comentado anteriormente, los síntomas depresivos y la ansiedad, combinados de forma mixta son los trastornos que aparecen

más frecuentemente en la práctica clínica actual. Otros trastornos, como el consumo de sustancias tóxicas, la disfunción sexual y diversas somatizaciones son a menudo reflejos de procesos depresivos sin detectar. En ocasiones, los síntomas que muestran los pacientes en la consulta encubren situaciones emocionales disfuncionales y un ejemplo de ellos puede ser la fatiga. Un estudio realizado en hombres y mujeres infectados mostró cómo la fatiga y la depresión estaban estrechamente relacionados y alertó sobre la necesidad de explorar una posible depresión enmascarada tras la fatiga.¹⁶⁷

4.3.- Impacto del estado emocional en el curso de la infección por el VIH

Varios estudios avalan que los objetivos terapéuticos perseguidos por el tratamiento antirretroviral son más difíciles de alcanzar en las personas que tienen un trastorno psicológico sin tratar. Las mujeres infectadas por el VIH que tienen un trastorno depresivo crónico presentan un riesgo relativo mayor del doble de muerte que aquellas mujeres sin depresión, multiplicándose el riesgo por 4 en aquellas mujeres con un recuento de células CD4 por debajo de 200.¹⁶⁸ Los pacientes con trastornos psiquiátricos tienen una tasa menor de supresión virológica y una tasa más rápida de fracaso virológico que otros pacientes con las mismas características clínicas¹⁶⁹ y la falta de recursos psicológicos se ha relacionado con un aumento en la mortalidad en las mujeres infectadas por el VIH.¹⁷⁰

Los procesos depresivos van acompañados de un desinterés importante en el cuidado propio, y se han relacionado con niveles de adherencia inadecuados.¹¹⁴ Además, no hay que olvidar el peligro potencial suicida que se encuentra subyacente a estos estados

emocionales. En este sentido, un estudio mostró que de 778 pacientes diagnosticados en años recientes, es decir, sin un diagnóstico asociado a un desenlace de muerte, un 31% de pacientes presentaba ideación suicida. Los factores asociados a esta ideación eran ser hombre heterosexual, etnia negra, falta de empleo, haber interrumpido el tratamiento antirretroviral, secreto en el estatus de VIH, síntomas físicos y mala calidad de vida. El secreto en el estatus de VIH estaba independientemente asociado a un aumento de más del doble en la probabilidad de ideación suicida.¹⁷¹

Por lo que respecta al impacto del estrés en la salud, desde el campo de la psiconeuroinmunología se están realizando interesantes estudios que permiten ver una asociación directa entre estrés y progresión de la enfermedad. Un ejemplo de ellos es un estudio en el que se siguió de forma longitudinal a 96 pacientes homosexuales, sin síntomas relacionados con la infección. En este estudio, un número más elevado de eventos vitales estresantes y un menor apoyo social se relacionaron con una progresión más rápida a un estadio C de la clasificación CDC Sida. En este mismo estudio, la presencia de síntomas depresivos también se relacionó con una progresión mayor a Sida.¹⁷²

4.4.- Impacto de los fármacos antirretrovirales en el estado emocional

Todas las familias de fármacos antirretrovirales disponibles hasta la fecha actual tienen en su ficha técnica indicaciones de posibles efectos adversos de carácter neuropsiquiátrico, siendo los más frecuentes alteraciones del sueño, pesadillas e irritabilidad. Sin embargo, efavirenz es el fármaco que más se ha asociado a la aparición de estos eventos.

4.4.1.- Efavirenz y afectación neuropsiquiátrica

Efavirenz es un fármaco antirretroviral que pertenece a la familia de los ITINAN y que, tras ser aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos en 1998, pasó a convertirse en el decimocuarto fármaco antirretroviral aprobado en ese país.¹⁷³

Un reciente estudio aleatorizado en el que se comparaban tres regímenes antirretrovirales como pautas de inicio en pacientes naive mostró que el grupo de pacientes que tomaba efavirenz presentaba menos fracaso virológico tras 96 semanas de tratamiento que el grupo de pacientes que recibía lopinavir-ritonavir.¹⁷⁴ Estos datos positivos convierten a efavirenz en un fármaco recomendado para el manejo inicial del paciente infectado por el VIH. Recientemente efavirenz se ha combinado con otro fármaco, Truvada, formado por tenofovir y emtricitabina, dando lugar a un único comprimido que recibe el nombre de Atripla y que supone un paso muy importante en la facilitación del tratamiento para los pacientes.¹⁷⁵

A diferencia de otros fármacos antirretrovirales, efavirenz resulta especialmente interesante desde el punto de vista psicológico por los efectos adversos con los que se ha asociado. Efavirenz presenta una alta capacidad para penetrar de forma activa la barrera hematoencefálica, considerándose así un fármaco neuroactivo.¹⁷⁶ Esto hace que la concentración de efavirenz en el SNC sea más elevada cuando se compara con la de otros fármacos antirretrovirales. Desde su aparición, efavirenz se relacionó con alteraciones del SNC como mareos, cambios en el ritmo del sueño, sueños intensos o muy vívidos así como alteraciones en el estado

anímico, irritabilidad y depresión. Según datos iniciales, la mayoría de estos trastornos eran de carácter leve y desaparecían a las pocas semanas de comenzar el tratamiento.¹⁷⁷ Sin embargo, un estudio realizado por nuestro equipo en el que se comparaba de forma aleatorizada y prospectiva durante 48 semanas a pacientes en tratamiento con efavirenz y pacientes con una pauta formada por IP mostraba que, tras un año en tratamiento, un 13% de pacientes que recibían efavirenz seguían manifestando ciertos efectos adversos, en concreto, cambios de humor, irritabilidad y melancolía. Estas alteraciones no sólo eran observables por los pacientes sino por su entorno más cercano. A pesar de ello, en este grupo de pacientes la calidad de vida era mejor, atribuyendo esta mejora a una mayor simplicidad de tratamiento y a un menor esfuerzo para seguir su medicación, a pesar de que los niveles de adherencia eran similares en ambos grupos de estudio.¹⁷⁸

Evento N (%)	Basal (n=51)	Sem 4 (n=45)	Sem 24 (n=43)	Sem 48 (n=37)
Mareo	2 (4)	30 (66) 34 (66)	6 (13) 11 (21) ^a	2 (5) ^a 10 (19) ^b
Sueños intensos	-	22 (48) 26 (50)	8 (18) ^a 13 (25) ^a	4 (10) ^a 11 (21) ^a
Cambios humor	-	7 (15) 11 (21)	7 (16) 12 (23)	2 (5) 7 (13)
Nerviosismo	2 (4)	16 (35) 18 (35)	6 (13) 9 (17) ^b	3 (8) ^a 6 (11) ^a
Irritabilidad	-	13 (28) 17 (33)	8 (18) 13 (25)	5 (13) ^a 10 (19)

Letra romana indica datos tratados

Letra cursiva indica datos según intención de tratamiento

^a Comparación con semana 4; p<.01

^b Comparación con semana 4; p<.05

Tabla 2. Trastornos en el SNC de los pacientes tratados con efavirenz (adaptado de la ref. 178).

Debido a la presencia de este tipo de alteraciones, una población ha resultado especialmente preocupante a la hora de ser tratada con efavirenz: las personas adictas a sustancias tóxicas. Un estudio mostró que los pacientes que tomaban cocaína, alcohol o marihuana fumada no presentaban una mayor incidencia de efectos adversos relativos al SNC al ser tratados con efavirenz.¹⁷⁹ Estos datos han sido avalados por otro estudio en el que tampoco se encontraba una mayor incidencia de sintomatología de SNC en personas que tomaban sustancias tóxicas y efavirenz.¹⁸⁰

Algunos estudios han relacionado la presencia de efectos adversos de carácter neuropsiquiátrico con una mayor concentración de efavirenz en plasma. Según un trabajo, la toxicidad del SNC era aproximadamente tres veces más frecuente en los pacientes que presentaban niveles de efavirenz > 4000 microg/l comparado con los pacientes que tenían niveles entre 1000-4000 microg/l. El estudio concluía afirmando que la importante variabilidad interindividual en los niveles de efavirenz requería la necesidad de realizar ajustes de dosis para optimizar el tratamiento.¹⁸¹ Sin embargo, otros estudios como el efectuado en población japonesa no han establecido esta relación.¹⁸²

Otros autores sugieren diferentes abordajes. Un novedoso estudio realizado en 456 pacientes que recibían efavirenz muestra que la reducción en las dosis del fármaco basada en el genotipo es posible en portadores de CYP2B6 *6/*6 y *6/*26 y pueden disminuir la incidencia de los efectos adversos del SNC.¹⁸³

También se ha intentado encontrar respuesta a las diferencias observadas entre sujetos tratados con efavirenz en las variables sociodemográficas. Niveles más elevados de efavirenz han sido

observados en pacientes afro-americanos, a diferencia de los europeo-americanos, y más aún de los hispanos, que incluso presentaron tasas menores.¹⁸⁴ Otro ejemplo es los datos derivados del estudio ACTG 5095¹⁸⁵, el cual muestra diferencias entre personas de raza blanca y negra en cuanto a fracaso virológico tras iniciar tratamiento con efavirenz. Se hallaron tasas más elevadas de fracaso al tratamiento en personas de raza negra, mediado esto por una adherencia inferior a la terapia. En un estudio llevado a cabo en ratones, se encontraron correlatos biológicos que relacionaban efavirenz con mayor presencia de depresión y estrés, así como cierta predisposición genética.¹⁸⁶ Las relaciones halladas parecían estar mediadas por elevadas concentraciones de citoquinas pro-inflamatorias, así como por un aumento del TNF- α . La conclusión principal de los autores se centró en la existencia de evidencias patogénicas que explicaban la asociación de efavirenz con estos cambios emocionales, posibilitando este hecho la utilización de tratamientos antidepresivos, principalmente basados en la efectividad de la paroxetina. Algunos autores han sugerido incluso que el hecho de ser mujer sería un factor de riesgo para la aparición de una mayor toxicidad asociada a efavirenz.¹⁸⁷ Esto ha sido confirmado por otros autores que evaluaron exclusivamente a pacientes que habían abandonado la terapia con efavirenz, y las variables que encontraron más relacionadas con este cambio fueron el hecho de ser mujer, estar sin empleo, tener pareja estable y, en primer lugar, el hecho de presentar historia de depresión.¹⁸⁸ Esta última conclusión también ha sido propuesta por otros investigadores.^{189, 190} No obstante, el trabajo mencionado sobre pacientes que habían abandonado efavirenz presentaba limitaciones importantes, ya que se basó sólo en datos autorreferidos por los pacientes y siguió un diseño transversal, el cual no permitió observar los episodios de depresión temporalmente asociados al inicio de la terapia con efavirenz.

Los efectos neuropsiquiátricos causados por efavirenz pueden constituir un motivo de alarma para los clínicos cuando el paciente está coinfectado por el VIH y es necesario iniciar tratamiento anti-VHC. Un estudio reciente que evaluó si los pacientes tratados con efavirenz presentaban mayor sintomatología neuropsiquiátrica tras el inicio de la terapia anti-VHC concluyó que el único síntoma diferencial entre pacientes tratados con efavirenz y aquellos que seguían tratamiento con otros antirretrovirales era la mayor presencia de alteraciones del estado anímico. No se observaron diferencias respecto a una mayor tasa de sintomatología depresiva ni a la necesidad de administrar tratamiento antidepresivo. Los autores concluían afirmando que el uso de efavirenz era compatible al tratamiento anti-VHC.¹⁹¹

En la investigación de la afectación de efavirenz en el SNC existen datos dispares, a menudo atribuibles a los diferentes métodos de medición de los síntomas utilizados (no existe aún un cuestionario estándar) y a las diferentes poblaciones que han sido objeto de estudio. La presencia de estos síntomas puede crear confusión al clínico, que duda si mantener la pauta o interrumpirla. La negociación con el paciente y la evaluación de otras fuentes de preocupación que tal vez influyen también en la presencia de ciertos síntomas pueden ser de gran ayuda en estos casos.

4.5.- Métodos de evaluación del estado emocional

De todo lo comentado se desprende la necesidad de evaluar de forma rigurosa el estado emocional de los pacientes infectados por el VIH con el objetivo de tener una visión más amplia de su auténtica realidad y de los motivos que subyacen a muchos de los síntomas

que los pacientes muestran. En la evaluación deben considerarse siempre los factores orgánicos y la toxicidad de los fármacos, así como la presencia de patologías concomitantes que pueden afectar de forma directa o indirecta a través de los tratamientos que requieren.

El Profile of Mood State Questionnaire (POMS) de McNair et al ¹⁹² es uno de los cuestionarios más ampliamente utilizados en el campo del VIH para evaluar el estado emocional en general ^{193, 194} Este cuestionario proporciona información sobre cinco sub-escalas: depresión, vigor, tensión, cólera y fatiga y su brevedad y fácil manejo lo convierten en un instrumento ágil y sencillo.

El cuestionario que se ha utilizado de forma más extensa en VIH para evaluar procesos depresivos es el Beck Depression Inventory (BDI) ¹⁹⁵ que delimita los siguientes niveles: normalidad (ausencia de síntomas), sintomatología depresiva leve, moderada y severa. El BDI ha sido utilizado tanto en el contexto de estudios clínicos como de práctica clínica habitual. ¹⁹⁶ Otros estudios han utilizado conjuntamente el BDI y el Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ¹⁹⁷ o el BDI y el Hamilton Depresión Rating Scale (HDRS). ¹⁹⁸

A la hora de evaluar síntomas de ansiedad, los cuestionarios más frecuentes en cuanto a uso en el campo de la infección por el VIH son, de nuevo, el Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y el State Trait Anxiety Inventory (STAI). ¹⁹⁹

Cuando se utilizan cuestionarios que incluyen síntomas somáticos en la evaluación de pacientes con patologías crónicas, como es la infección por el VIH, debe siempre controlarse el peso que esos ítems

pueden causar en la valoración final ya que pueden incluso provocar confusión en la presencia de sintomatología depresiva.^{200, 201}

4.6.- Intervenciones para mejorar el estado emocional en la infección por el VIH

Al igual que sucede en la evaluación de intervenciones para la mejora de la calidad de vida de las personas infectadas por el VIH, muchas de las intervenciones realizadas no sólo se han ceñido a la mejora del estado emocional de los pacientes sino que han perseguido dotar a los sujetos de mejores habilidades para enfrentarse a la enfermedad, cuidar de su salud a diferentes niveles, etc. También al igual que en calidad de vida, las poblaciones en las que se ha intervenido han sido mayoritariamente hombres homosexuales.^{202, 203}

Las intervenciones cognitivo-conductuales sobre el manejo del estrés han producido el descenso de la ansiedad y depresión, especialmente en los pacientes con mayor sufrimiento emocional previo.¹⁴⁸

Las intervenciones se han efectuado en ocasiones de forma preventiva. Un estudio que evaluó la eficacia de una intervención que preparaba a los pacientes emocionalmente antes del inicio de su primer tratamiento antirretroviral obtuvo resultados favorables en cuanto a reducción de los niveles de depresión de aquellos pacientes con sintomatología depresiva.²⁰⁴

De forma interesante, cabe destacar que se han realizado intervenciones muy innovadoras en cuanto a la forma que también han resultado eficaces. Un reciente estudio mostró la utilidad de una intervención psicoterapéutica telefónica efectuada con pacientes

residentes en áreas rurales aisladas de los EEUU. Se produjo una mejora de la sintomatología depresiva y del estrés emocional en comparación con aquellos pacientes que no fueron objeto de ninguna intervención.²⁰⁵

HIPÓTESIS

Las hipótesis planteadas en los trabajos que conforman la presente tesis doctoral son las siguientes:

Estudio 1: Sustained Antiretroviral Treatment Adherence in Survivors of the Pre-HAART Era: Attitudes and Beliefs.

Considerando que la adherencia al tratamiento antirretroviral constituye uno de los factores clave para la eficacia del tratamiento y el consiguiente aumento de la supervivencia de las personas infectadas por VIH, hipotetizamos que un porcentaje elevado de pacientes que iniciaron tratamiento en la era pre-HAART y que han sobrevivido hasta la fecha presente tendrá niveles adecuados de adherencia a su tratamiento antirretroviral actual. Asimismo, hipotetizamos que los pacientes con mejores niveles de adherencia presentarán unas creencias de salud sobre la infección por el VIH y sobre el tratamiento antirretroviral diferentes a las de los pacientes con niveles inadecuados de adherencia.

Estudio 2: Long-Term Neuropsychiatric Disorders on Efavirenz-Based Approaches.

Considerando la presencia de trastornos neuropsiquiátricos al año de tratamiento con efavirenz, es posible hipotetizar que un porcentaje significativo de pacientes tratados con este fármaco referirá dichos trastornos a largo plazo, si bien se tratará de efectos adversos de carácter leve. Asimismo, se hipotetiza que los pacientes que refieran más trastornos neuropsiquiátricos presentarán niveles de fármaco en plasma superiores a los niveles terapéuticos. Hipotetizamos también que la calidad de vida será buena y el estado emocional estará preservado tanto en los pacientes tratados con efavirenz como aquellos tratados con inhibidores de la proteasa. Por último, se

hipotetiza que la adherencia al tratamiento antirretroviral será inadecuada en un porcentaje elevado de los pacientes estudiados, tal como se observa de forma frecuente en la práctica clínica.

Estudio 3: Influence of the Type of Pegylated Interferon on the Onset of Depressive and Neuropsychiatric Symptoms in HIV-HCV Coinfected Patients.

Basándonos en la experiencia previa en el uso de interferón para el tratamiento de las personas coinfectadas con el VIH-VHC, hipotetizamos que los pacientes tratados con interferón pegilado referirán una tasa elevada de síntomas depresivos y neuropsiquiátricos, así como un número significativo de discontinuaciones prematuras por dichos efectos adversos. Se hipotetiza también que se observarán tanto recaídas en el consumo de sustancias ilícitas como nuevas pautas de tratamiento antidepresivo. No se hallarán diferencias significativas considerando el tipo de interferón pegilado utilizado (IFN-Pegilado α -2b e IFN-Pegilado α -2a) respecto a la tasa de síntomas depresivos y neuropsiquiátricos, las discontinuaciones prematuras de tratamiento, las recaídas en el uso de sustancias ilícitas y el tratamiento antidepresivo. Se hipotetiza también que la calidad de vida de los pacientes empeorará durante el tratamiento anti-VHC. Por último, un porcentaje significativo de pacientes presentará una adherencia inadecuada al tratamiento anti-VHC y la adherencia al tratamiento antirretroviral será inferior durante el tratamiento con interferón pegilado a la observada antes de iniciar el tratamiento.

OBJETIVOS

Los objetivos planteados en los trabajos que conforman la presente tesis doctoral son los siguientes:

Estudio 1: Sustained Antiretroviral Treatment Adherence in Survivors of the Pre-HAART Era: Attitudes and Beliefs.

Evaluar la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes supervivientes de la era pre-HAART tratados con fármacos antirretrovirales durante al menos 10 años.

Evaluar las variables clave relacionadas con una mejor adherencia al tratamiento, incluyendo las actitudes de los pacientes y las creencias de salud sobre la infección por el VIH y el tratamiento antirretroviral.

Estudio 2: Long-Term Neuropsychiatric Disorders on Efavirenz-Based Approaches.

Evaluar la presencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes tratados con efavirenz durante más de un año.

Evaluar la relación entre los trastornos neuropsiquiátricos y los niveles de efavirenz en plasma.

Evaluar y comparar la calidad de vida, el estado psicológico y la adherencia al tratamiento antirretroviral entre pacientes tratados con efavirenz y pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa durante más de un año.

Estudio 3: Influence of the Type of Pegylated Interferon on the Onset of Depressive and Neuropsychiatric Symptoms in HIV-HCV Coinfected Patients.

Evaluar la tasa de síntomas depresivos y neuropsiquiátricos en pacientes tratados con IFN-Pegilado α -2b e IFN-Pegilado α -2a y la tasa de discontinuaciones prematuras de tratamiento debido a razones neuropsiquiátricas.

Evaluar la tasa de recaídas en el consumo de sustancias ilícitas y la necesidad de tratamiento antidepresivo.

Evaluar los cambios en la calidad de vida durante el tratamiento anti-VHC.

Evaluar la adherencia al tratamiento antirretroviral y al tratamiento anti-VHC.

PUBLICACIONES

ESTUDIO 1

Sustained Antiretroviral Treatment Adherence in Survivors of the Pre-HAART Era: Attitudes and Beliefs.

AIDS Care 2008;20(7):796-805

Autores: Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, Ferrer MJ, López-Blázquez R, Negro E, Paredes R, Gómez G, Clotet B.

ESTUDIO 2

Long-Term Neuropsychiatric Disorders on Efavirenz-Based Approaches.

J Acquir Immune Defic Syndr 2005;38(5):560-565

Autores: Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, Negro E, Ferrer MJ, Sirera G, Pérez-Álvarez N, Gómez G, Burger D, Clotet B.

ESTUDIO 3

Influence of the Type of Pegylated Interferon on the Onset of Depressive and Neuropsychiatric Symptoms in HIV-HCV Coinfected Patients.

AIDS Care 2007;19(1):138-145

Autores: Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Ballesteros AL, Paredes R, Ferrer MJ, Salas A, Fuster D, Masmitjà E, Pérez-Álvarez N, Gómez G, Tural C, Clotet B.

ESTUDIO 1

Sustained Antiretroviral Treatment Adherence in Survivors of the Pre-HAART Era: Attitudes and Beliefs.

Reproducido de: **AIDS Care 2008;20(7):796-805**

ESTUDIO 2

Long-Term Neuropsychiatric Disorders on Efavirenz-Based Approaches.

Reproducido de: J Acquir Immune Defic Syndr
2005;38(5):560-565

ESTUDIO 3

Influence of the Type of Pegylated Interferon on the Onset of Depressive and Neuropsychiatric Symptoms in HIV-HCV Coinfected Patients.

Reproducido de: **AIDS Care 2007;19(1):138-145**

DISCUSIÓN

Estudio 1: Sustained Antiretroviral Treatment Adherence in Survivors of the Pre-HAART Era: Attitudes and Beliefs.

En nuestro estudio, evaluamos la adherencia al tratamiento antirretroviral de un grupo de pacientes muy experimentados que habían iniciado tratamiento para su infección por el VIH ≥ 10 años antes. Casi el 70% de los pacientes incluidos tenía una adherencia prácticamente perfecta a su tratamiento. Es más, sólo cuatro pacientes refirieron un consumo de la medicación $< 90\%$. Nuestros hallazgos sugieren que, pese a los obstáculos que surgen durante el tratamiento de un proceso crónico, un número considerable de pacientes es capaz de desarrollar hábitos y estrategias para tomar medicación durante períodos muy largos de tiempo. En este estudio, la adherencia estaba más relacionada con las creencias sobre la salud y la enfermedad que con las características de la medicación o el nivel de conocimiento sobre el tratamiento. Los pacientes adherentes mostraron una mayor percepción de riesgo de desarrollar la enfermedad y de los beneficios de la terapia, mayor autoeficacia e intención de adherirse al tratamiento, y estaban más influenciados por los acontecimientos que motivan la toma de medicación. Por el contrario, los pacientes no-adherentes percibían más obstáculos para tomar medicación antirretroviral.

Una edad más avanzada parece ser un factor beneficioso para favorecer la adherencia.²⁰⁶ Por el contrario, el género femenino²⁰⁷ y el uso activo de sustancias²⁰⁸ se relacionaron con niveles más bajos de adherencia. Los pacientes coinfectados por el VHC tuvieron peor adherencia en nuestro estudio, lo cual concuerda con trabajos previos que indican la relevancia en la adherencia de factores tales como los síntomas y la mayor morbilidad derivada de la enfermedad por VHC y de la hepatotoxicidad relacionada con los antirretrovirales.²⁰⁹ Podría

pensarse que los pacientes coinfectados por el VIH/VHC tendrían una mejor adherencia, teniendo en cuenta que se hallan en una situación más vulnerable. Sin embargo, en la práctica clínica se observa que eso no es así. Al enfrentarse a un pronóstico de amenaza de vida, algunos pacientes pueden utilizar mecanismos de negación y minimizar la gravedad de la situación. Por último, debería recalarse que los pacientes coinfectados por el VIH/VHC no tuvieron mayores tasas de abuso de sustancia en nuestro estudio. Por ello, el abuso de sustancias no debería ser considerado como el único factor que explica los niveles más bajos de adherencia en este grupo de pacientes.

Un hallazgo interesante fue que los pacientes con adherencia entre el 90-94% y adherencia $\geq 95\%$ tuvieron tasas similares de supresión viral de < 50 copias /ml. Estos resultados concuerdan con un estudio previo que muestra que los pacientes con $< 95\%$ de adherencia fueron capaces también de alcanzar la supresión viral en terapia con ITINAN.²⁵ Nuestro estudio fue realizado con pacientes con mucha experiencia a los antirretrovirales y es posible que la existencia de mutaciones resistentes pueda haber contribuido a la falta de diferencias entre los grupos con distintos niveles de adherencia. Puede suceder también que los pacientes que refirieron un consumo de medicación con una tasa del 90-94% durante nuestro estudio puedan fluctuar entre diferentes niveles de adherencia a lo largo del tiempo. Además, es posible que los nuevos fármacos antirretrovirales con propiedades farmacocinéticas superiores no requieran niveles tan estrictos de adherencia para ser eficaces.²¹⁰ Sin embargo, esta hipótesis debería confirmarse en estudios con mayor tamaño muestral. Por último, una adherencia auto-referida sobreestimada podría considerarse como un factor posible que explicase las tasas

similares de carga viral indetectable entre los participantes con adherencia entre el 90-94% y aquellos con adherencia >95%.

Las características de la medicación prescrita se han señalado como un factor determinante en la adherencia al tratamiento. No obstante, en nuestro estudio no se observó ninguna relación entre esta variable y el nivel de adherencia, confirmando así otros estudios desarrollados por nuestro equipo.²¹¹ Según nuestra experiencia, la reducción en el número de pastillas y dosis tiene un claro beneficio en los pacientes por lo que respecta a satisfacción con el tratamiento y facilita el manejo de la medicación en la vida cotidiana. Sin embargo, en esta muestra de pacientes muy experimentados tratados en el pasado con pautas muy complejas y con un acceso actual a tratamientos más simples, las diferencias halladas entre los distintos grupos en cuanto a la adherencia se explicaron mejor por variables psicológicas relacionadas con las creencias de salud y de enfermedad que por aspectos farmacológicos. De forma similar, no se hallaron diferencias respecto a la presencia y limitación de efectos adversos entre pacientes adherentes y no-adherentes. A pesar de que los efectos adversos son uno de los principales obstáculos para la adherencia al tratamiento, las características específicas de esta población muy tratada (estos pacientes están muy entrenados en el manejo de efectos adversos) podrían explicar esta falta de diferencias.

Respecto a la evaluación de las variables relacionadas con la adherencia, fue interesante que tanto los pacientes adherentes como los no-adherentes siguieron una tasa similar de interrupciones estructuradas de tratamiento (interrupciones de la terapia antirretroviral decididas por un doctor y con el acuerdo del paciente). Una de las principales preocupaciones sobre esta estrategia clínica es que los pacientes pudieran tener dificultades en adherirse al

tratamiento cuando éste debe ser reiniciado. En otro estudio desarrollado por nuestro equipo, las interrupciones realizadas siguiendo recomendación médica no se asociaron a niveles más bajos de adherencia posteriormente.⁴⁶ Sin embargo, nuestros resultados confirman que los pacientes con niveles más bajos de adherencia son más proclives a interrumpir su tratamiento sin recomendación médica. Por ello, el uso de esta estrategia de tratamiento debería ser cuidadosamente monitorizado si los pacientes ya han tenido problemas de adherencia en el pasado.

En este estudio, medimos el conocimiento básico de los pacientes sobre su pauta de tratamiento pero no el nivel de conocimiento sobre el tratamiento antirretroviral en general. Nuestros resultados indican que el nivel de conocimiento que los pacientes tenían sobre las características específicas de su tratamiento antirretroviral (número de pastillas, nombre de los fármacos, etc.) no estaba relacionado con la adherencia referida. Así, la comprobación y verificación de esta información con los pacientes no asegura su adherencia al tratamiento y su único uso no debería ser considerado un método adecuado para verificar la adherencia.

Los pacientes con mejor adherencia mostraron una percepción más elevada de riesgo de desarrollar la enfermedad así como una mayor percepción de los beneficios de la toma de medicación. Es más, estos pacientes estaban más influenciados por los hechos que motivan la toma de medicación y tenían mayor autoeficacia e intención de seguir el tratamiento. Para poder reforzar la adherencia, estos hallazgos confirman la necesidad de comprender la perspectiva de los pacientes respecto a su propia salud²¹² y no tan sólo proporcionar información objetiva sobre el estado de salud de los pacientes.

La adherencia se evaluó en este estudio a través de la información auto-referida por los pacientes y de las concentraciones de fármaco. Ambos métodos tienen ventajas e inconvenientes. La adherencia auto-referida es accesible y barata, y parece ser un buen indicador del comportamiento de los pacientes en la práctica clínica.²¹³ No obstante, su fiabilidad depende de la calidad de comunicación entre clínicos y pacientes²¹⁴ y además tiende a sobreestimar la adherencia. Por otra parte, aunque la evaluación de las concentraciones de fármaco es un instrumento objetivo, no es posible realizarla en algunos contextos y puede ser también difícil de interpretar. Las concentraciones bajas de fármacos pueden ser debidas a una alta variabilidad inter e intraindividual, y no sólo a la adherencia.²¹⁵ Además, este método sólo refleja la adherencia en los días inmediatamente anteriores a la visita médica, cuando una adherencia mayor de lo habitual es posible. Nuestros resultados reflejan estas dos limitaciones a la hora de evaluar la adherencia. Más de la mitad de los pacientes con concentraciones de fármaco subterapéuticas refirieron una adherencia >95%. Es más, las concentraciones de fármaco estaban en el rango terapéutico en el 80% de los participantes que admitieron una adherencia <95%. Así, la combinación de los dos métodos mejoró la evaluación de la adherencia en este estudio.

Una limitación inherente a este estudio es que la participación fue voluntaria. Podríamos pensar que sólo pacientes muy motivados y con buenos niveles de adherencia accedieron a participar. No obstante, todos los sujetos a los que los médicos propusieron participar accedieron. Por otra parte, es posible que los clínicos hayan desviado la muestra, al explicar el estudio sólo a aquellos pacientes que pudieran parecer más interesados (con un mayor nivel de colaboración, más implicados en su propio cuidado, etc.). Sin

embargo, insistimos a los médicos que el único criterio de exclusión era la incapacidad física o mental de participar. Por último, nuestros resultados deberían interpretarse con cautela debido al reducido tamaño muestral.

En resumen, un número amplio de pacientes es capaz de mantener una buena adherencia a su tratamiento tras más de diez años. En pacientes con gran experiencia con antirretrovirales, una mejor adherencia está más relacionada con las creencias sobre la salud y la enfermedad que con las características de la medicación tomada o el nivel de conocimiento. Por ello, es esencial incluir la evaluación de las creencias de salud en el cuidado rutinario de estos pacientes para asegurar su adherencia a la terapia antirretroviral.

Estudio 2: Long-Term Neuropsychiatric Disorders on Efavirenz-Based Approaches.

Nuestros resultados muestran que los trastornos neuropsiquiátricos persisten en más de la mitad de los pacientes infectados por el VIH en terapia con efavirenz durante un largo periodo de tiempo. Sin embargo, es importante enfatizar que dichos trastornos son usualmente leves y clínicamente tolerables.

Según nuestros conocimientos, la información de que se dispone sobre efavirenz y trastornos neuropsiquiátricos se ha basado sólo en un seguimiento a corto plazo.^{216, 117} Se ha señalado que estos trastornos desaparecen comúnmente tras unas pocas semanas. No obstante, algunos estudios han sugerido la necesidad de una monitorización más prolongada de los pacientes que reciben efavirenz.²¹⁷ Esto haría posible evaluar la prevalencia real de estos efectos adversos así como proporcionar apoyo psicológico en caso de que fuera necesario.

En nuestro estudio, que compara sujetos tratados con efavirenz versus tratamientos basados en inhibidores de la proteasa, hemos observado que los trastornos neuropsiquiátricos pueden persistir tras una media de dos años en terapia con efavirenz. Tal como refiere la literatura^{218, 219}, los sueños anormales, la tristeza, la irritabilidad, el nerviosismo, el aturdimiento y la dificultad para dormir fueron los efectos adversos más referidos en el grupo de efavirenz. Además, aunque estos trastornos pueden estar relacionados con factores psicológicos individuales, las diferencias halladas entre los dos grupos de estudio nos lleva a considerar que efavirenz puede jugar un papel fundamental en su mantenimiento.

La aparición y mantenimiento de los trastornos neuropsiquiátricos se ha relacionado con niveles plasmáticos de efavirenz inadecuadamente elevados.^{181, 220} No obstante, en este estudio no encontramos ninguna relación entre los niveles de efavirenz en plasma y la presencia de trastornos neuropsiquiátricos. Además, la mayoría de pacientes en nuestro estudio tenía niveles plasmáticos de efavirenz entre 1.0 y 4.0 mg/L, los cuales se han sugerido como el rango terapéutico para efavirenz.¹⁸¹ Una posible explicación para esta discordancia es la naturaleza transversal de este estudio. Los pacientes que habían interrumpido previamente efavirenz por efectos adversos moderados y severos y que podrían tener niveles de efavirenz en plasma por encima del intervalo terapéutico no fueron incluidos en el estudio. Esta limitación debería ser considerada y, en este sentido, sugerimos la necesidad de desarrollar estudios longitudinales.

Como se ha sugerido previamente^{221, 222}, una proporción importante de nuestros pacientes en ambos grupos de estudio refirió fatiga. Un análisis detallado de este síntoma revela que diversos factores, como el impacto psicológico de esta enfermedad crónica sobre el estado emocional de los pacientes, pueden ser incluso más relevantes que la terapia antirretroviral de por sí. Por ello, el tratamiento antirretroviral no debería considerarse como la única razón para la presencia de fatiga. Otros trastornos que los pacientes refirieron de forma habitual en ambos grupos incluyeron la disfunción sexual. Este tipo de disfunción se ha asociado con el uso de agentes antirretrovirales aunque, de nuevo, la infección por el VIH de por sí y los factores psicológicos pueden jugar roles importantes.²²³

En general, los pacientes de ambos grupos refirieron una buena calidad de vida así como un similar buen estado de salud y buen

estado psicológico. El esfuerzo realizado para seguir el esquema de tratamiento fue bajo entre nuestros pacientes, y los sujetos se percibieron a sí mismos como suficientemente capaces para seguir el tratamiento de forma correcta. Esta percepción de salud se plasmó en que más de la mitad de nuestros pacientes tenía un empleo y se definían como capaces de mantener una vida activa en el momento del estudio, con las positivas consecuencias económicas y sociales que se derivan de esto.

De forma similar a otros datos obtenidos sobre adherencia en la práctica clínica ²²⁴, sólo un 60% de pacientes en el grupo de efavirenz y un 55% en el grupo de inhibidores de la proteasa refirieron una adherencia $\geq 95\%$. Escogimos el auto-reporte como método para evaluar la adherencia porque ha mostrado una buena correlación con los niveles de fármacos en plasma. ²²⁵ No obstante, aunque el auto-reporte tiene como ventajas la simplicidad, rapidez y viabilidad de uso, puede sobreestimar los datos reales. Por ello, los bajos niveles de adherencia observados en nuestro estudio podrían ser incluso más bajos. De forma interesante, observamos una relación inversa entre tiempo en tratamiento y niveles de adherencia de los pacientes en el grupo de inhibidores de la proteasa. Como se ha sugerido en otros estudios ³¹, el tiempo puede convertirse en un factor importante para prevenir una adherencia adecuada al tratamiento, especialmente cuando las pautas incluyen un número elevado de pastillas que se toman varias veces al día. ⁴³ En nuestra opinión, las intervenciones para promover la adherencia deberían enfocarse no sólo en el inicio del tratamiento sino a lo largo de todo el período de mantenimiento. Los tratamientos crónicos suponen una fatiga física y emocional, y esto puede llevar a una relajación peligrosa en el consumo de la medicación. Numerosos estudios han intentado establecer un "estereotipo" del paciente adherente. Hasta la fecha, sin embargo,

hay sólo un consenso sobre unos pocos factores que pueden estar asociados a un mejor cumplimiento. Como otros estudios ^{225, 226}, hallamos que las variables edad joven, abuso de sustancias y mayor esfuerzo para seguir el esquema de tratamiento estaban asociadas significativamente a una adherencia inadecuada.

Para concluir, según nuestros resultados, los trastornos neuropsiquiátricos pueden persistir a largo plazo en una proporción significativa de pacientes tratados con efavirenz. Estos trastornos fueron leves y clínicamente tolerables y no empeoraron la calidad de vida y el estado psicológico de los pacientes. Debido a que la adherencia descende con el tiempo, las intervenciones para promover el cumplimiento a largo plazo deberían implementarse en la práctica clínica.

Estudio 3: Influence of the Type of Pegylated Interferon on the Onset of Depressive and Neuropsychiatric Symptoms in HIV-HCV Coinfected Patients.

En nuestro estudio, no hubo diferencias significativas en la tasa y grado de síntomas depresivos entre sujetos tratados con IFN-Pegilado α -2b o IFN-Pegilado α -2a. De forma notable, el porcentaje de pacientes con síntomas depresivos fue muy alto en ambos grupos de estudio. La mayoría de los síntomas fueron leves o moderados y aparecieron durante los tres primeros meses tras el inicio de la terapia anti-VHC, tal como se ha referido anteriormente.²²⁷

Aunque los síntomas depresivos fueron similares en ambos grupos, los pacientes que recibieron IFN-Pegilado α -2a reportaron menos fatiga y síntomas neuropsiquiátricos tales como tristeza, mareos, irritabilidad y pérdida de memoria. Se desconoce si las diferentes propiedades farmacocinéticas de los dos tipos de IFN-Pegilado pueden jugar un papel en estas diferencias. IFN-Pegilado α -2b e IFN-Pegilado α -2a presentan diferentes vidas medias de absorción (4.6 y 50 horas, respectivamente) y diferentes vidas medias de eliminación terminal (40 y 80 horas, respectivamente). Por ello, tal vez debería considerarse una mayor variabilidad para el IFN-Pegilado α -2b entre los niveles pico y valle del fármaco. Si esto pudiera tener un impacto en una tolerancia diferente es meramente especulativo hasta la fecha actual.

Las tasas de síntomas depresivos y neuropsiquiátricos fueron mayores que las descritas en sujetos mono infectados por el VHC.²²⁸

²²⁹ La mayor prevalencia de depresión en los pacientes infectados por el VIH ²³⁰ y el impacto psicológico que la presencia de las dos

infecciones y su tratamiento pueden representar para los pacientes podría explicar en parte nuestros hallazgos.

En nuestro estudio, un 23% de pacientes discontinuaron tratamiento de forma prematura, una tasa apoyada por otros estudios.^{231, 232} En algunos ensayos, las interrupciones de tratamiento, predominantemente por síntomas neuropsiquiátricos, alcanzaron el 47%.²³³ Aunque todavía se desconoce si el uso de antidepresivos puede disminuir la eficacia de la terapia anti-VHC, algunos estudios sugieren que el tratamiento antidepresivo profiláctico puede ser un enfoque adecuado para disminuir estos trastornos.^{124, 125} El apoyo psicológico podría ser también útil para evitar los abandonos voluntarios. Hemos observado que algunos pacientes pueden mostrarse resistentes a tomar más medicación. Por ello, se les debería asesorar cuidadosamente sobre la necesidad de controlar sus síntomas con una intervención farmacológica.

En nuestro estudio, cinco sujetos recayeron en el abuso de sustancias ilícitas. Estas recaídas no se debieron aparentemente al manejo de jeringuillas, lo cual podría haberles recordado su pasada adicción. Básicamente, los pacientes explicaron que los síntomas depresivos fueron el detonante de las recaídas en la adicción a las drogas. Sin embargo, deberíamos ser muy cautelosos con cualquier procedimiento de auto-inyección en aquellos pacientes con un uso de drogas reciente.

La calidad de vida disminuyó más en los pacientes tratados con IFN-Pegilado α -2b. Dado que los efectos adversos tienen un efecto negativo sobre la calidad de vida¹¹², el mayor número de áreas de salud que se vieron afectadas en este grupo podría estar asociado con una mayor tasa de síntomas neuropsiquiátricos.

Los niveles de adherencia a la terapia antirretroviral fueron alarmantemente bajos, tal como se ha observado en la práctica clínica.²²⁴ Por el contrario, la adherencia a la terapia anti-VHC permaneció alta, a diferencia de otros estudios.¹¹³ El estrecho apoyo ofrecido a los pacientes, que incluía entrenamiento en el procedimiento de la inyección y estrategias para resolver las dificultades que pudieran aparecer, puede haber sido un elemento clave en estos resultados positivos.

Finalmente, la presencia de síntomas depresivos moderados y severos se asoció a una menor calidad de vida y a una adherencia inadecuada, tal como se ha sugerido previamente.^{234, 35} Por el contrario, no observamos ninguna relación entre el tipo de IFN-Pegilado y la severidad de los síntomas depresivos.

Somos conscientes de las limitaciones de nuestro estudio. Primero, las diferencias entre los dos tipos de IFN-Pegilado disponibles en la actualidad han sido evaluadas de forma prospectiva y comparativa pero no aleatorizada. Los participantes iniciaron IFN-Pegilado α -2b o IFN-Pegilado α -2a dependiendo de la disponibilidad del fármaco en la farmacia del hospital. La decisión clínica de escoger un tipo de IFN-Pegilado u otro se basó tan sólo en esta circunstancia. No obstante, a pesar de la naturaleza no-aleatorizada del estudio, los dos grupos fueron estadísticamente comparables en todas las variables evaluadas en el momento basal, incluyendo los datos sociodemográficos y clínicos. En segundo lugar, nuestro estudio incluyó una muestra reducida de pacientes. Podríamos pensar que los pacientes que completaron el tratamiento eran más proclives a tener una mejor tolerancia y menores efectos adversos referidos. Por ello, esto no significa necesariamente que los efectos adversos disminuyen con el tiempo. En tercer lugar, nuestros resultados se

basan en comparaciones univariantes. Cuando realizamos la corrección para comparaciones múltiples, algunos de los resultados significativos que se habían hallado se perdieron. No obstante, consideramos que este estudio muestra aspectos interesantes sobre la influencia de los diferentes tipos de IFN-pegilado en el desarrollo de síntomas depresivos y neuropsiquiátricos. Nuestros resultados tendrán que ser corroborados en estudios aleatorizados de mayor tamaño que se centren específicamente en el impacto psicológico de la terapia con IFN-pegilado.

Para concluir, en nuestro estudio IFN-Pegilado α -2a e IFN-Pegilado α -2b ejercieron un impacto similar en la tasa global de síntomas depresivos. Sin embargo, los pacientes tratados con IFN-Pegilado α -2a refirieron menos fatiga y menos síntomas neuropsiquiátricos y un menor empeoramiento de su calidad de vida.

Discusión general

La adherencia al tratamiento antirretroviral resulta hoy, más que nunca tal vez, clave para conseguir hablar de la infección por el VIH como un proceso crónico. Los pacientes que consiguen ser adherentes a lo largo de su cuidado tiene una mayor esperanza de vida y una mejor calidad de vida a largo plazo. Los tres estudios presentados que conforman esta tesis doctoral tienen en común haber estado realizados en sujetos con gran experiencia en fármacos antirretrovirales y que presentan ya muchos años de supervivencia tras el diagnóstico de la infección por el VIH. Estos pacientes, de una forma u otra, y con más o menos fortuna, han desarrollado estrategias para adaptarse a su condición de enfermedad.

En el primer estudio presentado, un porcentaje cercano a los tres tercios de la población estudiada presenta una adherencia adecuada a su tratamiento tras un promedio de trece años en terapia antirretroviral. Cerca de un 70% de pacientes tenían niveles indetectables de carga viral de VIH en el momento del estudio. Nuestra investigación muestra cómo las creencias de salud, de la enfermedad y el cuidado que ésta requiere repercuten de forma directa en el comportamiento de los sujetos y esto tiene también unas claras implicaciones clínicas e, incluso podría afirmarse, de índole social (menor uso de recursos sociales, hospitalización, etc.). Los pacientes que tenían niveles adecuados de adherencia se diferenciaban de los pacientes no-adherentes en tener una mayor percepción de riesgo de la enfermedad y de los beneficios de la toma de la medicación, en sentirse más capaces de poder cuidarse de forma adecuada (mayor auto-eficacia) y en estar más influenciados por los acontecimientos que de forma individual pueden motivar a una persona a tomar su medicación. A pesar de que durante los últimos

años se ha realizado un gran esfuerzo en conseguir pautas más sencillas y prácticas de medicación y que eso repercute sin ninguna duda en una mayor satisfacción de los pacientes con su tratamiento, las características de la medicación no fueron los factores que determinaban las diferencias entre los pacientes adherentes y no-adherentes. Es posible, no obstante, que nos hallemos ante una muestra con una idiosincrasia muy definida, ya que se trata de sujetos muy experimentados y que viven sus pautas actuales como un gran avance respecto a anteriores tratamientos.

La cronicidad derivada de la eficacia de los fármacos antirretrovirales implica que los pacientes deben adaptarse a diferentes pautas de tratamiento y a la aparición y el manejo de otras patologías concomitantes. En el primer caso, la implementación de un nuevo régimen terapéutico supone en la mayoría de las ocasiones la irrupción de efectos adversos que pueden disminuir de forma importante la calidad de vida de los pacientes, amenazando incluso una correcta adherencia a su tratamiento o al abandono del mismo.

En el segundo estudio presentado, se evaluó el impacto de efavirenz sobre la calidad de vida, estado emocional y adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes tratados durante un promedio de dos años con este fármaco. Nuestros resultados confirman que un porcentaje elevado de pacientes, en algunos síntomas se sitúa alrededor del 30%, manifiesta sufrir de forma más o menos habitual síntomas de carácter neuropsiquiátrico de intensidad baja, destacando en especial mareos ligeros, tristeza, cambios de humor, irritabilidad, aturdimiento, dificultades de concentración, sueños anormales y somnolencia. Estos síntomas son atribuibles al fármaco ya que se comparó a este grupo de pacientes con otro que tenía las mismas características sociodemográficas y clínicas pero que estaba

tratado con otros fármacos antirretrovirales. A pesar de la presencia de estos síntomas, los pacientes referían una buena calidad de vida física y psicológica. Puede pensarse que tras este tiempo en tratamiento, los pacientes se acostumbran de alguna forma a la presencia de los síntomas, ya que son poco intensos, y de alguna forma aprenden a vivir con ellos. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, es importante considerar que aunque el paciente pueda habituarse a su presencia, siguen ahí y es importante monitorizarlos y controlarlos en la práctica clínica. En este estudio, se halló un porcentaje importante de pacientes que no eran adherentes a su tratamiento antirretroviral, lo cual concuerda con los datos observados en la práctica clínica y refuerza la idea de aplicar intervenciones para el mantenimiento de la adherencia, no sólo al inicio de una nueva terapia antirretroviral, sino de forma constante y como un elemento más de intervención en el manejo del paciente crónico.

Además del reto de los efectos adversos derivados de los propios antirretrovirales, los pacientes infectados por el VIH presentan a menudo otras patologías que requieren también de su cuidado. Entre ellas, destaca de forma importante la coinfección por el VHC, que se ha convertido en la principal causa de muerte de los pacientes infectados por el VIH en países industrializados. En el tercer estudio presentado en esta tesis, se evaluó el impacto de los diferentes tipos de interferón pegilado sobre los síntomas depresivos y neuropsiquiátricos en pacientes coinfectados por el VIH-VHC. Asimismo, se evaluó la calidad de vida y la adherencia tanto al tratamiento antirretroviral como a la terapia anti-VHC. Los dos tipos de interferón pegilado evaluados, IFN-Pegilado α -2b e IFN-Pegilado α -2a, ejercieron un impacto similar en la tasa de síntomas depresivos. Cerca de un 60% de los pacientes tratados con uno u otro interferón, presentaron síntomas depresivos de carácter leve a moderado, lo

cual sugiere la necesidad de un estrecho seguimiento de estos parámetros en los pacientes que realizan tratamiento anti-VHC. Sin embargo, los pacientes tratados con IFN-Pegilado α -2a refirieron menos fatiga y otros síntomas neuropsiquiátricos. La calidad de vida de los pacientes se vió afectada durante su tratamiento, lo cual refuerza la estrecha relación entre la presencia de efectos adversos y la disminución de la calidad de vida. Respecto a la adherencia, de nuevo, y concidiendo con el estudio anterior presentado, un número importante de pacientes tenía niveles inadecuados de cumplimiento terapéutico. De forma interesante, la adherencia al tratamiento anti-VHC sí fue muy alta y se atribuye a la estrecha monitorización y apoyo ofrecidos a los pacientes durante el tratamiento. Se observó un aumento no significativo en la adherencia al tratamiento antirretroviral que también podría hipotetizarse como atribuible al seguimiento estrecho y apoyo ofrecido.

Basándonos en los tres estudios presentados, puede afirmarse que la adherencia al tratamiento antirretroviral en la práctica clínica es baja en general. Esto sugiere la necesidad de implementar intervenciones de forma rutinaria en el cuidado de los pacientes infectados por el VIH. Estas intervenciones deben incluir siempre la evaluación de las creencias que el paciente tiene sobre su enfermedad y el tratamiento, ya que son clave a la hora de promover un comportamiento más saludable. La modificación de las creencias erróneas y la instauración de una actitud más favorable frente a la enfermedad y su manejo permitirán a los pacientes enfrentarse mejor a las situaciones derivadas del impacto de tratamientos concomitantes para patologías paralelas, como la coinfección por el VHC, y a la toxicidad prolongada de fármacos antirretrovirales como es el caso de la afectación neuropsiquiátrica atribuible a efavirenz.

CONCLUSIONES

Las conclusiones alcanzadas en los trabajos que configuran la presente tesis doctoral son las siguientes:

Estudio 1: Sustained Antiretroviral Treatment Adherence in Survivors of the Pre-HAART Era: Attitudes and Beliefs.

La adherencia al tratamiento antirretroviral fue superior al 90% en la mayoría de los pacientes en terapia antirretroviral durante por lo menos diez años.

Las creencias sobre la salud y la enfermedad de los pacientes con una adherencia adecuada al tratamiento fueron diferentes a las de los pacientes con una adherencia inadecuada.

Los pacientes con una adherencia adecuada presentaron una mayor percepción de riesgo de desarrollar la enfermedad y de los beneficios de la toma de medicación, estuvieron más influenciados por los acontecimientos que motivan la toma de medicación y tuvieron una mayor autoeficacia e intención para seguir el tratamiento.

Debido a su implicación, la evaluación de las creencias sobre la salud y la enfermedad deberían incluirse en las intervenciones para promover la adherencia.

Estudio 2: Long-Term Neuropsychiatric Disorders on Efavirenz-Based Approaches.

Los trastornos neuropsiquiátricos de carácter leve persisten a largo plazo en una proporción significativa de pacientes en tratamiento con efavirenz.

La presencia de trastornos neuropsiquiátricos no está relacionada con niveles elevados de efavirenz en plasma.

Tanto los pacientes tratados con efavirenz como los pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa refirieron una buena calidad de vida en general y un adecuado estado emocional.

La adherencia al tratamiento antirretroviral fue inadecuada en una proporción significativa de pacientes, tanto en los sujetos tratados con efavirenz como aquellos tratados con inhibidores de la proteasa.

La adherencia disminuyó cuando el tiempo en tratamiento antirretroviral era mayor, lo cual sugiere la necesidad de implementar intervenciones para promover la adherencia a largo plazo en la práctica clínica.

Estudio 3: Influence of the Type of Pegylated Interferon on the Onset of Depressive and Neuropsychiatric Symptoms in HIV-HCV Coinfected Patients.

La tasa de síntomas depresivos a lo largo del tratamiento anti-VHC fue muy elevada, sin observarse diferencias respecto al tipo de interferón pegilado utilizado. Los pacientes tratados con IFN-Pegilado α -2a refirieron menos fatiga y menos síntomas neuropsiquiátricos.

El tipo de interferón pegilado no produjo diferencias respecto al alto número de discontinuaciones prematuras ni a las escasas recaídas en el consumo de sustancias tóxicas y necesidad de tratamiento antidepresivo.

La calidad de vida de los pacientes empeoró a lo largo del tratamiento anti-VHC, si bien los pacientes tratados con IFN-Pegilado α -2a tuvieron un menor impacto negativo en las áreas de función física, función de rol, percepción de salud general, vitalidad, rol emocional y salud mental.

La adherencia al tratamiento anti-VHC fue muy elevada, lo cual se relacionó con el apoyo estrecho ofrecido a los pacientes durante su tratamiento. No obstante, la adherencia al tratamiento antirretroviral fue baja y estuvo relacionada con la presencia de sintomatología depresiva y el empeoramiento de la calidad de vida.

El impacto que el tratamiento anti-VHC tiene en los pacientes coinfectados por el VIH-VHC sugiere la necesidad de un apoyo adicional para disminuir los efectos negativos asociados tales como el abandono prematuro del tratamiento y la adherencia inadecuada a la terapia antirretroviral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gottlieb MS. Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. 1981. *Am J Public Health* 2006; 96(6): 980-1; discussion 982-3.
2. Vance DE, Woodley RA. Strengths and distress in adults who are aging with HIV: a pilot study. *Psychol Rep* 2005;96(2):383-6.
3. Hoffman RM, Currier JS. Management of antiretroviral treatment-related complications. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21(1):103-32.
4. Caron M, Auclair M, Vissian A, Vigouroux C, Capeau J. Contribution of mitochondrial dysfunction and oxidative stress to cellular premature senescence induced by antiretroviral thymidine analogues. *Antivir Ther* 2008;13(1):27-38.
5. Haynes RB. Introduction. En: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. Compliance in health care. Baltimore: John Hopkins University Press, 1979;1-7.
6. Ferrer VA. Adherencia o cumplimiento de las prescripciones terapéuticas. Conceptos y factores implicados. *Rev Psicol Salud* 1995;7(1):35-61.
7. Hardy MC. Follow-up of medical recommendations. *JAMA* 1948;136:20-7.
8. Hecht FM, Grant RM, Petropoulos CJ, Dillon B, Chesney MA, Tian H, *et al.* Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;339(5):307-11

9. Sackett DL, Snot JC. The magnitude of adherence and non-adherence. En: Haynes RB, Taylor EW, Sackett D, eds. *Compliance in Health Care*. Baltimore: John Hopkins University Press, 1979;11-22.
10. Dimatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002;40(9):794-811.
11. van Sighem AI, van de Wiel MA, Ghani AC, Jambroes M, Reiss P, Gyssens IC, et al. Mortality and progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17(15):2227-36.
12. Bangsberg DR, Porco TC, Kagay C, Charlebois ED, Deeks SG, Guzman D, et al. Modeling the HIV protease inhibitor adherence-resistance curve by use of empirically derived estimates. *J Infect Dis* 2004;190(1):162-5.
13. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):288-93.
14. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(3):261-68.

15. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, *et al.* Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000;14(4):357-66.
16. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, *et al.* Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1417-23.
17. Walsh JC, Pozniak AL, Nelson MR, Mandalia S, Gazzard BG, Virologic rebound on HAART in the context of low treatment adherence is associated with a low prevalence of antiretroviral drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(3):278-87.
18. 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.
19. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, *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.
20. Goldie SJ, Paltiel AD, Weinstein MC, Losina E, Seage GR 3rd, Kimmel AD, *et al.* Projecting the cost-effectiveness of adherence interventions in persons with human

- immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 2003;115(8):632-41.
21. Diamond C, Richardson JL, Milam J, Stoyanoff S, McCutchan JA, Kemper C, *et al.* Use of and adherence to antiretroviral therapy is associated with decreased sexual risk behavior in HIV clinic patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(2):211-8.
 22. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.
 23. Arnsten JH, Demas PA, Grant RW, Gourevitch MN, Farzadegan H, Howard AA, *et al.* Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med* 2002;17(5):377-81.
 24. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, *et al.* Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005;40(1):158-63.
 25. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis* 2006;43(7):939-41.
 26. King MS, Brun SC, Kempf DJ. Relationship between adherence and the development of resistance in antiretroviral-naive, HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir or nelfinavir. *J Infect Dis* 2005;191(12):2046-52.

27. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, Marsh KC, Kumar GN, Chen CM, *et al.* ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(12):3218-24.
28. de Mendoza C, Valer L, Bachelier L, Pattery T, Corral A, Soriano V. Prevalence of the HIV-1 protease mutation I47A in clinical practice and association with lopinavir resistance. *AIDS* 2006;20(7):1071-4.
29. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CC, Roberts MS, Fultz SL, Goetz MB, *et al.* Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. *AIDS* 2007;21(12):1579-89.
30. Saberi P, Caswell N, Amodio-Groton M, Alpert P. Pharmacy-refill measure of adherence to efavirenz can predict maintenance of HIV viral suppression. *AIDS Care* 2008;20(6):741-5.
31. Carrieri MP, Raffi F, Lewden C, Sobel A, Michelet C, Cailleton V, *et al.* Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antivir Ther* 2003;8(6):585-94.
32. Miller LG, Liu H, Hays RD, Golin CE, Beck CK, Asch SM, *et al.* How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *J Gen Intern Med* 2002;17(1):1-11.

33. Glass TR, De Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, *et al.* Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(3):385-92.
34. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, *et al.* Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS* 2004;18 Suppl 1:S19-25.
35. Ammassari A, Antinori A, Aloisi MS, Trotta MP, Murri R, Bartoli L, *et al.* Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected persons. *Psychosomatics* 2004;45(5):394-402.
36. Hicks PL, Mulvey KP, Chander G, Fleishman JA, Josephs JS, Korthuis PT, *et al.* The impact of illicit drug use and substance abuse treatment on adherence to HAART. *AIDS Care* 2007;19(9):1134-40.
37. French T, Weiss L, Waters M, Tesoriero J, Finkelstein R, Agins B. Correlation of a brief perceived stress measure with nonadherence to antiretroviral therapy over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(5):590-7.
38. Gauchet A, Tarquinio C, Fischer G. Psychosocial predictors of medication adherence among persons living with HIV. *Int J Behav Med* 2007;14(3):141-50.

39. Hawkins T. Impact of once- and twice-daily dosing regimens on adherence and overall safety. *AIDS Read* 2004;14(6):320-22.
40. Portsmouth SD, Osorio J, McCormick K, Gazzard BG, Moyle GJ. Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules. *HIV Med* 2005;6(3):185-90.
41. Moyle G. The Assessing Patients' Preferred Treatments (APPT-1) study. *Int J STD AIDS* 2003;14(1):34-6.
42. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15(11):1369-77.
43. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296-1310.
44. Trotta MP, Ammassari A, Cozzi-Lepri A, Zaccarelli M, Castelli F, Narciso P, *et al.* Adherence to highly active antiretroviral therapy is better in patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens than in those receiving protease inhibitor-containing regimens. *AIDS* 2003;17(7):1099-102.
45. Barfod TS, Sørensen HT, Nielsen H, Rodkjaer L, Obel N. 'Simply forgot' is the most frequently stated reason for missed

- doses of HAART irrespective of degree of adherence. *HIV Med* 2006;7(5):285-90.
46. Ruiz L, Paredes R, Gómez G, Romeu J, Domingo P, Pérez-Alvarez N, *et al.* Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21(2):169-78.
47. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(4):407-14.
48. Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journot V, *et al.* Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001;2(1):38-45.
49. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta MP, Ravasio L, De Longis P *et al.* Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(5):445-9.
50. Johnson MO, Charlebois E, Morin SF, Catz SL, Goldstein RB, Remien RH, *et al.* Perceived adverse effects of antiretroviral therapy. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(2):193-205.
51. Power R, Tate HL, McGill SM, Taylor C. A qualitative study of the psychosocial implications of lipodystrophy syndrome on

- HIV positive individuals. *Sex Transm Infect* 2003;79(2): 137-41.
52. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, Orlandi E, Sterrantino G, Borderi M, *et al.* Morphologic alterations in HIV-infected people with lipodystrophy are associated with good adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2003;4(2):99-106.
53. Collins EJ, Burgoyne RW, Wagner CA, Abbey SE, Halman MH, Nur ML, *et al.* Lipodystrophy severity does not contribute to HAART nonadherence. *AIDS Behav* 2006;10(3):273-7.
54. Schönnesson LN, Williams ML, Ross MW, Diamond PM, Keel B. Three types of adherence to HIV antiretroviral therapy and their association with AIDS diagnosis, medication side-effects, beliefs about antiretroviral therapy, and beliefs about HIV disease. *Int J STD AIDS* 2007;18(6):369-73.
55. 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.
56. Reynolds NR, Testa MA, Marc LG, Chesney MA, Neidig JL, Smith SR, *et al.* Factors influencing medication adherence beliefs and self-efficacy in persons naive to antiretroviral therapy: a multicenter, cross-sectional study. *AIDS Behav* 2004;8(2):141-50.
57. Barclay TR, Hinkin CH, Castellon SA, Mason KI, Reinhard MJ, Marion SD, *et al.* Age-associated predictors of medication

- adherence in HIV-positive adults: health beliefs, self-efficacy, and neurocognitive status. *Health Psychol* 2007;26(1):40-9.
58. Altice, FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001;28(1):47-58.
59. Gonzalez JS, Penedo FJ, Llabre MM, Durán RE, Antoni MH, Schneiderman N, *et al.* Physical symptoms, beliefs about medications, negative mood, and long-term HIV medication adherence. *Ann Behav Med* 2007;34(1):46-55.
60. Sidat M, Fairley C, Grierson J, Experiences and perceptions of patients with 100% adherence to highly active antiretroviral therapy: a qualitative study. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21(7):509-20.
61. Plankey M, Bacchetti P, Jin C, Grimes B, Hyman C, Cohen M, *et al.* Self-Perception of Body Fat Changes and HAART Adherence in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS Behav* 2009;13(1):53-9.
62. Sidat M, Rawstone P, Lister N, Fairley CK. Association between risk of acquiring HIV and beliefs and perceptions about the lived experience of HIV/AIDS among HIV-negative or untested men who have sex with men. *AIDS Care* 2006;18(8):934-41.
63. Kalichman SC, Eaton L, Cain D, Cherry C, Pope H, Kalichman M. HIV treatment beliefs and sexual transmission risk

- behaviors among HIV positive men and women. *J Behav Med* 2006;29(5):401-10.
64. Gellaity G, Cooper V, Davis C, Fisher M, Date HL, Horne R. Patients' perception of information about HAART: impact on treatment decisions. *AIDS Care* 2005;17(3):367-76.
65. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, *et al.* The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS* 1999;13(9):1099-107.
66. Kalichman SC, Cain D, Cherry C, Kalichman M, Pope H. Pillboxes and antiretroviral adherence: prevalence of use, perceived benefits, and implications for electronic medication monitoring devices. *AIDS Patient Care STDS* 2005;19(12):833-9.
67. Wagner GJ, Rabkin JG. Measuring medication adherence: are missed doses reported more accurately than perfect adherence? *AIDS Care* 2000;12(4):405-8.
68. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(4):445-8.
69. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balagué M, *et al.* Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve

- long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25(3):221-8.
70. Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M, *et al.* Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. *Clin Infect Dis* 2001;33(3):386-92.
71. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldrà A, Rovira T, Viladrich C, *et al.* Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: the SERAD (Self-Reported Adherence) Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(10):1166-75.
72. Farley JJ, Montepiedra G, Storm D, Sirois PA, Malee K, Garvie P, *et al.* Assessment of adherence to antiretroviral therapy in perinatally HIV-infected children and youth using self-report measures and pill count. *J Dev Behav Pediatr* 2008;29(5):377-84.
73. Kastrissios H, Suárez JR, Katzenstein D, Girard P, Sheiner LB, Blaschke TF. Characterizing patterns of drug-taking behavior with a multiple drug regimen in an AIDS clinical trial. *AIDS* 1998;12(17):2295-303.
74. Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA, Hanna GJ. "White coat compliance" limits the reliability of therapeutic drug monitoring in HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2008;9(4):238-46.

75. Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, Marks G, Crepaz N. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. A meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43 Suppl 1:S23-35.
76. Frick P, Tapia K, Grant P, Novotny M, Kerzee J. The effect of a multidisciplinary program on HAART adherence. *AIDS Patient Care STDS* 2006;20(7):511-24.
77. Balfour L, Kowal J, Silverman A, Tasca GA, Angel JB, Macpherson PA, *et al.* A randomized controlled psycho-education intervention trial: Improving psychological readiness for successful HIV medication adherence and reducing depression before initiating HAART. *AIDS Care* 2006;18(7):830-8.
78. Freedberg KA, Hirschhorn LR, Schackman BR, Wolf LL, Martin LA, Weinstein MC, *et al.* Cost-effectiveness of an intervention to improve adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(1):S113-8.
79. World Health Organization (1947). The constitution of the World Health organization. *WHO Chron* 1947, 1. p. 29.
80. Vinaccia S, Orozco LM. Aspectos psicosociales asociados con la calidad de vida de personas con enfermedades crónicas. *Perspectivas en psicología* 2005;1(2):125-37.

81. Rodríguez-Marín J, eds. *Psicología social de la salud*. Madrid: Síntesis; 1995.
82. Eriksson LE, Bratt GA, Sandström E, Nordström G. The two-year impact of first generation protease inhibitor based antiretroviral therapy (PI-ART) on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:32.
83. Penedo FJ, Gonzalez JS, Dahn JR, Antoni M, Malow R, Costa P, *et al.* Personality, quality of life and HAART adherence among men and women living with HIV/AIDS. *J Psychosom Res* 2003;54(3):271-8.
84. 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.
85. Emler CA. Experiences of stigma in older adults living with HIV/AIDS: a mixed-methods analysis. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21(10):740-52.
86. Pearlin L, Schooler S. The structure of coping. *J Health Soc Behavior* 1978;19:2-21.
87. Power R, Koopman C, Volk J, Israelski DM, Stone L, Chesney MA, *et al.* Social support, substance use, and denial in relationship to antiretroviral treatment adherence among HIV-infected persons. *AIDS Patient Care STDS* 2003;17(5):245-52.

88. Leserman J. The effects of depression, stressful life events, social support, and coping on the progression of HIV infection. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2(6):495-502.
89. Gore-Felton C, Koopman C, Spiegel D, Vosvick M, Brondino M, Winningham A. Effects of quality of life and coping on depression among adults living with HIV/AIDS. *J Health Psychol* 2006;11(5):711-29.
90. Orlando G, Meraviglia P, Cordier L, Meroni L, Landonio S, Giorgi R, *et al.* Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Med* 2006;7(8):549-57.
91. Bergersen BM. Cardiovascular risk in patients with HIV Infection: impact of antiretroviral therapy. *Drugs* 2006;66(15):1971-87.
92. Bongiovanni M, Tincati C. Bone diseases associated with human immunodeficiency virus infection: pathogenesis, risk factors and clinical management. *Curr Mol Med* 2006;6(4):395-400.
93. Cejtin HE, Kalinowski A, Bacchetti P, Taylor RN, Watts DH, Kim S, *et al.* Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction. *Obstet Gyneco* 2006;108(6):1423-31.
94. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, Corpolongo A, Salvatori MF, Visco-Comandini U, *et al.* Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term Highly Active Antiretroviral Therapy in

patients with HIV-related neurocognitive impairment: Prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(2):174-82.

95. Pereira DB, Antoni MH, Danielson A, Simon T, Efantis-Potter J, Carver CS, *et al.* Life stress and cervical squamous intraepithelial lesions in women with human papillomavirus and human immunodeficiency virus. *Psychosom Med* 2003;65(3): 427-34.
96. Jensen SE, Lehman B, Antoni MH, Pereira DB. Virally mediated cervical cancer in the iatrogenically immunocompromised: Applications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2007;21(6):758-66.
97. Furlan PM, Ten Have T, Cary M, Zemel B, Wehrli F, Katz IR, *et al.* The role of stress-induced cortisol in the relationship between depression and decreased bone mineral density. *Biol Psychiatry* 2005;57(8): 911-7.
98. Heintges T, Wands JR. Hepatitis C virus : epidemiology and transmission. *Hepatology* 1997;26:521-6.
99. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
100. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, *et al.* Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002;16:1-16.

101. Khalili M, Behm BW. Hepatitis C in the setting of HIV co-infection. *Microbes Infect* 2002;4 (12):1247-51.
102. Tossing G. Treating hepatitis C in HIV-HCV coinfecting patients. *Infection* 2002;30:329-31.
103. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with Ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
104. Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, Pasquini M, Biondi M, Artini M, *et al.* Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res* 2001;105 (1-2):45-55.
105. Capuron L, Ravaud A. Prediction of the depressive effects of interferon alfa therapy by the patient's initial affective state. *N Engl J Med* 1999;340:1370.
106. Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, Ishii M, Onuki M, Mitamura K. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *Am J Psychiatry* 1999;156:1120.
107. Shad J, Person J, Brann O, Moon S, Pockros P, Nyberg L, *et al.* How often are referred chronic hepatitis C patients candidates for antiviral therapy (abstract). *Hepatology* 2000;32(Suppl):283A.

108. Fleming CA, Craven DE, Thornton D, Tumilty S, Nunes D. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in an urban population: low eligibility for interferon treatment. *Clin Infect Dis* 2003;36:97-100.
109. Edlin BR, Seal KH, Lorvick J, Kral AH, Ciccarone DH, Moore LD, *et al.* It is justifiable to withhold treatment for Hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 2001;345(3): 211-13.
110. Davis GL, Rodriguez JR. Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. *N Engl J Med* 2001;345(3):215-17.
111. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C, June 2002. <http://consensus.nih.gov>
112. Bianchi G, Loguercio C, Sgarbi D, Abbiati R, Chen CH, Di Pierro M, *et al.* Reduced quality of life in patients with chronic hepatitis C: effects of interferon treatment. *Dig Liver Dis* 2000;32(5):398-405.
113. Kraus MR, Schafer A, Csef H, Faller H, Mork H, Scheurlen M. Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C: associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Dig Dis Sci* 2001;46(10):2060-5.
114. Starace F, Ammassari A, Trotta MP, Murri R, De Longis P, Izzo C, *et al.* Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 Suppl 3:S136-136.

115. Maes M, Smith R, Scharpe S. The monocyte-T lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:111-6.
116. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:25-46.
117. Kamata M, Higuchi H, Yoshimoto M, Yoshida K, Shimizu T. Effect of a single intracerebroventricular injection of alpha-interferon on monoamine concentration in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:129-32.
118. Morikawa O, Sakai N, Obara H, Saito N. Effects of interferon-alpha, interferon-gamma and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *Eur J Pharmacol* 1998;349:317-24.
119. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon- α -based immunotherapy are related to interferon- α -induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:86-90.
120. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, Weintraub B, Murray LM, Hoofnagle JH. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology* 1992;102:2155-60.
121. Preziati D, La Rossa L, Covini G, Marcelli R, Rescalli S, Persani L, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with

chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 1995;132:587-93.

122. Corssmit EPM, Heijligenberg R, Endert E, Ackermans MT, Sauerwein HP, Romijn JA. Endocrine and metabolic effects of interferon-alpha in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3265-9.
123. Ho BT, Huo YY, Lu JG, Tansey LW, Levin VA. Opioid-dopaminergic mechanisms in the potentiation of d-amphetamine discrimination by interferon-alpha. *Pharmacol Biochem Behav* 1992;42:57-60.
124. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, *et al.* Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961-6.
125. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, *et al.* Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003;37:443-51.
126. Kelly JA, Murphy DA, Bahr GR, Kalichman SC, Morgan MC, Stevenson LY, *et al.* Outcome of cognitive-behavioural and support group brief therapy for depressed, HIV-infected persons. *Am J Psychiatry* 1993;150: 1679-86.
127. Church J. The application of cognitive-behavioural therapy for depression to people with human immunodeficiency virus (HIV)

and acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Psychooncology* 1998;7:78-88.

128. Beresnevaite M. Exploring the benefits of group psychotherapy in reducing alexithymia in coronary Herat disease patients: A preliminary study. *Psychother Psychosom* 2000; 69:117-122.
129. Manfredi R. HIV infection and advanced age emerging epidemiological, clinical, and management issues. *Ageing Res Rev* 2004;3(1):31-54.
130. Joyce GF, Goldman DP, Leibowitz AA, Alpert A, Bao Y. A socioeconomic profile of older adults with HIV. *J Health Care Poor Underserved* 2005;16(1):19-28.
131. Perez JL, Moore RD. Greater effect of highly active antiretroviral therapy on survival in people aged > or =50 years compared with younger people in an urban observational cohort. *Clin Infect Dis* 2003;36(2):212-8.
132. Anastos K, Barron Y, Cohen MH, Greenblatt RM, Minkoff H, Levine A, *et al.* The prognostic importance of changes in CD4+ cell count and HIV-1 RNA level in women after initiating highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2004;140(4):256-64.
133. Goodkin K, Shapshak P, Asthana D, Zheng W, Concha M, Wilkie FL, *et al.* Older age and plasma viral load in HIV-1 infection. *AIDS* 2004;18 Suppl 1:S87-98.

134. Gebo KA, Moore RD. Treatment of HIV infection in the older patient. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2(5):733-43.
135. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, Stefaniak M. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS* 2004;18 Suppl1:S19-25.
136. Wutoh AK, Brown CM, Kumoji EK, Daftary MS, Jones T, Barnes NA, *et al.* Antiretroviral adherence and use of alternative therapies among older HIV-infected adults. *J Natl Med Assoc* 2001;93(7-8):243-50.
137. Cherner M, Ellis RJ, Lazzaretto D, Young C, Mindta M, Atkinson JH, *et al.* Effects of HIV-1 infection and aging on neurobehavioral functioning: preliminary findings. *AIDS* 2004;18 Suppl 1:S27-34.
138. Justice AC, McGinnis KA, Atkinson JH, Heaton RK, Young C, Sadek J, *et al.* Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV-positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study. *AIDS* 2004;18 Suppl 1:S49-59.
139. Heckman TG, Heckman BD, Kochman A, Sikkema KJ, Suhr J, Goodkin K. Psychological symptoms among persons 50 years of age and older living with HIV disease. *Aging Ment Health* 2002;6(2):121-8.
140. Kalichman SC, Heckman T, Kochman A, Sikkema K, Bergholte J. Depression and thoughts of suicide among middle-aged and

older persons living with HIV-AIDS. *Psychiatr Serv* 2000;51(7):903-7.

141. Badia X, Salamero M, Alonso J. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. Barcelona: Edimac; 1999.
142. Wu AW, Rubin HR, Mathews WC, Ware JE, Brysk LT, Hardy WD, *et al.* A health status questionnaire using 30 items from the Medical Outcomes Study: Preliminary validation in persons with early HIV infection. *Med Care* 1991;29(8):786-98.
143. Miners AH, Sabin CA, Mocroft A, Youle M, Fisher M, Johnson M. Health-related quality of life in individuals infected with HIV in the era of HAART. *HIV Clin Trials* 2001;2(6):484-92.
144. Knippels HM, Goodkin K, Weiss JJ, Wilkie FL, Antoni MH. The importance of cognitive self-report in early HIV-1 infection: validation of a cognitive functional status subscale. *AIDS* 2002;16(2):259-67.
145. Smith KW, Avis EN, Mayer KH, Swislow L. Use of the Mqol-HIV with asymptomatic HIV-positive patients. *Qual Life Res* 1997;6(6):555-60.
146. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) (I). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
147. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento

para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-6.

148. Berger S, Schad T, von Wyl V, Ehlert U, Zellweger C, Furrer H, *et al.* Effects of cognitive behavioral stress management on HIV-1 RNA, CD4 cell counts and psychosocial parameters of HIV-infected persons. *AIDS* 2008;22(6):767-75.
149. Brown JL, Venable PA. Cognitive-behavioral stress management interventions for persons living with HIV: a review and critique of the literature. *Ann Behav Med* 2008;35(1):26-40.
150. Lechner SC, Antoni MH, Lydston D, LaPerriere A, Ishii M, Devieux J, *et al.* Cognitive-behavioral interventions improve quality of life in women with AIDS. *J Psychosom Res* 2003;54(3):253-61.
151. Ekman P, Levenson RW, Friesen WV. Autonomic nervous system activity distinguishes among emotions. *Science* 1983; 221(4616):1208-10.
152. Darwin C. The Expression of emotions in man and animals. Chicago: University of Chicago Press; 1965. (Trabajo original publicado en 1872).
153. Spielberger CD. Theory and research on anxiety. En: CD Spielberger, ed. Anxiety and behavior. New York: Academic Press; 1966.

154. Spielberger CD. Anxiety as an emotional state. En: CD Spielberger, ed. *Anxiety: Current trends in theory and research* (Vol. 1). New York: Academic Press; 1972.
155. Spielberger CD, Ritterband LM, Sydeman SJ, Reheiser EC, Unger KK. Assessment of emotional states and personality traits: Measuring psychological vital signs. En: JN Butcher, ed. *Clinical Personality Assessment: Practical Approaches*. New York: Oxford University Press; 1995.
156. Lazarus RS, Deese J, Osler SF. The effects of psychological stress upon performance. *Psychological Bulletin* 1952;49:293-317.
157. Siegel K, Karus D, Dean L. Psychosocial characteristics of New York City HIV-infected women before and after the advent of HAART. *Am J Public Health* 2004;94(7):1127-32.
158. Perry SW and Tross S. Psychiatric problems of AIDS inpatients at the New York Hospital: preliminary report. *Public Health Rep* 1984;99(2):200-5.
159. Bialer PA, Wallack JJ, Prenzlauer SL, Bogdonoff L, Willets I. Psychiatric comorbidity among hospitalized AIDS patients vs non-AIDS patients referred for psychiatric consultation. *Psychosomatics* 1996;37(5):469-75.
160. Leopold KA, Ahles TA, Walch S, Amdur RJ, Mott LA, Wiegand-Packard L, Oxman TE. Prevalence of mood disorders and utility of the PRIME-MD in patients undergoing radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1105-12.

161. Ford S, Lewis S, Fallowfield L. Psychological morbidity in newly referred patients with cancer. *J Psychosom Res* 1995;39(2):193-202.
162. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(1):8-19.
163. Barnes GE, Currie RF, Segall A. Symptoms of depression in a Canadian urban sample. *Can J Psychiatry* 1988;33(5):386-93.
164. Low-Beer S, Chan K, Yip B, Wood E, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, *et al.* Depressive symptoms decline among persons on HIV protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(4):295-301.
165. Turner BJ, Laine C, Cosler L, Hauck WW. Relationship of gender, depression, and health care delivery with antiretroviral adherence in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med* 2003;18(4):248-57.
166. Leserman J, Whetten K, Lowe K, Strangl D, Schwartz M, Thielman N. How trauma, recent stressful events, and PTSD affect functional health status and health utilization in HIV-infected patients in the South. *Psychosomatic Medicine* 2005;67: 500–7.

167. Voss J, Portillo CJ, Holzemer WL, Dodd MJ. Symptom cluster of fatigue and depression in HIV/AIDS. *J Prev Interv Community* 2007;33(1-2):19-34.
168. Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, Schoenbaum EE, Schuman P, Boland RJ, *et al.* Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA* 2001;285(11):1466-74.
169. Pence BW, Miller WC, Gaynes BN, Eron JJ Jr. Psychiatric illness and virologic response in patients initiating highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(2):159-66.
170. Ickovics JR, Milan S, Boland R, Schoenbaum E, Schuman P, Vlahov D. Psychological resources protect health: 5-year survival and immune function among HIV-infected women from four US cities. *AIDS* 2006;20(14):1851-60.
171. Sherr L, Lampe F, Fisher M, Arthur G, Anderson J, Zetler S, *et al.* Suicidal ideation in UK HIV clinic attenders. *AIDS* 2008;22(13):1651-8.
172. Leserman J, Petitto JM, Gu H, Gaynes BN, Barroso J, Golden RN, *et al.* Progression to AIDS, a clinical AIDS condition and mortality: psychosocial and physiological predictors. *Psychol Med* 2002;32(6):1059-73.
173. Adkins JC, Noble S. Efavirenz. *Drugs* 1998;56:1055-64.

174. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, *et al.* Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;358(20):2095-106
175. Killingley B, Pozniak A. The first once-daily single-tablet regimen for the treatment of HIV-infected patients. *Drugs Today (Barc)* 2007;43(7):427-42
176. Wynn HE, Brundage RC, Fletcher CV. Clinical implications of CNS penetration of antiretroviral drugs. *CNS Drugs* 2002;16(9):595-609.
177. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, Raffi F, Rozenbaum W, Sereni D, *et al.* Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2000;182(2):599-602.
178. Fumaz CR, Tuldrà A, Ferrer MJ, Paredes R, Bonjoch A, Jou T, *et al.* Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(3):244-53.
179. Juethner SN, Seyfried W, Aberg JA. Tolerance of efavirenz-induced central nervous system side effects in HIV-infected individuals with a history of substance abuse. *HIV Clin Trials* 2003;4(3):145-9.

180. Faggian F, Lattuada E, Lanzafame M, Antolini D, Concia E, Vento S. Recreational substance use and tolerance of efavirenz in HIV-1 infected patients. *AIDS Care* 2005;17(7):908-10.
181. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15(1):71-5.
182. Takahashi M, Ibe S, Kudaka Y, Okumura N, Hirano A, Suzuki T, *et al.* No observable correlation between central nervous system side effects and EFV plasma concentrations in Japanese HIV type 1-infected patients treated with EFV containing HAART. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(8):983-7.
183. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, *et al.* Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis* 2007;45(9):1230-7.
184. Haas DW, Ribaldo HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, *et al.* Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004; 18(18):2391-400.
185. Schackman BR, Ribaldo HJ, Krambrink A, Hughes V, Kuritzkes DR, Gulick RM. Racial differences in virologic failure associated with adherence and quality of life on efavirenz-containing regimens for initial HIV therapy: results of ACTG A5095. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(5):547-54.

186. O'Mahony SM, Myint AM, Steinbusch H, Leonard BE. Efavirenz induces depressive-like behaviour, increased stress response and changes in the immune response in rats. *Neuroimmunomodulation* 2005;12(5):293-8.
187. Currier JS, Spino C, Grimes J, Wofsy CB, Katzenstein DA, Hughes MD, Hammer SM and Cotton DJ. Differences between women and men in adverse events and CD4 responses to nucleoside analogue therapy for HIV infection. The Aids Clinical Trials Group 175 Team. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24(4):316-24.
188. Spire B, Carrieri P, Garzot MA, L'henaff M, Obadia Y; TRT-5 Group. Factors associated with efavirenz discontinuation in a large community-based sample of patients. *AIDS Care* 2004;16(5):558-64.
189. Arendt G, de Nocker D, von Giesen HJ, Nolting T. Neuropsychiatric side effects of efavirenz therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(2):147-54.
190. Journot V, Chene G, De Castro N, Rancinan C, Cassuto JP, Allard C, *et al.* Use of efavirenz is not associated with a higher risk of depressive disorders: a substudy of the randomized clinical trial ALIZE-ANRS 099. *Clin Infect Dis* 2006;42(12):1790-9.
191. Quereda C, Corral I, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Casado JL, Dronda F, *et al.* Effect of treatment with efavirenz on neuropsychiatric adverse events of interferon in HIV/HCV-

- coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49(1):61-3.
192. McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. *Profile of Mood States Manual*. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Services; 1971.
193. Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Hong Nguyen M, *et al*. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care* 1996;8:261-69.
194. Inouye J, Flannelly L, Flannelly KJ. The effectiveness of self-management training for individuals with HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2001;12(5):71-82.
195. Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck Depression Inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
196. Breitbart W, Passik S, McDonald MV, Rosenfeld B, Smith M, Kaim M, *et al*. Patient-related barriers to pain management in ambulatory AIDS patients. *Pain* 1998;76(1-2):9-16.
197. Savard J, Laberge B, Gauthier JG, Ivers H, Bergeron MG. Evaluating anxiety and depression in HIV-infected patients. *J Pers Assess* 1998;71(3):349-67.
198. Cockram A, Judd FK, Mijch A, Norman T. The evaluation of depression in inpatients with HIV disease. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33(3):344-52.

199. Zinkernagel C, Taffé P, Rickenbach M, Amiet R, Ledergerber B, Volkart AC, *et al.* Importance of mental health assessment in HIV-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(3):240-9.
200. Kalichman SC, Rompa D, Cage M. Distinguishing between overlapping somatic symptoms of depression and HIV disease in people living with HIV-AIDS. *J Nerv Ment Dis* 2000;188(10):662-70
201. Moore MJ, Moore PB, Shaw PJ. Mood disturbances in motor neurone disease. *J Neurol Sci.* 1998;160 (Suppl 1):53-56.
202. Carrico AW, Antoni MH, Duran RE, Ironson G, Penedo F, Fletcher MA, *et al.* Reductions in depressed mood and denial coping during cognitive behavioral stress management with HIV-Positive gay men treated with HAART. *Ann Behav Med* 2006;31(2):155-64.
203. Antoni MH, Carrico AW, Durán RE, Spitzer S, Penedo F, Ironson G, *et al.* Randomized clinical trial of cognitive behavioral stress management on human immunodeficiency virus viral load in gay men treated with highly active antiretroviral therapy. *Psychosom Med* 2006;68(1):143-51.
204. Balfour L, Kowal J, Silverman A, Tasca GA, Angel JB, Macpherson PA, *et al.* A randomized controlled psycho-education intervention trial: Improving psychological readiness for successful HIV medication adherence and reducing depression before initiating HAART. *AIDS Care* 2006;18(7):830-8.

205. Ransom D, Heckman TG, Anderson T, Garske J, Holroyd K, Basta T. Telephone-delivered, interpersonal psychotherapy for HIV-infected rural persons with depression: a pilot trial. *Psychiatr Serv* 2008;59(8):871-7.
206. Glass TR, De Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, *et al.* Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(3):385-92.
207. van Servellen G, Chang B, Garcia L, Lombardi E. Individual and system level factors associated with treatment nonadherence in human immunodeficiency virus-infected men and women. *AIDS Patient Care STDS* 2002;16(6):269-81.
208. Halkitis PN, Kutnick AH, Slater S. The social realities of adherence to protease inhibitor regimens: substance use, health care and psychological states. *J Health Psychol* 2005; 10(4):545-58.
209. Braitstein P, Justice A, Bangsberg DR, Yip B, Alfonso V, Schechter MT, *et al.* Hepatitis C coinfection is independently associated with decreased adherence to antiretroviral therapy in a population-based HIV cohort. *AIDS* 2006;20(3):323-31.
210. Shuter J, Sarlo JA, Kanmaz TJ, Rode RA, Zingman BS. The "95% adherence rule" may not apply to lopinavir/ritonavir (LPV/r) based HAART regimens [abstract TUPE0110]. Presented at the XVI International AIDS Conference; 2006; Toronto, Canada.

211. Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, Pedrol E, Ribera E, Viciano P, *et al.* Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther* 2004;9(3):335-42.
212. Locadia M, van Grieken RA, Prins JM, de Vries HJ, Sprangers MA, Nieuwkerk PT. Patients' preferences regarding the timing of highly active antiretroviral therapy initiation for chronic asymptomatic HIV-1 infection. *Antivir Ther* 2006;11(3):335-41.
213. Murri R, Ammassari A, Gallicano K, De Luca A, Cingolani A, Jacobson D, *et al.* Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24(2):123-8.
214. Beach MC, Keruly J, Moore RD. Is the quality of the patient-provider relationship associated with better adherence and health outcomes for patients with HIV? *J Gen Intern Med* 2006; 21(6):661-5.
215. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, Johnson J, Cofrancesco J Jr, Gallant JE, *et al.* Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1189-96.
216. Perez-Molina JA. Safety and tolerance of efavirenz in different antiretroviral regimens: results from a national multicenter prospective study in 1.033 HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2002;3(4):279-86.

217. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003;4(1):62-6.
218. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341(25):1865-73.
219. Arribas JR. Efavirenz: enhancing the gold standard. *Int J STD AIDS* 2003;14 (Suppl 1):6-14.
220. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, González de Requena D, Rodríguez-Albarino A, González-Lahoz J, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004;38(3):430-2.
221. Johnson MO, Stallworth T, Neilands TB. The drugs or the disease? Causal attributions of symptoms held by HIV-positive adults on HAART. *AIDS Behav* 2003;7(2):109-17.
222. Grossman HA, Sullivan PS, Wu AW. Quality of life and HIV: current assessment tools and future directions for clinical practice. *AIDS Read* 2003;13(12):583-90, 595-7.
223. Bancroft J, Janssen E, Strong D, Carnes L, Vukadinovic Z, Long JS. The relation between mood and sexuality in heterosexual men. *Arch Sex Behav* 2003;32(3):217-30.
224. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-7.

225. Tuldrà A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayés R, Arnó A, Balagué M, *et al.* Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Synd* 2000;25:221-8.
226. Delgado J, Heath KV, Yip B, Marion S, Alfonso V, Montaner JS, *et al.* Highly active antiretroviral therapy: physician experience and enhanced adherence to prescription refill. *Antivir Ther* 2003;8(5):471-8.
227. Laguno M, Blanch J, Murillas J, Blanco JL, Leon A, Lonca M, *et al.* Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy* 2004;9:905-909.
228. Fried MW. Side effects of therapy for hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S237-244.
229. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:1711-1719.
230. Cohen M, Hoffman RG, Cromwell C, Schmeidler J, Ebrahim F, Carrera G, *et al.* The prevalence of distress in persons with human immunodeficiency virus infection. *Psychosom* 2002;43(1):10-15.
231. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.

232. Moreno L, Quereda C, Moreno A, Perez-Elias MJ, Antela A, Casado JL, *et al.* Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18(1):67-73.
233. Myers RP, Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Mehri D, Poynard T. Pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected non-responders and relapsers to IFN-based therapy. *AIDS* 2004;18(1):75-9.
234. Fleming CA, Christiansen D, Nunes D, Heeren T, Thornton D, Horsburgh CR Jr, *et al.* Health-related quality of life of patients with HIV disease: impact of hepatitis C coinfection. *Clin Infect Dis* 2004;38(4):572-578.

AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta tesis doctoral, los doctores Bonaventura Clotet Sala y Crisanto Díez Quevedo. En especial, al doctor Clotet por su apuesta por un equipo multidisciplinar y su apoyo en cada uno de los proyectos que he desarrollado y realizo en la actualidad.

A mis compañeros en el equipo de psicología del Hospital de día de VIH, María José Ferrer y Jose Muñoz. A María José, por su sabiduría, su serenidad y sus consejos siempre acertados. A Jose, por disfrutar cada uno de mis triunfos como si fuera propio y apoyarme tanto en los momentos más difíciles.

A mis compañeros de la Fundació Lluita contra la Sida y del Hospital de día de VIH por su ayuda en el desarrollo de los estudios que componen este trabajo. Muy especialmente a Eugènia Negrodo y José Moltó, a los que admiro enormemente como profesionales, por su gran complicidad y amistad. Por tantas risas compartidas y momentos especiales, a Capi, Cecilia, Fina, Jordi, Jose Ramón, Maria, Marian, Silvia y Sonia. A Albert Tuldrà, por apoyar siempre mis proyectos y ayudarme a hacerlos realidad. A Roger Paredes, por creer en la IL-6.

A los co-autores de los artículos que componen la presente tesis doctoral, por su colaboración en el desarrollo de los estudios y en la redacción de los manuscritos incluidos en la misma.

Al equipo docente del Servicio de Terapia Familiar del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, donde me formé como terapeuta familiar y me apasioné con mi profesión. A Juan Luis Linares y Carmen Campo y,

sobre todo, a Susana Vega, mi tutora y terapeuta, que me ayudó a ser mejor profesional y mejor persona.

A Steve y Rita, que son mi alegría de vivir.

A mis padres, Armando y Carmen, que siempre lucharon por darme lo mejor, y a los que debo todo lo que de bueno hay en mí.

Por último, quisiera expresar todo mi agradecimiento a los pacientes que han participado en los estudios que componen esta tesis doctoral por su colaboración y generosidad.