



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



# ***ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN POBLACIÓN CON VIH: ANÁLISIS DE LAS DIMENSIONES***

## ***Revisión bibliográfica***

### **Integrantes:**

Florencia Falcón

Magalí Ferencz

Paula Fernández

Tamara González

Cecilia Puentes

Daiana Savecki

**Tutor: Prof. Adj. Dr. Andrés Bálsamo**

**Departamento de Medicina Preventiva y Social**

**Ciclo de Metodología científica II 2019 Grupo: 17**

## Índice

Resumen .....	2
Introducción .....	3
Marco teórico .....	4
Pregunta de investigación .....	10
Material y métodos.....	11
Resultados.....	13
Discusión .....	23
Conclusiones y perspectivas.....	25
Bibliografía.....	26

## Resumen

**Fundamentos:** La adherencia al tratamiento es una herramienta fundamental para controlar la mortalidad por SIDA, además de controlar la propagación de VIH a nivel mundial. El objetivo del presente estudio es analizar las distintas dimensiones vinculadas en la adherencia al tratamiento antirretroviral para luego implementar estrategias que fortalecerán la adherencia al TARV y así lograr la meta 90-90-90 propuesta por la OMS. **Métodos:** Revisión de artículos científicos consultando las bases de datos PubMed, Timbó, Google académico. Se buscaron estudios en inglés y español, entre el 2009-2019 y de la región de las Américas. Se seleccionó texto completo y gratuito, en humanos, adultos. Se revisaron los abstracts y posteriormente los artículos completos, teniéndose en cuenta finalmente todos los artículos que incluían información sobre adherencia al tratamiento en pacientes VIH y eliminando el resto. **Resultados:** Se identificaron 240 artículos, de los cuales se excluyeron 214 (89, 17%), quedando así un total de 26 estudios seleccionados (10, 83%). Se encontró que la mayoría de los artículos corresponden a Estados Unidos y al año 2019. En cuanto al objetivo se dividieron en dos grupos, el primero dirigido a analizar las variables que influyen en la adherencia al tratamiento (n=12) y el segundo enfocado en distintas intervenciones pasibles de aplicar en pacientes no adherentes (n=14). **Conclusiones:** La revisión realizada sirvió como línea de base para analizar las distintas dimensiones vinculadas en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH que podrían estar influenciando a los indicadores de la cascada de atención del paciente. Se estudiaron también intervenciones en otros países que podrían ser pasibles de aplicar en Uruguay. **Palabras clave:** VIH. Adherencia. Terapia antirretroviral.

**Abstract:** Compliance the treatment is a fundamental tool to control mortality by AIDS, as well as controlling IHV not to spread globally. This study aims at analysing different dimensions associated with compliance to the antiretroviral treatment, as to implement strategies that will strengthen compliance to TARV to achieve the 90-90-90 objective set by the OMS. Methods: revision of scientific articles, consulting several databases, such as PubMed, Timbó and academic Google. Studies in both English and Spanish were searched between 2009 and 2019 in America. Free and complete texts were selected in grown-up humans. The abstracts and later the complete articles were reviewed. Finally the articles which included information on compliance to the treatment of IHV were taken into account and the remaining ones were eliminated. Results: 240 articles were identified, from which 214 (89.17%) were excluded, leaving a total of 26 (10.83%) selected studies. It was found that the majority of the articles were from the United States, from 2019. Regarding the aim, the articles were divided into two groups: the first one directed to analyse the variables that influence the compliance to the treatment, and the second one focused on different interventions that could be applied to non compliance patients. Conclusions: The review served as a ground to analyse different dimensions associated with compliance to the antiretroviral treatment in IHV patients that might be affecting the indicators of treatment cascade and care continuum.

Interventions in other countries that might be applied in Uruguay, were also studied.

**Keywords:** HIV. Compliance. Antiretroviral therapy.

## Introducción

El VIH/SIDA es un importante problema de salud pública en Uruguay. Según el Estudio Nacional de Carga Global de Enfermedad realizado en el año 2010, ubica al VIH en 10° lugar como causa de muerte prematura, en 5° lugar en carga de morbilidad y en 8° lugar considerando los Años de Vida Saludables perdidos en el grupo de 20 a 64 años.<sup>1</sup>

Se estima que en Uruguay hay 12.684 personas con VIH, de las cuales 82% conocen su estado serológico, de estos, el 55% está bajo tratamiento y 44% están con Carga Viral indetectable.

Se registraron 1000 infecciones nuevas por año y la tasa de mortalidad no ha disminuido lo esperado a pesar del acceso universal al tratamiento antirretroviral (TARV).<sup>1</sup>

El Ministerio de Salud Pública (MSP) en los objetivos sanitarios nacionales generó una nómina inicial de problemas críticos sobre los que se ha estado trabajando, dentro de estos destacamos los relacionados con el VIH<sup>2</sup> para así reescribir el tratamiento de esta enfermedad y alinearse a las metas 90-90-90 propuestas por la OMS:

1. Que en 2020 el 90% de las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico.
2. Que en 2020 el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban terapia antirretrovírica continuada.
3. Que en 2020 el 90% de las personas que reciben terapia antirretrovírica tengan supresión viral.<sup>3</sup>

El acceso al diagnóstico en fases tempranas de la infección, la vinculación y seguimiento de los diagnosticados en el sistema de salud, el acceso temprano al TARV y que este sea continuo y logre suprimir la replicación del virus son fundamentales para una reducción en la mortalidad por SIDA. Estos eslabones en el proceso asistencial se representan en la denominada “cascada del continuo de atención”. Como parte fundamental de esta cascada se encuentra el tratamiento antirretroviral, cuyos objetivos son: mantener la carga viral indetectable, mejorar la sobrevida, la calidad de vida, disminuir la transmisibilidad del VIH y todos los eventos asociados a la infección por VIH.<sup>4</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la adherencia al tratamiento “como el cumplimiento del mismo; es decir, tomar la medicación de acuerdo con la dosificación del programa prescrito; y la persistencia, tomar la medicación a lo largo del tiempo. Consideramos que la adherencia al tratamiento es una herramienta fundamental para controlar la epidemia. La adherencia al tratamiento tiene igual importancia que la potencia del mismo, es necesario un nivel de adherencia entre 90%-95% para lograr una supresión viral duradera. A su vez, la adherencia terapéutica también abarca numerosos comportamientos relacionados con la salud que sobrepasan el hecho de tomar las preparaciones farmacéuticas prescritas.<sup>5</sup>

Por lo antes mencionado, se procederá a realizar una revisión de la literatura con el objetivo de abordar los principales determinantes y posibles intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH.

## Marco teórico

### Generalidades VIH

Los virus de VIH (VIH 1 y VIH 2) pertenecen a la familia *Retroviridae*. En su ciclo vital hay 2 fases: virión infectante (ARN) y provirus (ADN).<sup>6</sup>

Debido a la codificación de una retrotranscriptasa que da nombre a la familia, es capaz de integrarse en el genoma de la célula hospedadora, fase necesaria para su posterior transcripción y formación de nuevos viriones. Prolifera de forma continua desde el momento que infecta al paciente distinguiendo 3 fases: fase precoz o aguda (primoinfección), fase intermedia o crónica (de latencia), fase final o de crisis que se denomina SIDA.<sup>6</sup>

La infección por VIH se puede adquirir por transmisión materno fetal y perinatal, incluida la leche materna, por transfusiones de sangre o derivados hemáticos contaminados, a través de relaciones sexuales y por contacto directo con sangre.<sup>6</sup>

El paciente infectado persistirá asintomático o presentara un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósico acompañado generalmente por erupción cutánea.<sup>7</sup>

Las alteraciones inmunológicas que acompañan al VIH son prácticamente exclusivas de esta entidad y se deben a una destrucción y disfunción de los linfocitos CD4 junto con hiperactivación crónica de sistema inmune e inflamación crónica. El repertorio inmunológico se pierde por debajo de la cifra de 200 linfocitos CD4/mL.<sup>7</sup>

La carga viral plasmática es un marcador útil para valorar el curso de la enfermedad a largo plazo, ya que se relaciona con la disminución posterior de los linfocitos CD4.<sup>7</sup>

### Situación epidemiológica del VIH/Sida en Uruguay

Los siguientes datos fueron obtenidos de las notificaciones recibidas en el Departamento de Vigilancia en Salud (DEVISA), desde el Departamento de Laboratorios de Salud Pública, los datos de mortalidad de la Unidad de Estadísticas Vitales, y la encuesta anual de antirretrovirales que realiza el Área Programática de ITS-VIH/Sida durante el periodo 2011-2017.<sup>8</sup>

En nuestro país como en el resto de Latinoamérica, la epidemia es de tipo “concentrada”, es decir que la prevalencia de VIH en algunos colectivos que presentan mayor vulnerabilidad (biológica, social, cultural) poseen prevalencia superior al 5%, mientras que en población general se mantiene por debajo del 1%.<sup>5</sup>

La tasa es significativamente mayor en el género masculino en todas las franjas etarias (66%). La tasa de nuevos diagnósticos es más alta en el grupo de 25 y 44 años, seguida por el grupo de 45 a 64 años. Este comportamiento se observa en ambos sexos.<sup>8</sup>

### Transmisión

La vía sexual continúa siendo la principal vía de transmisión de VIH en Uruguay (93%). La tasa de transmisión vertical presenta un descenso en el periodo de estudio, siendo inferior a 2% de los nacidos vivos en 2017. <sup>8</sup>

### Distribución geográfica de los nuevos diagnósticos

La tasa de notificación más alta se observa en las ciudades fronterizas, de turismo y en la capital del país. Maldonado, Rivera, Salto y Artigas son los departamentos del interior con mayor tasa de densidad de incidencia. <sup>8</sup>

### Tratamiento Antirretroviral

El número total de personas en TARV en diciembre del 2017 era de 6954, esto corresponde a una cobertura estimada de 55%.

La distribución de los tratamientos a finales del 2017 correspondió a 82% 1era línea, 15% en 2da línea y 3% en 3era línea o mayor. Del total de pacientes en TARV, 81% se encontraban con carga viral (CV) indetectable. <sup>8</sup>

### Mortalidad por SIDA

La mortalidad por SIDA muestra un descenso, siendo de 5,54 en 2011 y de 4,63 en 2017. El descenso registrado es a expensas del sexo masculino, con una tasa de 8,25 en 2011 a 6,25 en 2017. <sup>8</sup>

### Algoritmos diagnósticos

Actualmente se dispone de dos algoritmos en nuestro país, uno clásico que se inicia por una prueba de tamizaje (screening) que puede ser una prueba rápida o una prueba inmunoenzimática; el otro basado en el uso de dos pruebas rápidas en serie. <sup>5</sup> (Ver figura 1 y 2)

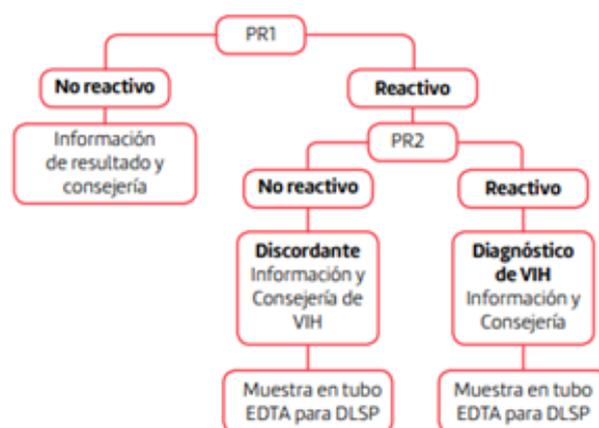


Figura 1. Diagnóstico de VIH a partir de pruebas de tamizaje (de laboratorio o prueba rápida) <sup>5</sup>

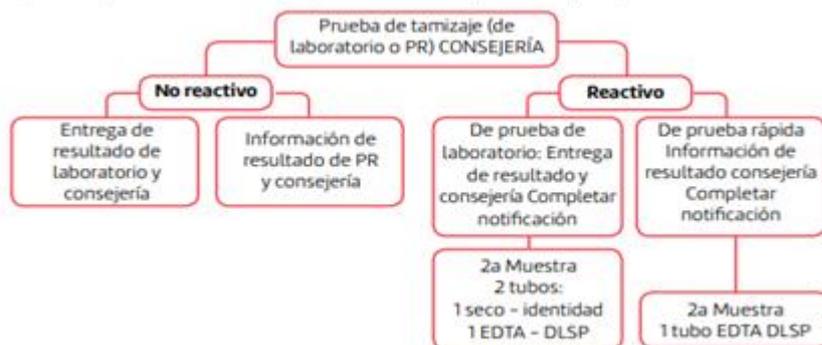


Figura 2. Diagnóstico de VIH a partir de pruebas rápidas secuenciales. <sup>5</sup>

Los resultados reactivos de ambas pruebas, PR1 y PR2, permiten comunicar un diagnóstico de VIH. Mientras se logra la implementación segura de estos algoritmos se mantendrá el envío de muestra al Departamento de laboratorio de Salud Pública (DLSP) así como la notificación por este mecanismo. <sup>5</sup> Una vez confirmado el diagnóstico, los objetivos son valorar conocimientos de la infección e impacto del diagnóstico, brindar apoyo e información oportuna, valorar el estado inmunitario, identificar conductas de riesgo, evaluar coinfecciones y comorbilidades, descartar enfermedades oportunistas o riesgo de adquirirlas. <sup>5</sup>

Para lograr esto es necesario que, durante la consulta médica, el profesional realice una anamnesis exhaustiva y examen físico completo, pruebas de laboratorio, apoyo psicosocial, inmunizaciones, quimioprofilaxis, interconsulta con especialistas. <sup>5</sup>

Se debe definir cuál es el lugar y el equipo de salud que puede ofrecer la mejor respuesta según la situación de cada paciente, que está conformada por su situación clínica, situación inmunológica, TARV y respuesta, embarazo, coinfecciones, preferencia del usuario. <sup>5</sup>

Se debe realizar un seguimiento periódico al paciente, clínico y paraclínico incluyendo CD4 y carga viral. Además, brindar apoyo de adherencia, seguimiento y atención a comorbilidades, vacunaciones y apoyo social. <sup>5</sup>

### ¿Cuándo iniciar el TARV?

El TARV es la piedra angular para lograr CV indetectable, mejorar la calidad de vida de los pacientes con VIH y reducir la mortalidad por SIDA. <sup>9</sup>

El TARV está indicado y debe ser ofrecido a todas las personas con diagnóstico de VIH, independientemente del recuento de CD4. <sup>9</sup>

El inicio del TARV debe proponerse desde la primera consulta, aún sin contar con resultados de población linfocitaria ni CV. Se ha demostrado que un inicio rápido aumenta la vinculación, retención en cuidados y el tiempo a lograr la CV suprimida <sup>9</sup>

En algunas situaciones puede diferirse transitoriamente el inicio: cursando algunas infecciones oportunistas que requieren un tratamiento específico inicial (en general no más de 4 semanas), en aquellos que requieren intervenciones adicionales para apoyar la adherencia o por preferencia de la persona, siempre y cuando no exista riesgo inminente de complicaciones por inmunodepresión severa.<sup>9</sup>

La viremia es el principal determinante de la transmisión del VIH, por lo que su supresión a niveles de indetectabilidad se constituye en un factor protector.<sup>9</sup>

La CV suprimida es un factor determinante para el logro de estos resultados, ya que minimiza el estado de activación inflamatoria crónica resultante de la replicación viral. <sup>9</sup>

Las recomendaciones de asociaciones de TARV (Ver tabla 1) para la construcción de un plan inicial se basan en:<sup>10</sup>

- Potencia y eficacia: Capacidad de suprimir la CV a niveles indetectables de manera prolongada.
- Tolerabilidad: Capacidad de no provocar o provocar efectos adversos mínimos y/o rápidamente reversibles.
- Sencillez: Presentaciones co-formuladas que permitan el uso de un bajo número de comprimidos y posología una vez al día.
- Opciones de secuenciación, ante un eventual fallo, que permita la construcción de un nuevo plan accesible y con un limitado número de comprimidos.
- Costo/Efectividad <sup>9</sup>

RÉGIMENES PREFERIDOS	Consideraciones	Precauciones:
AZT + 3TC + EFV	- <b>Preferido</b> para el inicio, excepto indicaciones específicas de otro plan o contraindicaciones - primera elección en TB/VIH	- AZT: anemia  - EFV: precaución en patología psiquiátrica; contraindicado en: epilepsia, antecedentes de IAE
TDF + 3TC (FTC) + EFV	<b>Preferido</b> para el inicio, especialmente en: - coinfección crónica con VHB - Hb ≤ 8g/dL - Alternativo en TB/VIH - Coinfección con VHC que requiere tratamiento del VHC	- TDF: uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos; Clearance de creatinina <50mL/min

Aclaraciones. AZT: zidovudina. 3TC: lamivudina. TDF: tenofovir. FTC: emtricitabina. EFV: efavirenz.

Los regímenes "preferidos" además de su potencia demostrada están disponibles en presentaciones co-formuladas de dosis fijas (CDF), lo que reduce el número de comprimidos contribuyendo a una mejor adherencia.

Tabla 1. Recomendaciones para regímenes de inicio <sup>10</sup>

El TARV, en constante avance, es la estrategia terapéutica que bien conducida (logrando carga viral indetectable) permite que las personas con VIH tengan una expectativa vital similar a las personas sin VIH, libre de síntomas y con buena calidad de vida, que evita la transmisión perinatal permitiendo que los niños expuestos nazcan sin VIH, así como incidiendo en la disminución de la transmisión sexual. Para que estos objetivos se cumplan es requisito indispensable el compromiso bidireccional que asumen el equipo de salud y el usuario afectado.<sup>9</sup>

### **La OMS establece que son cinco las dimensiones involucradas en la adherencia:**

**-Factores vinculados al paciente:** El comportamiento de un paciente es la conexión fundamental entre el régimen prescrito y el resultado del tratamiento. El régimen más eficaz fallará si el paciente no toma la medicación como fue prescrita o se niega a tomarla.<sup>11</sup>

Aspectos psicosociales: Quizás más que cualquier otra cosa, el estrés de la vida puede dificultar la dosificación adecuada de los regímenes de medicación, y tal estrés se experimenta con más frecuencia, y en mayor grado, por los individuos de nivel socioeconómico bajo. A su vez, la adherencia es al parecer más difícil para los pacientes con grados inferiores de educación y alfabetismo, y unos pocos estudios han informado sobre la adherencia inferior entre las personas de raza negra y las mujeres, aunque este resultado no ha sido uniforme.<sup>11</sup>

El abuso del alcohol y las drogas inyectables y los síntomas depresivos también se han vinculado con la adherencia deficiente a la medicación. Se ha encontrado que la dificultad psicológica también afecta la adherencia terapéutica. La depresión, el estrés y la manera en la cual los individuos lo enfrentan, se encuentran entre los factores predictivos más significativos de la adherencia, pero las correlaciones con otras comorbilidades psiquiátricas son más débiles.<sup>11</sup>

Apoyo social: Los pacientes con amigos y familias que los apoyan tienden a adherirse al TARV mejor que quienes no tienen ese respaldo.<sup>11</sup>

Conocimiento y las creencias: Comprender la relación entre la adherencia y la carga vírica, y entre esta última y la progresión de la enfermedad es esencial para el buen comportamiento de adherencia.<sup>11</sup>

Confusión y el olvido: Son los obstáculos principales para lograr la adherencia a los regímenes de medicación contra el VIH.<sup>11</sup>

Vale resaltar que ningún paciente debe quedar excluido de la consideración para el tratamiento antirretrovírico por el solo hecho de presentar un comportamiento, característica o factor de riesgo que pueda ser juzgado como predictivo de la no adherencia.<sup>5</sup>

**Factores relacionados con la enfermedad:** Enfermedad crónica y síntomas que determinan, favorecen o alejan a la persona en el vínculo con el sistema.<sup>5</sup>

**Factores relacionados con el tratamiento:** La adherencia a los medicamentos contra el VIH es un proceso sumamente complicado que incluye los propios medicamentos y los ajustes a la vida

cotidiana. Esta complejidad, además de los problemas de la toxicidad y los efectos colaterales, pueden influir enormemente sobre la voluntad y la capacidad del individuo para adherirse al tratamiento.<sup>5</sup>

**Factores relacionados con el sistema o equipo de asistencia sanitaria:** Una relación significativa y de apoyo entre el paciente y el prestador puede ayudar a superar las barreras considerables a la adherencia. Los factores que fortalecen la relación entre paciente y prestador son: las percepciones sobre la competencia del prestador, la calidad y la claridad de la comunicación, la compasión e incluir al paciente como un participante activo en las decisiones de tratamiento y la comodidad del régimen.<sup>11</sup>

**Factores socioeconómicos:** Acceso al centro de salud, acceso a los medicamentos, privación de libertad, situación de calle.<sup>5</sup>

Existen métodos para medir la adherencia terapéutica de los pacientes: métodos directos e indirectos. Los métodos directos, generalmente, consisten en la determinación de la concentración en alguna muestra biológica (por ejemplo, sangre u orina) del fármaco, sus metabolitos o de algún marcador biológico así como también se incluye la terapia directamente observada (TDO).

En relación a los métodos indirectos encontramos los basados en la entrevista clínica (incluye la utilización de cuestionarios), recuento de medicación sobrante, dispositivos electrónicos y análisis de los registros de dispensación.<sup>12</sup>

Al alcanzar el objetivo 90-90-90 planteado por la OMS al menos el 73% de las personas que viven con el VIH en todo el mundo tendrá supresión viral; un número de dos a tres veces mayor que las estimaciones actuales.<sup>3</sup>

Cabe destacar que se espera para el año 2030 el fin de la epidemia de sida.<sup>3</sup>

#### ¿Cómo lograr que el 90% de las personas con VIH conozcan su estado serológico?

Actualmente se estima que un 70% de las personas que viven con VIH en América Latina y el Caribe conocen su estado serológico.<sup>3</sup>

Para aumentar significativamente el número de personas con VIH que conocen su estado serológico, será necesario ir más allá del enfoque pasivo de las pruebas del VIH, ya que este enfoque presupone que las personas conocen el riesgo que corren y serán capaces de dar el paso y someterse a la realización de pruebas por iniciativa propia. Es importante el uso de la prueba rápida del VIH en todos los niveles de atención del sistema de salud, considerando grupos de poblaciones y áreas geográficas claves las cuales no han recibido educación ni apoyo en el proceso, y en estas crear estrategias que ayuden a aumentar la demanda de servicios de pruebas y asesoramiento del VIH con un enfoque comunitario.<sup>3</sup>

#### ¿Cómo lograr que el 90% del total de personas diagnosticadas con el VIH reciba un tratamiento antirretrovírico continuado?

Los altos niveles de cobertura de tratamiento conseguidos a nivel regional y nacional en una gran variedad de zonas llevarán a estos entornos a alcanzar la segunda vertiente del objetivo 90-90-90.<sup>3</sup>

Será necesaria una acción estratégica para conseguir y mantener una cobertura elevada de tratamiento. Para conseguir y mantener niveles elevados de cobertura del tratamiento, los países tendrán que

asegurar que el tratamiento y la atención del VIH, incluidas las pruebas de diagnóstico y otros aspectos relacionados con el tratamiento, se suministrarán gratuitamente.<sup>3</sup>

### ¿Cómo lograr que el 90% de las personas que reciben terapia antirretrovírica tenga supresión viral?

Varios países y programas han logrado altos niveles de supresión viral, lo que demuestra que es viable llegar en 2020 a un 90% de supresión viral entre las personas que están recibiendo terapia antirretrovírica.<sup>3</sup> De acuerdo con un enfoque de “cascada del continuo atención”, este objetivo precisa un uso continuo del tratamiento y de monitorización virológica regular para verificar el éxito del tratamiento y para intervenir apoyando su observancia, así como para volver a incluir a aquellos que han quedado fuera de la atención. Este enfoque se realiza en forma de cascada a partir del diagnóstico, seguido de la vinculación a la red de atención, tratamiento, retención en atención y tratamiento, hasta la supresión de la carga viral.<sup>3</sup> (Ver gráfico 1)<sup>13</sup>

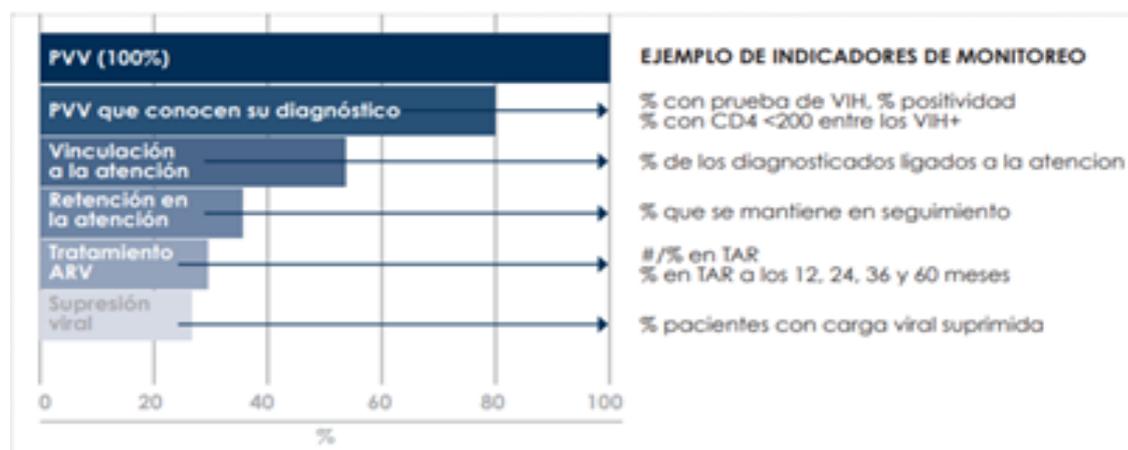


Gráfico 1: Indicadores de la cascada del continuo de atención<sup>13</sup>

## Pregunta de investigación

¿Qué estrategias debe implementar Uruguay para fortalecer la adherencia al TARV, mejorar los indicadores de la cascada de atención y lograr la meta 90-90-90 propuesta por la OMS?

## Objetivo general

Analizar las distintas dimensiones vinculadas en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH que podrían estar influyendo en los indicadores de la cascada de atención del paciente con VIH en Uruguay.

## Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica internacional de los artículos publicados en las bases de datos de PubMed, Timbó, Google académico, además de realizar una búsqueda en los documentos del Ministerio de Salud de Uruguay. Las palabras claves utilizadas fueron escogidas según la terminología Mesh y aplicando el operador Booleano AND, las palabras utilizadas fueron: “HIV” AND “antiretroviral therapy” AND “adherence” AND “Americas” en inglés y “VIH” AND “tratamiento antirretroviral” AND “adherencia” en español. Se excluyeron de la búsqueda según la terminología Mesh y aplicando el operador Booleano NOT las palabras utilizadas fueron: “child” NOT “gravity” NOT “opportunistic infections” en inglés y “niños” NOT “embarazadas” NOT “enfermedades oportunistas”, en español.

Se aplicaron los siguientes filtros: En relación al idioma se decidió utilizar artículos en inglés y español, en cuanto al año de publicación se decidió que fueran entre el 2009 y 2019. Se seleccionó también texto completo y gratuito, en humanos y por último dentro de los filtros que ofrece Pubmed seleccionamos ensayo clínico y revisiones tipo estudio para asegurarnos un alto nivel de evidencia científica.

Se analizaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión.

A partir de esta búsqueda se obtuvieron un total de 92 artículos en Pubmed, 9 en Timbó y 139 en Google académico, consiguiendo un total de 240.

De los artículos seleccionados fueron excluidos un total de 200 luego de haber realizado una lectura del título, resumen y conclusión. Los motivos de exclusión fueron: No claridad del concepto o método para medir la adherencia o resultados, artículos duplicados, por enfocarse en poblaciones específicas (personas transgénero, privados de libertad con tuberculosis), no abordar el objetivo planteado y por tratarse de estudios realizados tanto en países de África como de Europa.

Al comenzar la lectura total de cada artículo, se encontró que 14 de ellos no se encontraban en texto completo, por lo que no se pudieron analizar, llegando a un total de 214 artículos excluidos, tal como se detalla en la figura 3, de esos, 75 artículos eran de Pubmed, 4 de Timbó, y 135 de Google académico, obteniendo finalmente un total de 26 artículos (Figura 3).

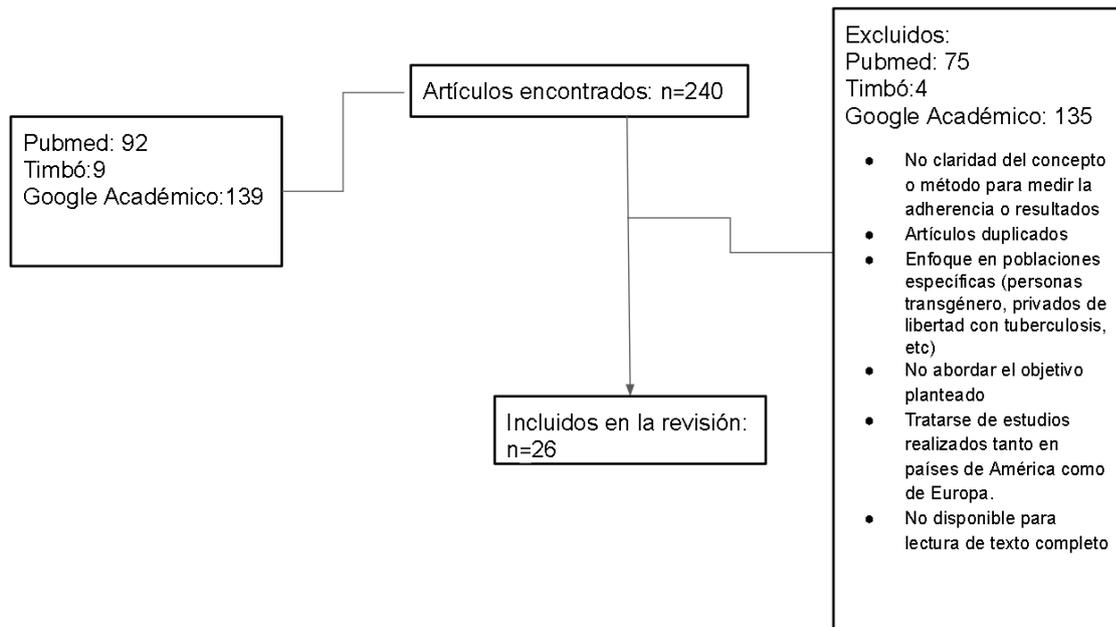


Figura 3: Flujograma de artículos encontrados según la literatura revisada

## Resultados

Tabla 2. Principales aspectos metodológicos de cada estudio seleccionado

TÍTULO	PRIMER AUTOR Y AÑO	LUGAR	POBLACIÓN DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	RESULTADOS
Overload: impact of incident stressful events on antiretroviral medication adherence and virologic failure in a longitudinal, multisite human immunodeficiency virus cohort study.	Mugavero, M. (2009)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH	474	Los participantes que experimentaron eventos estresantes incidentes tuvieron más del doble de probabilidades pronosticadas de incumplimiento de la medicación antirretroviral en el seguimiento en comparación con aquellos sin eventos. Los eventos estresantes también predijeron mayores probabilidades de falla virológica durante el seguimiento.
Improving adherence to care among "hard to reach" HIV-infected patients in Argentina.	Jones, D. (2016)	Argentina	Adultos con diagnóstico de VIH no adherentes al TARV	120	Los pacientes en el grupo donde los proveedores de salud fueron capacitados en técnicas de entrevista informaron mejor adherencia y supresión viral a los 6 y 12 meses. La adherencia en el grupo donde solo hubo intervención del paciente mejoró a los 6 meses pero regresó al inicio a los 12 meses.
Managed Problem Solving for Antiretroviral Therapy Adherence: A Randomized Trial.	Gross, R. (2015)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH	180	Las probabilidades de estar en una categoría de adherencia más alta fueron 1.78 veces mayor para los MAPS que para la atención habitual. En análisis secundarios, las probabilidades de una carga viral indetectable fueron 1.48 veces mayor para MAPS que la atención habitual. Hubo una fuerte relación entre la adherencia y la respuesta al tratamiento.
Pilot Controlled Trial of the Adherence Readiness Program: An Intervention to Assess and Sustain HIV Antiretroviral Adherence Readiness.	Wagner, G. (2013)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH previo al inicio del TARV	60	El grupo intervención recibió educación sobre la importancia de la adherencia, se evaluó el compromiso y la motivación del paciente para adherirse bien y se trabajó con el paciente para abordar cualquier barrera importante para la adherencia antes de comenzar el tratamiento. El 85% de los pacientes seleccionados para la intervención demostraron estar listos para comenzar el TARV. En la semana 8, casi una cuarta parte más del grupo de intervención logró una adherencia óptima a la toma de dosis en comparación con el grupo control (81.8% vs. 58.6%). En la semana 24, disminuyó a 65.0%. En cuanto al porcentaje de dosis prescritas tomadas en tiempo, en la semana 8 mostraron que la mitad del grupo de intervención tenía una adherencia óptima al momento de la dosis en comparación con poco menos de una cuarta parte del grupo de control (50.0% frente a 24.1%). En la semana 24 las diferencias grupales fueron mayores y estadísticamente significativas (60.0% vs. 21.7%). Al final del estudio el 75.0% de los pacientes de intervención tenían una carga viral indetectable en comparación con 56.5% del grupo control.

TÍTULO	PRIMER AUTOR Y AÑO	LUGAR	POBLACIÓN DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	RESULTADOS
Randomized Factorial Trial of Phone-Delivered Support Counseling and Daily Text Message Reminders for HIV Treatment Adherence.	Kalichman, S. (2016)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH	600	El asesoramiento sobre el cumplimiento de la autorregulación demostró mejoras significativas, un logro del 90% de cumplimiento del TARV en relación con el grupo control durante los primeros 6 meses de seguimiento. El asesoramiento también demostró efectos modestos pero significativos sobre la supresión viral. Los resultados no pudieron demostrar ningún beneficio adicional de los recordatorios diarios por mensajes de texto, ni como una intervención independiente ni como un medio para mantener la adherencia después del asesoramiento. Los participantes que recibieron asesoramiento de adherencia fueron menos propensos que el grupo de control de contacto para volver de ser viral suprimido a no suprimido (20% frente a 25%), y más propensos a pasar de carga viral no suprimida a suprimida (13% frente a 9%).
Adherence to antiretroviral therapy and the associated factors among people living with HIV/AIDS in Northern Peru: a cross-sectional study.	Leyva-Moral, J. (2019)	Perú	Adultos con diagnóstico de VIH bajo TARV	120	Los factores de riesgo significativos para la no adherencia incluyeron tuberculosis concurrente, incomodidad con el régimen de ART y pausas previas en ART. tener hijos es un factor protector. En cuanto a la adherencia al TAR, el 58,3% (105) de los participantes no se adhirió, y el 43,3% (78) a veces olvidaron tomar su TAR. La mitad detuvo su régimen de TAR en algún momento (46,1%; 83), en la mayoría de estos casos hasta 9 días (62,7%; 52), siendo la principal causa "olvido o negligencia al asistir a un compromiso, reunión o trabajo "(40,7%; 35). Durante el último mes anterior a este estudio, solo el 10% (18) de los participantes olvidó sus dosis de TAR durante 1 a 2 días, y otro 5,6% (10) dejó de tomar su TAR cuando se sintió enfermo. Más de la mitad de los participantes tuvieron efectos secundarios con su actual régimen de TAR (51,1%; 92), incluyendo acidez estomacal / dolor de estómago (13,3%; 24) y erupción cutánea (11,7%; 21) como los más frecuentes.

TÍTULO	PRIMER AUTOR Y AÑO	LUGAR	POBLACIÓN DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	RESULTADOS
Calidad de vida y variables psicológicas que afectan la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes mexicanos con infección por VIH/SIDA.	Gutierrez, I. (2019)	México	Adultos con diagnóstico de VIH bajo TARV	160	El 65% de los pacientes tuvo adherencia al TARV, 61,1% con conocimiento de la enfermedad, 56,3% de los pacientes con tendencia a comportamiento depresivo y en 30,6% se detectó alguna adicción (alcohol o drogas). Las variables ausencias de adicciones y tendencia a evitar comportamientos depresivos estuvieron asociadas a tener adherencia al TARV. Si bien la gran mayoría de los pacientes estuvo en el puntaje de mejor calidad de vida, entre 32,5 y 48,1% de ellos se ubicaron por debajo del promedio del puntaje de alguna de las dimensiones de calidad de vida. Por debajo del promedio de la dimensión dolor corporal se encontraron a pacientes caracterizados por tener CV > 40 copias/ml y con alguno de los esquemas de tratamiento: abacavir-lamivudina-efavirenz (5), abacavir/3TC-nevirapina (7), abacavir-ritonavir-atazanavir (8). Por debajo del promedio de la dimensión salud general se encontraron a pacientes con las siguientes características: sexo masculino, con orientación sexual hombre sexo con hombres, no casados, con cuenta de CD4 > 200/mm3. 2). Por debajo del promedio de la dimensión vitalidad se ubicaron pacientes que se caracterizaron por tener $\geq$ 38 años, y con cuenta de CD4 > 200/mm3. Por debajo del promedio de la dimensión Función social se encontraron pacientes caracterizados por estar con alguno de los esquemas de tratamiento 5, 7 u 8.
Sex differences in adherence to highly active antiretroviral therapy: A meta-analysis.	Ortego, C. (2012)		Adultos con diagnóstico de VIH bajo TARV	Metaanálisis de 56 estudios observacionales	Los hombres mantienen un mayor nivel de adherencia que las mujeres. Esta diferencia fue poco significativa en nuestro análisis. Para los hombres un mayor porcentaje (90%) de los que estaban adheridos mantenían sexo con hombres, un menor porcentaje eran consumidores de alcohol o metadona.
Results of a randomized controlled trial to assess the effects of a mobile SMS-based intervention on treatment adherence in HIV/AIDS-infected Brazilian women and impressions and satisfaction with respect to incoming messages.	Da Costa, T. (2012)	Brasil	Mujeres adultas brasileñas con diagnóstico de VIH	21	El cumplimiento autoinformado indicó que 11 participantes (84,62%) se mantuvieron en cumplimiento en el grupo de control (adherencia superior al 95%), mientras que los 8 participantes (100,00%) en el grupo de intervención (recordatorio vía SMS) siguieron cumpliendo. La monitorización microelectrónica indicó que 6 participantes en el grupo de control (46,15%) fueron adherentes durante todo el período de 4 meses en comparación con 6 participantes en el grupo de intervención (75,00%). Entre las fortalezas destacadas se encuentran las siguientes: 7 participantes (63,63%) mencionaron que les ayudó a recordar el momento en que deberían tomar sus medicamentos, 5 (45,45%) dijeron que los mensajes proporcionaron un incentivo para tomar sus medicamentos o para tomar mejor cuidado de su salud, 3 (27,27%) informaron que sentían que el centro médico o alguien más se preocupaba por ellos, y 1 (9,09%) mencionó que el proyecto permitió la participación familiar en su tratamiento.

TÍTULO	PRIMER AUTOR Y AÑO	LUGAR	POBLACIÓN DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	RESULTADOS
Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antiretroviral de gran actividad en adultos infectados con el VIH-sida.	Alvis, Ó. (2009)	Perú	Adultos con diagnóstico de VIH	465	No se encontró que la falta de adherencia esté relacionada con la edad o el sexo del paciente. Se encontró que las personas que son homosexuales o bisexuales tienen más riesgo de ser no adherentes que los heterosexuales. En este estudio no se halló relación con el número de pastillas al día, ni la frecuencia de toma, pero sí se encontró que cuando el tiempo en TARV es mayor hay mayor probabilidad de ser no adherentes. Un importante porcentaje de pacientes abandona el tratamiento para evitar la sintomatología que les produce las reacciones adversas. Se ha observado que algunas patologías de carácter psicológico tienen un papel importante en el cumplimiento de la adherencia; se ha visto que la ansiedad, la depresión y el estrés están asociados al incumplimiento en el tratamiento.
Supporting Treatment Adherence Readiness through Training (START) for patients with HIV on antiretroviral therapy: study protocol for a randomized controlled trial.	Wagner, G. (2016)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH	240	El ensayo piloto controlado que brindó apoyo a la preparación para la adherencia al tratamiento a través del entrenamiento (START) reveló evidencia de la promesa potencial de la intervención, con efectos de mediano a grandes tanto en la adherencia conductual como en la carga viral indetectable.
Predictors of Non-adherence to Clinical Follow-up Among Patients Participating in a Randomized Trial of Pharmaceutical Care Intervention in HIV-Positive Adults in Southern Brazil.	Silveira, M. (2014)	Brasil	Adultos con diagnóstico de VIH	332	Más de la mitad (52.7%) de la población de estudio no fueron adherentes al seguimiento clínico (concurrir a tres visitas clínicas programadas durante un período de 1 año donde se midió la carga viral y recuento de CD4). Los factores de riesgo identificados para la no adherencia al seguimiento clínico fueron sexo masculino, edad <40 años y estar en "grupo control" del ensayo. Los pacientes jóvenes masculinos pueden beneficiarse de intervenciones, como Atención farmacéutica (entrevistas realizadas para identificar y resolver problemas relacionados con la medicación durante el tratamiento), que facilitan la participación en el cuidado.

TÍTULO	PRIMER AUTOR Y AÑO	LUGAR	POBLACIÓN DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	RESULTADOS
A Commitment Contract to Achieve Virologic Suppression in Poorly Adherent Patients with HIV/AIDS.	Alsan, M. (2017)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH	110	Se subdividió a los pacientes en tres grupos. Las probabilidades de supresión de carga viral fueron más altas en el grupo de elección de incentivos (contrato de compromiso que condicionó el pago de \$ 30 tanto a la visita al proveedor como al cumplimiento de ART) que en el grupo de control pasivo en la visita posterior al incentivo. Las diferencias con respecto al grupo de control pasivo al final del período de incentivo y con respecto al grupo de incentivo de visita al proveedor (recibieron \$ 30 después de asistir a cada visita programada al proveedor) en ambos momentos no fueron estadísticamente significativas.
Mapping Patient-Identified Barriers and Facilitators to Retention in HIV Care and Antiretroviral Therapy Adherence to Andersen's Behavioral Model.	Holtzman, C. (2015)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH	51	Se identificaron ciertos factores predisponentes para la no adherencia: estigma, abuso de sustancias, enfermedades mentales y efectos adversos del TARV. Como factores protectores para adherirse: el conocimiento sobre salud, transporte, familiares de apoyo, amigos y vecinos. A su vez, cabe destacar que hay ciertos factores del sistema que condicionan la adherencia: las horas limitadas dificultan que los pacientes obtengan sus medicamentos y se mantengan adheridos a la terapia. Los pacientes mencionaron que las actividades competitivas de la vida, como el trabajo, la escuela, las responsabilidades de cuidado de niños y ancianos, y los problemas legales dificultaban el cumplimiento de las citas y el cumplimiento de los medicamentos.
Integrated Behavioral Intervention to Improve HIV/AIDS Treatment Adherence and Reduce HIV Transmission.	Kalichman, S. (2011)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico	436	Los resultados indicaron un efecto significativo de la condición de intervención conductual intensiva dirigida a reducir los riesgos de transmisión del VIH. Los participantes de la intervención integrada demostraron una adherencia significativamente mayor durante el período de seguimiento que el grupo de comparación. Los análisis de informes mensuales de carga viral no indicaron diferencias significativas entre las condiciones. Los participantes de la intervención integrada informaron un mayor uso de estrategias de reducción del riesgo de sexo seguro y de adherencia a la medicación. La condición de intervención demostró efectos significativos sobre las relaciones sexuales no protegidas no concordantes y la adherencia a ART.

TÍTULO	PRIMER AUTOR Y AÑO	LUGAR	POBLACIÓN DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	RESULTADOS
New patient-reported outcome measure to assess perceived barriers to antiretroviral therapy adherence: the PEDIA scale.	Cardoso, C. (2019)	Brasil	Adultos con diagnóstico de VIH bajo TARV	507	Se confirmó que la preparación de dificultades con el tratamiento antirretroviral (escala PEDIA) fue capaz de predecir la no adherencia. Los ítems que más resaltaron los pacientes fueron: "Es difícil tomar mis medicamentos contra el VIH en el trabajo", "A veces deo de tomar mis medicamentos para el VIH porque quiero evitar los efectos secundarios" y "Me molesta que tenga que reponer mis medicamentos para el VIH en la farmacia del centro de salud".
HIV/AIDS health services in Manaus, Brazil: patient perception of quality and its influence on adherence to antiretroviral Treatment.	León, C. (2019)	Brasil	Adultos con diagnóstico de VIH que tuvieron al menos una visita previa a los centros de salud	1525	Los pacientes que tenían un mejor acceso a su centro de salud y sus servicios, principalmente en forma de ubicación conveniente, tiempos de viaje y espera más cortos, tendían a calificar la calidad de los servicios mejor y también eran más propensos a adherirse a ART. Se encontraron niveles más altos de satisfacción del paciente y adherencia al TAR entre los pacientes atendidos en unidades de salud descentralizadas que entre los pacientes atendidos en el hospital principal. Los pacientes en unidades descentralizadas tienden a ser diagnosticados e inician TAR más oportunamente que los pacientes en la unidad de salud centralizada.
Implementation of Antiretroviral Therapy Adherence Interventions: A Realist Synthesis of Evidence.	Leeman, J. (2010)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH bajo TARV	Revisión sistemática de 52 informes	Es más probable que los participantes se inscriban en intervenciones que protejan su confidencialidad, que asistan cuando la programación responda a sus necesidades y que asistan y continúen con una intervención cuando desarrollen una relación sólida e individual con el interviniente. Los participantes que tienen experiencia previa limitada con ART tendrán más probabilidades de continuar con una intervención que aquellos que tienen más experiencia. Es probable que las tasas de abandono sean más altas cuando las intervenciones se integran en los sistemas de entrega existentes que cuando se ofrecen como intervenciones independientes. Las intervenciones grupales y telefónicas se clasificaron como el desarrollo de relaciones menos fuertes entre los participantes y los intervinientes. Las relaciones son más fuertes con los contactos individuales en persona. Todas las intervenciones grupales tuvieron tasas de abandono moderadamente altas.

TÍTULO	PRIMER AUTOR Y AÑO	LUGAR	POBLACIÓN DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	RESULTADOS
Pilot testing of an HIV medication adherence intervention in a public clinic in the Deep South.	Konkle-Parker, D. (2012)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH iniciando TARV	56	Hubo pequeñas mejoras no estadísticamente significativas en la mayoría de las medidas de resultados en el grupo de intervención (fueron educados sobre VIH) en comparación con el grupo control, excepto por una disminución significativamente mayor en la carga viral logarítmica para el grupo de intervención en aquellos que completaron el estudio. Todos los individuos que participaron en el estudio, independientemente de la asignación grupal o los contactos de intervención, mejoraron en todas las variables de resultado. Estas diferencias alcanzaron significación estadística.
Model of socio-cultural dimensions involved in adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in public health care centers in Chile	Stuardo, V. (2016)	Chile	Adultos con diagnóstico de VIH con y sin TARV	49	Se mostraron como factores influyentes para la buena adherencia: Trabajo, apoyo social y redes, y como desfavorables el estigma y la discriminación. Los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) tienen una mayor adherencia al tratamiento que los hombres heterosexuales. Las mujeres trans en este estudio mostraron particularmente pobre adherencia al tratamiento. Se ha informado que factores estructurales como la violencia, la transfobia y la exclusión social aumenta el riesgo de infección por VIH y limitan el acceso a la atención preventiva y al apoyo social después del diagnóstico.
Factores de riesgo y adherencia terapéutica en pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en Cotopaxi, Ecuador.	Leiva, L. (2019)	Ecuador	Adultos con diagnóstico de VIH	80	Las causas de no adherencia terapéutica identificadas son: accesibilidad y disponibilidad del tratamiento, lejanía de la farmacia y costo del transporte. El esquema terapéutico predominante en el 95.2% de los pacientes incluye Tenofovir + Efavirenz + Emtricitabina, la causa principal de cambio fue la resistencia.
Financial Incentives for Linkage to Care and Viral Suppression Among HIV-Positive Patients: A Randomized Clinical Trial (HPTN 065).	El-Sadr, W. (2017)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH	9641	Los incentivos financieros no aumentaron el vínculo con la atención. Sin embargo, los incentivos financieros aumentaron significativamente la supresión viral. La proporción general de pacientes con supresión viral fue 3.8% mayor en los sitios de incentivos financieros en comparación con los sitios de atención estándar. Entre los pacientes que no habían sido previamente reprimidos viralmente de manera consistente, la proporción de reprimidos viralmente fue 4.9% mayor en los sitios de incentivos financieros. Además, la continuidad en la atención fue 8.7% mayor en los sitios de incentivos financieros.

TÍTULO	PRIMER AUTOR Y AÑO	LUGAR	POBLACIÓN DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	RESULTADOS
Patient Communication Tools to Enhance ART Adherence Counseling in Low and High Resource Settings.	Finocchario-Kessler, S. (2012)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH	204	Los 204 participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos: 1) Atención estándar que recibió atención médica como de costumbre, 2) Terapia de conducta cognitiva basada en entrevistas motivacionales y 3) Consejería de adherencia. Los participantes de la intervención experimentaron un aumento del 12.4% en el conocimiento de adherencia a ART desde el inicio hasta las 48 semanas, mientras que los participantes de atención estándar evidenciaron una disminución de 1.8%. En general, el 80% de los participantes de la intervención consideraron que el asesoramiento fue muy útil para adherirse a sus medicamentos. Una mayoría (57%) estuvo de acuerdo en que las sesiones de asesoramiento cambiaron su forma de pensar sobre su salud. Más del 80% consideró que este tipo de asesoramiento los ayudaría con otros tipos de problemas de salud.
Adherence to antiretroviral treatment and associated factors in people living with HIV/AIDS in Quindío, Colombia.	Cardona-Duque, D (2017)	Colombia	Adultos con diagnóstico de VIH	70	57.1% de los participantes reportó poca adhesión al tratamiento, 30% presentó síntomas depresivos moderados o graves, 71.4% puntuó niveles mínimos o leves de ansiedad y 77.1% tuvo baja percepción de apoyo social. Se encontró asociación estadística entre depresión, ya se vio que niveles altos triplicaron el riesgo de no adhesión.
Four types of barriers to adherence of antiretroviral therapy are associated with decreased adherence over time.	Genberg, B. (2015)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH bajo TARV y con carga viral detectable	151	La adherencia media general fue del 73%. Los ítems en los problemas con el horario y la subescala de rutina fueron los más frecuentemente reportados, seguidos por medicamentos y preocupaciones de salud, estigma y responsabilidades familiares. Para la subescala de medicamentos y problemas de salud, al menos una de las barreras en esta subescala se informó en casi el 40% de las visitas de estudio. Las barreras de estigma y responsabilidades familiares se informaron con menos frecuencia, en el 17% y el 6% de las visitas, respectivamente. En el 66% de las visitas de estudio, se informó al menos un horario y una barrera de rutina. En cuanto al impacto de las barreras en la adherencia al TARV solo la depresión fue estadísticamente significativa.
The Use of Cell Phone Support for Non-adherent HIV-Infected Youth and Young Adults: An Initial Randomized and Controlled Intervention Trial.	Belzer, M. (2014)	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de VIH con edades entre 15 y 24 años, y un historial de incumplimiento de uno o más componentes de ART	37	La adherencia autoinformada fue significativamente mayor en el grupo de intervención (recibieron llamadas telefónicas, brindaron apoyo para resolver problemas y se remitieron a servicios para abordar las barreras de adherencia) en comparación con el control a las 24 y 48 semanas durante el último mes. A las 48 semanas de estudio, la adherencia y la carga viral mostraron tamaños de efecto medio a grande.

La tabla 2 describe en detalle cada uno de los 26 artículos seleccionados para la revisión, en la misma se describe el título, el primer autor, año y lugar de publicación, población de estudio, tamaño de la muestra y resultados analizados en cada uno de los artículos elegidos.

En relación al año y lugar de publicación se encontró que la mayoría de los artículos corresponden a Estados Unidos y al año 2019.

En cuanto al objetivo se pueden dividir en dos grandes grupos, un primer grupo dirigido a analizar las variables que influyen en la adherencia al tratamiento (n=12) y el otro enfocado en distintas intervenciones posibles de aplicar en pacientes no adherentes (n=14).

Las **variables desfavorables** para la adherencia encontradas fueron:

- Relacionados al paciente: Ansiedad<sup>14,19</sup>, depresión<sup>14,19,20,22</sup>, eventos estresantes<sup>14,21</sup>, estigma<sup>15,18,20</sup>, abuso de sustancias<sup>15,22</sup>, enfermedades mentales<sup>15</sup>, actividades competitivas de la vida (trabajo, escuela, responsabilidades familiares)<sup>15,20,23</sup>, problemas legales<sup>15</sup>, sexo<sup>16,17</sup>, transgenero<sup>18</sup>, menores a 40 años<sup>17</sup>.
- Relacionados con la enfermedad: Tuberculosis concomitante.<sup>23</sup>
- Relacionados con el tratamiento: Efectos secundarios<sup>14,15,23,24</sup>, larga duración del mismo<sup>14</sup>, incomodidad con el régimen de ART<sup>23</sup>, pausas previas en TARV<sup>23</sup>.
- Relacionados con el sistema y equipo médico: Horarios limitados que ofrece el centro asistencial<sup>15</sup>, centralización del acceso a la medicación<sup>25</sup>, baja accesibilidad y disponibilidad del tratamiento<sup>26</sup>, lejanía de la farmacia<sup>26</sup>.
- Factores socioeconómicos: Baja percepción de apoyo social<sup>19</sup>, costo del transporte<sup>26</sup>.

Por otro lado, varios artículos obtuvieron como resultado determinadas **variables favorables** para una buena adherencia terapéutica:

- Relacionados al paciente: hombres que tienen sexo con hombres<sup>16,18</sup>, población con hijos<sup>23</sup> y un buen conocimiento de la enfermedad<sup>15</sup>.
- Factores socioeconómicos: facilidad en el acceso al transporte<sup>15</sup> y en la red de apoyo<sup>15,18</sup>.
- Relacionados al sistema de salud: ubicación conveniente generando facilidad en el acceso<sup>25</sup>, descentralización de los mismos<sup>25</sup>, tiempos de viaje y espera más cortos<sup>25</sup>.

Con respecto a las intervenciones, a grandes rasgos podemos dividir las en 3 tipos: el primero relacionado al incentivo económico<sup>27,28</sup>, el segundo con estrategias de educación a pacientes y proveedores<sup>23,32,33,34,35,36,37,38,39</sup> y el tercero con el uso de llamadas<sup>29</sup> y mensajes de texto<sup>30,31</sup> a los participantes.

Dentro del primer tipo se incluyeron dos artículos, en los mismos la adherencia al TARV fue medida por supresión viral.

En uno de ellos se encontró que la única estrategia que logró generar una supresión viral significativa fue en el grupo en que los pacientes firmaron un contrato donde se comprometieron a cumplir con el tratamiento y las visitas médicas, siendo remunerados por esto<sup>28</sup>. Por otro lado, en el grupo donde solo se remuneró luego de la consulta no mostró un aumento en el porcentaje de supresión viral.<sup>28</sup>

En contraposición, el otro estudio presentó que el incentivo financiero no aumentó el vínculo con la atención, pero sí aumentó significativamente la supresión viral, y la continuidad en la atención.<sup>27</sup>

En cuanto a los artículos enfocados en las intervenciones relacionadas con la educación se mostraron diferentes técnicas que fueron efectivas para mejorar los niveles de adherencia. Las mismas están enfocadas en brindar información, consejería y apoyo directamente a los pacientes y/o estrategias dirigidas a los proveedores de salud.<sup>23,32,33,34,35,36,37,38,39</sup> En rasgos generales, todos demostraron al

menos una estrategia significativa para la mejora en la adherencia.

En el último tipo de intervención se utilizaron mensajes de texto o se realizaron llamadas telefónicas.

Los enfocados en mensajería de texto muestran una discrepancia, pues uno resultó en una mejora en la adherencia cuando únicamente se les envió recordatorios para la toma de la medicación<sup>31</sup>. Mientras que en el otro estudio, la misma intervención no mostró ningún beneficio adicional<sup>30</sup>. Una mejora en el cumplimiento del TARV si se vio cuando los mensajes de celular fueron utilizados para asesoramiento y no como recordatorio<sup>30</sup>. En el grupo donde se realizaron llamadas telefónicas para brindar apoyo para resolver problemas, la adherencia fue significativamente mayor en el grupo de intervención<sup>29</sup>.

## Discusión

Los 26 artículos revisados exploran un amplio abanico de indicadores de adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH e intervenciones posibles de aplicar en pacientes no adherentes.

En relación a los indicadores de adhesión al tratamiento vinculados a las características demográficas, se encontró una contraposición entre 3 artículos en cuanto a la variable sexo: Ortega C.<sup>16</sup> en su metaanálisis plantea que los hombres mantienen un mayor nivel de adherencia que las mujeres. Sin embargo, Alvis O.<sup>14</sup> en un estudio transversal no encontró relación entre adherencia y sexo, por otra parte, Silveira MP.<sup>17</sup> en su ensayo clínico propone que es desfavorable para la adherencia pertenecer al sexo masculino. Hay que considerar que para los trabajos anteriores se han empleado diferentes diseños de estudio y se cuantificó la adherencia en forma variada, por lo que debemos tener en cuenta estas diferencias al analizarlos.

Otros estudios analizaron la variable edad. Silveira MP.<sup>17</sup> plantea que los menores de 40 años adhieren menos al tratamiento, y en contraposición Alvis O.<sup>14</sup> no encontró relación entre adherencia y edad. Sin embargo, este último plantea en su discusión que existen estudios que establecen que a mayor edad hay mayor probabilidad de ser adherente, definiéndose el ser joven como un factor de riesgo para no adherir al tratamiento. Se debe destacar que el resultado obtenido por Silveira M.<sup>17</sup> fue mediante un ensayo clínico, el cual proporciona un mayor nivel de evidencia que el estudio transversal realizado por Alvis O.<sup>14</sup>.

En cuanto al eje psicológico, Mugavero M.<sup>21</sup> en su estudio longitudinal obtuvo que los pacientes con VIH experimentan con frecuencia eventos traumáticos y estresantes, como agresión sexual y física, inestabilidad de la vivienda y grandes dificultades financieras, laborales y legales, tendiendo a disminuir la adherencia. A raíz de esto, planteó el desarrollo de intervenciones para reducir el impacto de eventos estresantes, como enseñar a afrontar situaciones y prevención de los mismos, demostrando mejores resultados en cuanto a la adherencia al tratamiento y disminución de la carga viral.

Gutiérrez I.<sup>22</sup> también abordó aspectos psicológicos, estableciendo que la depresión es común en un cierto porcentaje de estos pacientes, ya que es propiciada por la misma enfermedad y por el impacto que causa el diagnóstico. Una limitante de esta investigación es el no haber empleado un instrumento para detectar síntomas específicos de depresión. El no tener conocimiento de la enfermedad estuvo asociado a tener un comportamiento depresivo y este favorecer las adicciones, formándose un círculo cerrado: comportamiento depresivo-adicciones que puede estar afectando la adherencia al TARV. Según Cardona-Duque D.<sup>19</sup> cuando los síntomas depresivos están ausentes o son leves, la proporción de pacientes adherentes y no adherentes no difiere. Sin embargo, cuando estos síntomas son moderados o severos, hay una diferencia significativa.

Según la literatura revisada por Konkle-Parker DJ.<sup>33</sup> la adherencia general es entre un 70 %- 75% mientras que en su estudio obtuvo una adherencia inicial de 82%. La diferencia de estos valores se

puede explicar ya que los participantes comenzaron recientemente con antirretrovirales encontrándose en un "período de luna de miel" de mayor adherencia. Otra explicación a esto es que aquellos que no estaban preparados o comprometidos a adherirse al tratamiento, abandonaron el estudio.

El estudio realizado por Leeman J.<sup>38</sup> también analizó esta problemática, revisando sistemáticamente qué intervenciones fueron efectivas para el cumplimiento del TARV a lo largo del tiempo. Identificó factores que pueden ayudar a explicar los vínculos fuertes y débiles en el proceso de implementación de intervenciones para la adherencia a ART. Dentro de estas destacamos que las tasas de deserción son más altas cuando las intervenciones se integran en los sistemas existentes porque el personal debe equilibrar el tiempo y los recursos a través de otras prioridades. El autor reconoce así, la importancia de incorporar intervenciones independientes que incluyan personal y recursos dedicados a esto. Por su parte Jones DL.<sup>34</sup> encontró mejoras sostenidas en la adherencia luego de capacitar a los proveedores en técnicas de comunicación, asesoramiento y entrevista, haciendo énfasis en la utilización de estrategias "atractivas y válidas" en lugar de "paternalistas". Una limitación que presentó el estudio fue un pequeño tamaño muestral, es por esto que los autores plantean realizar futuros estudios con un mayor tamaño muestral y así abordar otras variables que podrían influenciar en la adherencia al TARV.

Continuando con esta línea de estudio sobre la implicancia de los sistemas de salud en la adherencia, Leiva. L<sup>26</sup> concluyó que la falta de accesibilidad y disponibilidad del tratamiento, lejanía de la farmacia y costo del transporte son elementos que influyen negativamente en la misma. A sí mismo, el estudio de León C.<sup>25</sup> sostiene que los pacientes que tenían mejor acceso al centro de salud con una ubicación conveniente, tiempo de viaje y espera más cortos, se adhieren más al TARV. Los pacientes que eran atendidos en unidades de salud descentralizadas presentaron mayor adherencia que los atendidos en el hospital principal. Es probable que estos resultados respondan a las diferencias en la ubicación y el volumen de pacientes entre los mismos. La concentración excesiva de pacientes en el hospital probablemente impide que los profesionales de la salud brinden un servicio más dedicado a los pacientes, lo que afecta las percepciones de los pacientes sobre la calidad de la comunicación con el personal de salud. En relación a esta temática, Holtzman C.<sup>15</sup> propone agilizar el proceso de programación de citas, ampliar el tiempo de visita a la clínica y trabajar con farmacias para proporcionar la entrega gratuita a domicilio.

En cuanto al rol de la mensajería, el estudio realizado por Da Costa TM.<sup>31</sup> establece que los SMS recordatorios demostraron un beneficio para que los pacientes permanezcan adherentes, en contraposición a ello el estudio de Kalichman S.<sup>30</sup> no encontró utilidad en su uso. Si bien ambos fueron ensayos controlados aleatorios el primero contaba con un n=21 mientras que el segundo estudio tuvo con una población más representativa (n=600).

## Conclusiones y perspectivas

La revisión realizada sirvió como línea de base para analizar las distintas dimensiones vinculadas en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH que podrían estar influenciando a los indicadores de la cascada de atención del paciente. Se estudiaron también intervenciones en otros países que podrían ser pasibles de aplicar en Uruguay.

Podemos concluir que hay factores del paciente, socioculturales y del equipo y sistema de salud que afectan negativamente la adherencia a la medicación antirretroviral y así los resultados del tratamiento.

El rol del médico juega un papel fundamental en la adherencia. Debido a esto creemos oportuno que desde el inicio de la carrera se brinde mayor educación sobre la enfermedad junto con herramientas para fortalecer la atención del paciente con VIH, fomentando el abordaje integral multidisciplinario del mismo ya que quedó demostrado en este estudio que son diversas las variables que influyen en la adherencia al tratamiento.

Sumado a lo anterior, es necesario invertir en el fortalecimiento de los sistemas comunitarios para lograr una atención descentralizada y basada en la comunidad.

A si mismo, la medicación debe ser de fácil acceso y creemos conveniente se pueda retirar la misma en farmacias hospitalarias, pudiendo constituir un avance para combatir la gran barrera del estigma que rodea a esta enfermedad.

Deben instaurarse estrategias personalizadas para satisfacer las necesidades de cada individuo, prestando mayor atención a poblaciones claves entre ellos migrantes, reclusos, transgénero y todo individuo cuyas necesidades no se ven eficazmente atendidas por los sistemas de servicios habituales.

La utilización de la tecnología puede ser particularmente atractiva en esta época. Como sugerencia se podría crear una aplicación informática que exponga información acerca del VIH/SIDA, registro de valores de paraclínica y realice un seguimiento semanal a las personas usuarias de la misma. Existe una necesidad de estudios a mayor escala que evalúen qué pacientes podrían beneficiarse lo suficiente de los recordatorios.

Para acabar con el SIDA se requerirá un acceso ininterrumpido a un tratamiento de por vida para millones de personas, además de sistemas sanitarios y comunitarios fuertes y flexibles, programas de protección y promoción de los derechos humanos y mecanismos de autofinanciación capaces de costear programas de tratamiento a lo largo de la vida de las personas que viven con el VIH.<sup>3</sup>

## Bibliografía

1. Estudio carga global de enfermedad | Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2010 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/estudio-carga-global-enfermedad>
2. Ministerio de Salud. Uruguay. Objetivos Sanitarios Nacionales 2020. 2016;1–16.
3. ONUSIDA. Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida. [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 22];1–20. Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90\\_90\\_90\\_es.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf)
4. Cabrera S, Pérez D, Meré JJ, Frantchez V, Iglesias C, Cabeza E. Mortalidad por sida en Uruguay: perfil de las personas fallecidas en 2014 TT - HIV-related mortality in Uruguay: profile of people who died of AIDS in 2014 TT. Rev Médica del Uruguay [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 22]. Available from: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902019000300031&lang=pt](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902019000300031&lang=pt)
5. Pautas de Atención a personas con VIH en el primer nivel de atención - Uruguay | Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 22] 35-77. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/pautas-de-atencion-personas-con-vih-en-el-primer-nivel-de-atencion>
6. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. Rev Invest Clin.[Internet]. 2004 [cited 2019 Oct 22]. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-83762004000200005](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000200005)
7. Gatell J, Miro J, Pumarola T, Cahn P. Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1 y 2. En Rozman C, Farreras Medicina interna. vol 2. edición XVIII. España: Elsevier; 2016. p. 2371-2385
8. Boletín Epidemiológico VIH/SIDA | Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/boletin-epidemiologico-vihsida-diciembre-2018>
9. Recomendaciones para tratamiento antirretroviral | Ministerio de Salud Pública, Uruguay. [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 22] 21-42. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/recomendaciones-para-tratamiento-antirretroviral>
10. Pautas VIH para Diagnóstico y Tratamiento antirretroviral | Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 22] 22-30. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/pautas-vih-para-diagnostico-y-tratamiento-antirretroviral-2014>

11. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. 2004 [Internet]. [cited 2019 Oct 22]. 3-24. Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/41182>
12. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm.* 2018. [Internet]. [cited 2019 Oct 22]. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/ars/v59n3/2340-9894-ars-59-03-163.pdf>
13. OPS/OMS. Marco de Monitoreo del Continuo de la Atención al VIH. Anexo al Inf Reun Consult Reg en América Lat y el Caribe sobre Inf. epidemiológica la Infección por el VIH. 2014. [Internet]. [cited 2019 Oct 22] 9-12. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-continuo-atencion-vih.pdf>
14. Alvis O, De Coll L, Chumbimune L, Díaz C, Díaz J, Reyes M. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en adultos infectados con el VIH-sida [Internet]. 2009 [cited 2019 Oct 22]. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832009000400007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832009000400007)
15. Holtzman CW, Shea JA, Glanz K, Jacobs LM, Gross R, Hines J, et al. Mapping patient-identified barriers and facilitators to retention in HIV care and antiretroviral therapy adherence to Andersen's Behavioral Model. *AIDS Care* [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671515>
16. Ortego C, Huedo-Medina TB, Santos P, Rodríguez E, Sevilla L, Warren M, Llorca J. Sex differences in adherence to highly active antiretroviral therapy: A metanalysis, [Internet] 2012 [cited 2019 Oct 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22533692>
17. Silveira MPT, Guttier MC, Moreira LB, Mirzazadeh A, Page K. Predictors of non-adherence to clinical follow-up among patients participating in a randomized trial of Pharmaceutical care intervention in HIV-positive adults in southern Brazil. *AIDS Behav.*[Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 22] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23955660>
18. Stuardo Ávila V, Manriquez Urbina JM, Fajreldin Chuaqui V, Belmar Prieto J, Valenzuela Santibáñez V. Model of socio-cultural dimensions involved in adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in public health care centers in Chile. *AIDS Care* [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27144342>
19. Cardona-Duque DV, Medina-Pérez ÓA, Herrera-Castaño SM, Orozco-Gómez PA. Adherence to antiretroviral treatment and associated factors in people living with HIV/AIDS in quindío, Colombia. *Rev Fac Med.* [Internet]2017 [cited 2019 Oct 22];. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-00112017000300403](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112017000300403)
20. Genberg BL, Lee Y, Rogers WH, Wilson IB. Four types of barriers to adherence of antiretroviral therapy are associated with decreased adherence over time. *AIDS Behav* [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 Oct 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748240>

21. Mugavero MJ, Raper JL, Reif S, Whetten K, Leserman J, Thielman NM, et al. Overload: impact of incident stressful events on antiretroviral medication adherence and virologic failure in a longitudinal, multisite human immunodeficiency virus cohort study. *Psychosom Med* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 Oct 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19875634>
22. Gutiérrez-Gabriel I, Godoy-Guinto J, Lucas-Alvarado H, Pineda-Germán B, Vázquez-Cruz E, Hernández-De la Rosa M, et al. Calidad de vida y variables psicológicas que afectan la adherencia al tratamiento anti-retroviral en pacientes mexicanos con infección por VIH/SIDA. *Rev Chil infectología*. [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 22]. Available from: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182019000300331](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000300331)
23. Leyva-Moral JM, Loayza-Enriquez BK, Palmieri PA, Guevara-Vasquez GM, Elias-Bravo UE, Edwards JE, et al. Adherence to antiretroviral therapy and the associated factors among people living with HIV/AIDS in Northern Peru: a cross-sectional study. *AIDS Res Ther*. [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31462291>
24. Almeida-Brasil CC, Nascimento E do, Silveira MR, Bonolo P de F, Ceccato M das GB. New patient-reported outcome measure to assess perceived barriers to antiretroviral therapy adherence: the PEDIA scale. *Cad Saude Publica*. [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 22]. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2019000604002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2019000604002)
25. Leon C, Koosed T, Philibert B, Raposo C, Benzaken AS. HIV/AIDS health services in Manaus, Brazil: Patient perception of quality and its influence on adherence to antiretroviral treatment. *BMC Health Serv Res*. [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31146738>
26. Vista de Factores de riesgo y adherencia terapéutica en pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en Cotopaxi, Ecuador. [Internet]. [cited 2019 Oct 22]. Available from: <https://medicienciasuta.uta.edu.ec/index.php/MedicienciasUTA/article/view/158/101>
27. El-Sadr WM, Donnell D, Beauchamp G, Hall HI, Torian L V., Zingman B, et al. Financial Incentives for Linkage to Care and Viral Suppression Among HIV-Positive Patients. *JAMA Intern Med*. [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 23] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5604092/>
28. Alsan M, Beshears J, Armstrong WS, Choi JJ, Madrian BC, Nguyen MLT, et al. A commitment contract to achieve virologic suppression in poorly adherent patients with HIV/AIDS. *AIDS* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28514277>
29. Belzer ME, Naar-King S, Olson J, Sarr M, Thornton S, Kahana SY, et al. The use of cell phone support for non-adherent HIV-infected youth and young adults: an initial randomized and controlled intervention trial. *AIDS Behav* [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 23]; Available

- from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24271347>
30. Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C, Eaton LA, Cruess D, Schinazi RF. Randomized Factorial Trial of Phone-Delivered Support Counseling and Daily Text Message Reminders for HIV Treatment Adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2019 Oct 23]; 47–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27105048>
  31. Da Costa TM, Barbosa BJP, E Costa DAG, Sigulem D, De Fátima Marin H, Filho AC, et al. Results of a randomized controlled trial to assess the effects of a mobile SMS-based intervention on treatment adherence in HIV/AIDS-infected Brazilian women and impressions and satisfaction with respect to incoming messages. *Int J Med Inform.* [Internet] 2012. [cited 2019 Oct 23] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22296762>
  32. Gross R, Bellamy SL, Chapman J, Han X, O’Duoar J, Palmer SC, et al. Managed problem solving for antiretroviral therapy adherence: A randomized trial. *JAMA Intern Med.* [Internet]. 2013 [cited 2019 Oct 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358784>
  33. Konkle-Parker DJ, Erlen JA, Dubbert PM, May W. Pilot testing of an HIV medication adherence intervention in a public clinic in the Deep South. *J Am Acad Nurse Pract.* [Internet]. 2012 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22845032>
  34. Jones DL, Sued O, Cecchini D, Bofill L, Cook R, Lucas M, et al. Improving Adherence to Care Among “Hard to Reach” HIV-Infected Patients in Argentina. *AIDS Behav* [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26152608>
  35. Wagner GJ, Lovely P, Schneider S. Pilot controlled trial of the adherence readiness program: an intervention to assess and sustain HIV antiretroviral adherence readiness. *AIDS Behav* [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 Oct 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904145>
  36. Kalichman SC, Cherry C, Kalichman MO, Amaral CM, White D, Pope H, et al. Integrated behavioral intervention to improve HIV/AIDS treatment adherence and reduce HIV transmission. *Am J Public Health* [Internet]. 2011 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233431>
  37. Finocchiaro-Kessler S, Catley D, Thomson D, Bradley-Ewing A, Berkley-Patton J, Goggin K. Patient communication tools to enhance ART adherence counseling in low and high resource settings. *Patient Educ Couns.* [Internet]. 2012 [cited 2019 Oct 25]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3462269/>
  38. Leeman J, Chang YK, Lee EJ, Voils CI, Crandell J, Sandelowski M. Implementation of antiretroviral therapy adherence interventions: a realist synthesis of evidence. *J Adv Nurs* [Internet]. 2010 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707822>

39. Wagner GJ, Linnemayr S, Ghosh-Dastidar B, Currier JS, Hoffman R, Schneider S. Supporting Treatment Adherence Readiness through Training (START) for patients with HIV on antiretroviral therapy: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27009061>