

**ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES PARA
INCREMENTAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN
PACIENTES CON VIH QUE SON ATENDIDOS EN EL SECTOR PÚBLICO EN
MÉXICO**

AMÍLCAR AZAMAR ALONSO

amilcar.azamar@insp.mx

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD CON ÁREA DE CONCENTRACIÓN EN ECONOMÍA DE LA
SALUD. 2010-2012

COMITÉ DE TESIS:

Director: Mtro. Gilberto Sánchez González. Instituto Nacional de Salud Pública. Centro de Investigación en Evaluación y Encuestas.

Asesor: Mtro. Sergio Bautista Arredondo. Instituto Nacional de Salud Pública. Centro de Investigación en Evaluación y Encuestas.

Asesor: Dr. Juan Sierra Madero. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Clínica de VIH.

CUERNAVACA, MORELOS.

RESUMEN: La adherencia al tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) en pacientes con VIH es importante para obtener la mayor efectividad de los medicamentos de este tipo. Se ha observado que niveles de adherencia de más de 90% ayudan a reducir la progresión de la enfermedad y con esto la probabilidad de morir en los primeros años de la misma. En México, existe cobertura universal de medicamentos antirretrovirales, sin embargo, los niveles de adherencia son en promedio menores al 90% requerido. En diversos estudios existe evidencia de que las principales causas de no-adherencia al tratamiento se relacionan con el olvido en la toma de los medicamentos, así como en la falta de apoyo y de consejería al paciente por parte del personal que lo atiende. En este estudio se modelaron dos intervenciones enfocadas a recordar al paciente la toma de sus medicamentos (Short Messages Service (SMS) y pastillero con recordatorio), a través de un modelo matemático de la historia natural de la enfermedad (VIH) y un modelo Markov de atención. Los resultados indican que los SMS de recordatorio tienen una razón de costo-efectividad de 205 dólares y el pastillero con alarma de 637 dólares por año de vida ganado, por lo que las dos intervenciones son costo-efectivas de acuerdo con los criterios de la OMS.

Palabras clave: Adherencia, TARAA, Intervenciones, Costo-Efectividad.

ÍNDICE DE CONTENIDO

I. Introducción.....	4
II. Antecedentes	5
III. Marco Teórico	6
IV. Justificación	12
V. Pregunta de Investigación.....	16
VI. Objetivos	16
VII. Material y Métodos.....	17
VIII. Resultados	31
IX. Discusión	42
X. Conclusión	43
XI. Aportaciones.....	45
XII. Limitaciones	46
XIII. Consideraciones éticas	47
XIV. Referencias Bibliográficas	48
XV. Anexos.....	55

INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento como enfermedad en humanos hace más de 30 años, la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) se convirtió en una pandemia. Esta enfermedad tiene como consecuencia el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) que sin tratamiento se asocia con una alta mortalidad. El VIH/SIDA es un problema a nivel mundial, actualmente existen cerca de 35 millones de personas infectadas y cada día adquieren la infección alrededor de 7 mil personas más. Se calcula que mueren al año cerca de 2 millones de personas por la enfermedad⁴⁰.

En varios países como es el caso de México, el VIH/SIDA ha pasado de enfermedad letal a crónica gracias al Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TARAA)⁴³. Los medicamentos antirretrovirales en sus diferentes líneas terapéuticas (primera, segunda y tercera) son altamente eficaces y permiten que las personas infectadas puedan aumentar su esperanza de vida, alcanzando incluso la de la población general⁹. A pesar de la alta eficacia demostrada del TARAA, una limitación importante para su éxito a nivel poblacional son los altos niveles de adherencia requeridos. La no-adherencia al tratamiento (<90%) se asocia con falla virológica, mayor progresión de la enfermedad, alta mortalidad y desarrollo de resistencia a los fármacos¹².

En México, el VIH/SIDA es un problema de salud pública. Existen alrededor de 220,000 personas viviendo con la enfermedad por lo que el país ocupa el segundo lugar en América Latina sólo después de Brasil, aproximadamente 65 mil personas están en tratamiento antirretroviral⁴⁰ y un número no conocido de personas que viven con VIH aún no han iniciado tratamiento por diversas razones como tener un nivel de CD4 ≥ 350 cel/ml, no haber sido diagnosticadas o simplemente por estar fuera del sistema de atención.

De acuerdo con reportes del Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA⁴⁰ (CENSIDA) los pacientes diagnosticados que han llegado al sistema

de salud y que necesitan el tratamiento tienen acceso a él, es decir, en México existe cobertura universal de medicamentos antirretrovirales⁴⁰.

Sin embargo, el simple acceso al tratamiento no implica que los pacientes se adhieran en un 100% a éste. Se ha observado que a pesar de tener acceso universal, no todos los pacientes toman los medicamentos en forma adecuada⁸⁵, por lo que no cumplen con el nivel de adherencia ($\geq 90\%$) para lograr la mayor eficacia y durabilidad del tratamiento.

Con base en lo anterior, esta investigación pretende analizar intervenciones para incrementar la adherencia al TARAA en pacientes que viven con VIH en nuestro país para determinar si son costo-efectivas para su implementación.

El trabajo se estructura de la siguiente forma. En primer lugar, se presentan los antecedentes, posteriormente el marco teórico, la justificación, así como la pregunta de investigación y los objetivos, los materiales y métodos utilizados, los resultados del análisis, la discusión de los mismos, las conclusiones, para terminar con las aportaciones y limitaciones del estudio y las consideraciones éticas pertinentes.

ANTECEDENTES

Estudios realizados en nuestro país muestran que el porcentaje de pacientes adherentes es del 50%⁸⁵. Investigaciones en otros países muestran una amplia diversidad, por ejemplo, en Estados Unidos se encontraron valores desde 23% hasta 65% de pacientes adherentes^{51 55 57 96 104 105}, en Italia 25%²⁷, en Francia 29%²⁴ y 72%⁹⁰, en Brasil 57%⁸⁵ y 63%¹⁹, mientras que en Sudáfrica 93%²⁸.

Si bien no existe evidencia concluyente sobre la principal causa por la cual los pacientes no son adherentes al tratamiento antirretroviral, en estudios en otros países, se encontraron razones de falta de adherencia como olvido en la toma del medicamento, falta de apoyo social, realizar actividades que no permitieron o

intervinieron en la toma del medicamento, como, encontrarse en el trabajo, o bien, que el antirretroviral le provocara algún efecto adverso^{3 45 97 104}, factores psicológicos y de salud mental como ansiedad, depresión, soledad, entre muchos otros. Sin embargo, gran parte de ellos coinciden en que el olvido en la toma de los medicamentos es la principal razón de no-adherencia al tratamiento^{74 110}. Asimismo, se ha observado que los factores socioeconómicos no influyen directamente en contextos de acceso universal al TARA^{90 91 108}.

Partiendo de lo anterior, se han diseñado diferentes estrategias e intervenciones para incrementar los niveles de adherencia al tratamiento en pacientes con VIH en diferentes países. Por ejemplo, se han propuesto intervenciones enfocadas en recordatorios para los pacientes utilizando métodos como mensajes prepagados a los teléfonos celulares de los mismos, llamadas pregrabadas a casa o bien al teléfono celular, pastilleros con alarma de recordatorio^{18 23 42 51 55 57 70 85 90 104 110}. Algunas otras para integrar a los pacientes a grupos de apoyo en donde reciben consejería sobre los medicamentos y el tratamiento o bien sólo para compartir experiencias entre personas que de igual forma que ellos viven con VIH, las cuales han tenido como resultado, de manera general, un incremento en la adherencia al tratamiento⁹¹.

Sin embargo, en nuestro país, no se sabe si una estrategia que permita enfocarse en una población más allá de una clínica o centro específico podría ser costo-efectiva para su implementación.

MARCO TEÓRICO

Esta investigación tiene como fundamento teórico la evaluación económica de intervenciones en salud a través de un análisis de costo-efectividad.

La evaluación económica es una técnica cuantitativa que permite evaluar intervenciones en salud. Su principal objetivo es promover el uso eficiente de los recursos cuando estos son escasos. Las estimaciones de costos y efectividad que

poseen las distintas intervenciones pueden provenir de los ensayos clínicos controlados, los estudios cuasi-experimentales, los estudios observacionales y de estudios transversales³⁸.

Se enfocan en las mediciones de efectividad y no de eficacia, ya que lo relevante es la magnitud del efecto de una determinada intervención al ser implementada en condiciones reales. Una alternativa o complemento válido a los estudios clínicos es el uso de modelos matemáticos. Éstos permiten generar predicciones empíricamente comprobables sobre determinados resultados clínicos basados en una estructura teórica que habitualmente se construye con datos que provienen de distintas fuentes. Los modelos más usados en evaluaciones económicas son los árboles de decisión, los modelos de Markov, simulación de eventos discretos y los modelos dinámicos.

Árbol de decisión

Es un diagrama que muestra todos los eventos clínicos para cada opción contemplada donde se identifican los nodos de decisión y los efectos en salud. Se incluyen no sólo los aspectos clínicos sino también los costos de cada decisión, las probabilidades de cada evento y el resultado en términos de salud. La principal desventaja de los árboles de decisión es que no se puede modelar explícitamente el tiempo como variable, todo ocurre simultáneamente. Además, no son adecuados para modelar enfermedades en las que la duración no es corta⁴⁴.

Modelos Markov

Son estructuras analíticas que representan una enfermedad en un conjunto de posibles estados de salud mutuamente excluyentes y colectivamente exhaustivos relacionados entre sí por probabilidades de transición y a través de los cuales una persona o una cohorte puede transitar en un número definido de ciclos de igual valor⁷².

El parámetro clave en los modelos de Markov son las probabilidades de transición. En general, estos datos se toman de la literatura clínica sobre la historia natural de la enfermedad para simular un escenario basal. Posteriormente se utiliza evidencia de alguna intervención realizada y se estiman nuevamente las probabilidades de transición ya modificadas. Así, cada estado tiene asociados costos y beneficios en términos de salud.

La principal limitación de los modelos de Markov, en general, es que no tienen memoria, por ejemplo, la probabilidad de morir dado que una persona está enferma no depende de cuánto tiempo lleva enferma. El modelo se puede mejorar ajustando las probabilidades de transición de acuerdo con diferentes variables sociodemográficas (edad, sexo, etc.), sin embargo, esto lo vuelve más complejo.

Simulación de eventos discretos

Este método utiliza probabilidades de transición, pero hace las simulaciones a nivel individual. Cada persona se somete a las diferentes probabilidades de transición hasta llegar a un estado final. El proceso se repite y se va registrando la distribución de personas por estados. La simulación de eventos discretos ofrece más flexibilidad estructural para acomodar características de las personas (edad, sexo, etc.) y para hacer variar las probabilidades futuras de transición según su historia previa. La limitación es similar a la de los modelos Markov⁷².

Modelos dinámicos

A diferencia de los modelos antes descritos, en los modelos dinámicos se incluye al tiempo como una variable por lo que los diferentes parámetros pueden cambiar continuamente describiendo trayectorias temporales. Dentro de éstos existen modelos determinísticos y estocásticos. En el primer caso se asignan valores puntuales a cada parámetro, no es común encontrar este tipo de modelos. En el segundo, los valores siguen una distribución de probabilidad por lo que los parámetros pueden cambiar a lo largo del tiempo y generalmente se modelan a través de ecuaciones diferenciales.

Nivel de análisis de los modelos.

En ambos tipos de modelos (árboles de decisión y modelos Markov) es posible realizar el análisis tanto desde un nivel colectivo como individual. En el primer caso, los individuos que ingresan al modelo constituyen promedios poblacionales, mientras que en el segundo, cada individuo tiene una probabilidad de poseer una característica que modifique las probabilidades de transición entre un estado y otro. Se pueden realizar análisis colectivos a través de una cohorte e individuales a través de simulaciones Montecarlo⁷².

Estrategia de cohorte

Se simula una cohorte al modelo que se distribuye en cada estado de acuerdo con las probabilidades de transición que se hayan definido. Se asume que la cohorte se comporta como el promedio en cuanto a sus características.

Simulaciones Montecarlo

Es una estrategia no determinística de análisis, en la que cada individuo de la cohorte pasa por el modelo, hasta que muere. Si se hace pasar por el modelo de manera aleatoria un número suficiente de individuos, se obtendrá una muestra del tamaño de la cohorte con medidas de tendencia central y dispersión para costos y utilidades. Si el número de individuos es suficientemente grande, los resultados deberían acercarse a los de la evaluación por cohorte. Se considera que la principal ventaja de la simulación de Montecarlo, es que permite capturar la historia clínica sin expandir el modelo de Markov ya que cada individuo tiene una probabilidad de transición diferente y esto permite la variabilidad entre cada uno⁷².

Una vez elegido el modelo a utilizar para realizar la evaluación económica, el análisis se puede llevar a cabo mediante diferentes tipos de estudio como minimización de costos, costo-efectividad, costo-utilidad y costo-beneficio, dependiendo de la medida de efectividad que estemos buscando, no obstante, todas deben comparar dos o más alternativas de intervención en términos de sus costos y efectividad. Los beneficios y costos a considerar en dicha comparación

dependerán de la perspectiva de análisis que se considere. Las perspectivas que se reportan con mayor frecuencia en la literatura son la social, del sistema de salud o del paciente¹¹⁷.

En los análisis de costo-efectividad (ACE) los beneficios de las estrategias a evaluar no son equivalentes y son medidos en unidades naturales de morbilidad, mortalidad o calidad de vida. Dentro de las unidades más frecuentemente utilizadas están las muertes evitadas, los años de vida ganados. Los costos, por su parte, son en términos monetarios⁵³.

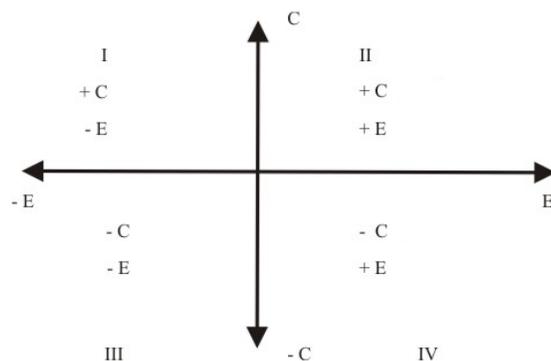
Plano de costo-efectividad

Los resultados de una evaluación económica pueden representarse gráficamente a través del plano de costo-efectividad, el cual expresa en el eje X el efecto en salud (E) y en el eje Y el costo asociado (C).

Si se considera que la condición inicial está en el origen, al modelar una nueva intervención se pueden generar las siguientes situaciones distribuidas en los cuatro cuadrantes; I) que sea más costosa y menos efectiva (+C, -E); II) más costosa, pero también más efectiva (+C, +E); III) menos costos y menos efectiva (-C, -E); IV) menos costosa y más efectiva (-C, +E).

Los cuadrantes I y IV se consideran dominantes, ya que es sencillo decidir si hay o no mejores opciones a elegir, mientras que II y III tienen cierto grado de incertidumbre para tomar una decisión y generalmente se basan en la disponibilidad a pagar del sistema de salud.

Figura I. Plano de Costo-efectividad⁵³



Cuadrante I. Intervenciones más costosas y menos efectivas. II: Intervenciones más costosas y más efectivas. III. Intervenciones menos costosas y menos efectivas. IV. Intervenciones menos costosas y más efectivas. Todas las intervenciones deben ser comparadas respecto al origen.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

En la evaluación económica, generalmente se lleva a cabo un análisis de sensibilidad de aquellos parámetros en los cuales existe incertidumbre en los datos. Este es un proceso en el cual se cambian valores de los parámetros claves dentro de un rango específico y se realiza el análisis para evaluar la solidez de los resultados. Se pueden llevar al cabo varios tipos de análisis de sensibilidad.

Simple y multivariante

El primero consiste en variar dentro de un rango específico de valores uno sólo de los parámetros a la vez para ver como impacta en los resultados previamente obtenidos. En el segundo se varía simultáneamente más de un parámetro a la vez, con el fin de encontrar cual es la mejor combinación de valores⁴⁴.

Análisis de umbral y extremo

El análisis de umbral considera los valores o puntos de corte a partir de los cuales los resultados cambian sustancialmente, mientras que el análisis extremo busca valores muy altos o bajos y combinaciones de éstos, por ejemplo, costos elevados y efectividad baja o viceversa y ver como varían los diferentes escenarios⁴⁴.

Análisis de sensibilidad probabilístico

Asigna rangos y distribuciones a las variables que presentan incertidumbre y mediante modelación asigna de forma aleatoria valores probables a las variables, con el fin de determinar el grado de confianza⁴⁴.

PREFERENCIAS INTERTEMPORALES

Para incorporar la preferencia temporal, las evaluaciones económicas utilizan el método de descuento de los costos que aparecerán en el futuro a sus valores actuales equivalentes. Consiste en multiplicar los costos que se producirán en años futuros por un factor de ponderación (tasa de descuento). De este modo se puede comparar los costos entre programas alternativos aunque se produzcan en distintos momentos de tiempo. No existe un valor establecido para la tasa de descuento, en general se utiliza un descuento del 3 o 5%⁷².

JUSTIFICACIÓN

La adherencia al tratamiento antirretroviral es fundamental en pacientes con VIH. Estudios realizados en distintos países han mostrado que los pacientes que se adhieren al tratamiento en un porcentaje mayor al 90% aumentan la efectividad del tratamiento^{83 90} y por lo tanto su esperanza de vida. Por ejemplo, se encontró en un seguimiento de año y medio a 857 pacientes con VIH en Uganda que se adhirieron al tratamiento, una probabilidad de morir 50% menor a aquellos pacientes que no lo hicieron a un nivel mayor al 90%¹.

De esta forma, la efectividad que tiene el tratamiento se ve reflejada en la disminución de los niveles de carga viral por VIH, así como en el aumento en los niveles de CD4 que generalmente se utilizan para medir la progresión de la enfermedad en un paciente.

En este sentido se han diseñado intervenciones para incrementar la adherencia en diferentes contextos con base en las principales razones por las cuales los pacientes no se adhieren al tratamiento. Por ejemplo, de recordatorio a través de

pastilleros con alarma, mensajes y llamadas al teléfono celular del paciente, de consejería telefónica o presencial entre otras. A continuación presentamos una breve descripción de ejemplos de intervenciones.

Recordatorio

Mannheimer et. al.⁶⁸ (n= 928) implementaron una intervención en la que dieron un mini aparato con alarma a cada paciente para recordarle la toma de sus medicamentos. A los 30 meses se encontró que los individuos con intervención tenían 42% mayor probabilidad de ser adherentes que los de sin intervención.

Lester et. al.⁶¹ (n=538) enviaron un SMS semanal. A los 12 meses se redujo la probabilidad de ser no-adherente (<90%) en 19%.

Collier et. al.³⁵ (n= 282) diseñaron una intervención de 16 llamadas al celular del paciente durante 96 semanas que tuvo como efecto una disminución en la probabilidad (0.53) de ser no-adherente en ese periodo.

Simoni et. al.¹⁰² (n=224) aplicaron una intervención de 3 SMS diarios durante 3 meses. Los mensajes eran de recordatorio, además de motivacionales y de chistes. El incremento en los niveles de adherencia fue de 11 puntos porcentuales (de 64% a 75%).

Mbuagbaw et. al.⁷² (n=198) implementaron un SMS semanal enviado en un día aleatorio de la semana que además de servir de recordatorio tenía un enfoque motivacional (p.ej. “Usted es importante para su familia, recuerde tomar sus medicamentos”). El incremento en la adherencia fue de 20 puntos porcentuales (de 60% a 80%) a los 6 meses.

Rodrigues et. al.⁹⁶ (n=150) obsequiaron un teléfono celular a los pacientes para que pudieran recibir un SMS de recordatorio semanal. A los 6 meses el

incremento fue de 6 puntos porcentuales al pasar de 85% a 91% en los niveles de adherencia.

Safren et. al.⁹⁸ (n= 82) enviaron un mensaje vía internet al celular del paciente a través de un sitio web llamado *medimom.com*, a las 12 semanas de evaluación el nivel promedio de adherencia se incrementó en 9 puntos porcentuales (de 55% a 64%).

Dunbar et. al.³⁹ (n=25) diseñaron una intervención que consistió en enviar de 3 a 8 mensajes diarios personalizados a cada paciente para incrementar su adherencia al TARA. Los temas que se incluyeron en los mensajes fueron régimen del paciente, posibles efectos adversos, noticias del día, entre otros. 79% reportó haber mejorado su adherencia debido a la intervención a los 3 meses.

Dispositivos y/o Pastilleros con alarma de recordatorio

El equipo de partners healthcare⁸⁴ de la Harvard Medical School (n=139) llevaron a cabo una intervención del dispositivo de *vitality glow caps* en la cual la adherencia al tratamiento se incrementó en 27 puntos porcentuales en 6 meses.

Andrade et. al.⁴ (n=64) implementaron un dispositivo de recordatorio por medio de voz pregrabada (tipo pastillero) con el cual el nivel de adherencia incrementó en 20 puntos porcentuales de 57% a 77% en 24 semanas.

Dieckhaus et. al.³⁷ (n=249) compararon una intervención con dispositivo electrónico de recordatorio la cual incrementó en 8 puntos porcentuales los niveles de adherencia (de 89% a 97%) en un periodo de 35 meses.

Levin et. al.⁶² (n=50) diseñaron una intervención con pastilleros en la cual no obtuvieron cambios en los niveles de adherencia en un periodo de 9 meses entre pacientes con y sin intervención.

Apoyo de pares-Consejería-apoyo psicológico

Carmona et. al.²¹ (n= 3004) diseñaron sesiones de consejería personalizadas para cada paciente con no-adherencia severa (<70%) impartidas por un psicólogo, enfermera o trabajador social previamente capacitado. A los 12 meses con la intervención, el 76% había logrado llegar a 90%, mientras que sin intervención sólo el 56% alcanzó ese nivel. Durante el seguimiento se perdió gran parte de la muestra inicial, por lo que a los 12 meses únicamente existió información de 127 pacientes.

Mugusi et. al.⁷⁴ (n=621) implementaron sesiones de consejería sobre adherencia en las cuales cada paciente tenía que asistir con un acompañante que le pudiera recordar la importancia de los medicamentos. En este estudio no hubo incremento en los niveles de adherencia a los 12 meses, sin embargo el nivel inicial fue >90%.

Chung et. al.³² (n= 400) dieron consejería sobre adherencia a los pacientes en tres sesiones durante los primeros meses de inicio del TARV. A los 18 meses se encontró que los participantes tuvieron una probabilidad 29% menor de ser no-adherentes que los que no participaron.

Pradier et. al.⁸⁹ (n= 244) llevaron a cabo tres sesiones de consejería individualizadas cada 2 meses durante 6 meses con el objetivo de aplicar psicología motivacional. Al final de la intervención los niveles promedio de adherencia se incrementaron en 17 puntos porcentuales (de 58% a 75%).

En el estudio de Simoni et. al.¹⁰² (n=224) también se llevó a cabo una intervención de un “amigo acompañante” o “de pares” que consistió en asignar a cada paciente no-adherente, la compañía y supervisión de un paciente adherente que cumpliera con ciertos criterios. Durante 3 meses los pares se reunían con sus asignados una hora cada quince días para darles motivación y apoyo psicológico. A los 3 meses los pacientes de la intervención tuvieron 2 veces más posibilidad de ser adherentes que los que no participaron en ésta.

Reynolds et. al.⁸⁷ (n= 109) proporcionaron apoyo telefónico a los pacientes en cualquier asunto relacionado con su tratamiento durante 16 semanas. Al final de la intervención el incremento en los niveles de adherencia fue de 3 puntos porcentuales al pasar de 96% a 99%.

Si bien dichas intervenciones fueron efectivas en incrementar la adherencia se llevaron a cabo en otros países, por esta razón la investigación que se realizó analizó estrategias en el contexto mexicano para determinar su efectividad y sus costos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Con base en el modelaje matemático antes descrito, queremos identificar cuál de las dos intervenciones de recordatorio propuestas (SMS y pastillero con alarma de recordatorio) para incrementar la adherencia al TARAA en pacientes con VIH en nuestro país tiene una razón de costo-efectividad incremental menor.

OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivo general analizar si las dos intervenciones propuestas para incrementar la adherencia en pacientes con VIH/SIDA en tratamiento son costo-efectivas para implementarse en nuestro país.

Para lo anterior se desarrollaron cuatro objetivos específicos que consisten en 1) identificar la(s) principal(es) causa de no-adherencia al tratamiento en nuestro país, 2) revisar intervenciones para incrementar la adherencia que han sido efectivas en diferentes contextos y, 3) modelar la efectividad (en años de vida ganados) y los costos de las intervenciones propuestas para México de acuerdo con las principales causas de no-adherencia en nuestro país. 4) realizar un análisis de costo-efectividad incremental para responder a la pregunta de investigación.

MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología se divide en cuatro apartados. En primer lugar se define lo que se consideró como adherencia al TARAA, así como sus diferentes medidas. En segundo lugar, se explica el tipo de estudio que se realizó y todo lo relacionado con los datos basales para el análisis que se llevó a cabo, posteriormente se presenta el modelo de historia natural de la enfermedad del VIH⁹ y se exponen las modificaciones y aportaciones que se realizaron al modelo Markov de atención de VIH en el cual se basó el estudio.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

Es importante definir a qué nos referimos con adherencia. Existen varias definiciones que pueden dar lugar a diferentes resultados en el análisis de acuerdo a como lo especifiquemos.

La definición más general sobre adherencia consiste en englobar todo lo relacionado al cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Seguir las recomendaciones e indicaciones del personal de salud, tomarse sus medicamentos en forma y tiempo adecuados etc. Para los propósitos de nuestro estudio y con base en la información con la que contamos, definimos adherencia como el número de días que no tomó sus medicamentos en un periodo de un mes. Diversos estudios consideran esta definición como adecuada dado que tomar el medicamento es la parte más relevante del tratamiento^{47 110}.

MEDIDAS DE ADHERENCIA

La adherencia puede ser medida utilizando datos autorreportados por los pacientes, a través de responder simples preguntas de la toma de medicamentos, con métodos como la escala visual análoga, por medio de un control en la farmacia de la clínica del paciente que lleve un conteo del resurtimiento de sus pastillas (refill), con dispositivos electrónicos que miden la apertura de éste cada vez que el paciente así lo hace para tomarse sus medicamentos, mejor conocido como Medication Event Monitoring System (MEMS), toma de muestras de sangre

para ver la concentración del medicamento, revisión de expediente clínico, entre algunas otras^{47 103 108 110}. En este estudio consideramos los datos autorreportados a partir de la encuesta que estamos utilizando¹⁰.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

El diseño del estudio es una evaluación económica a través de un análisis de costo-efectividad que se analiza desde la perspectiva del sistema de salud.

COSTO-EFECTIVIDAD

Como se mencionó anteriormente, este tipo de análisis combina información sobre costos y efectividad de una o varias intervenciones con el fin de determinar su valor relativo para tomar una decisión en el uso de los recursos. La razón de costo-efectividad (RCE) es la diferencia en el costo promedio entre la intervención y el escenario sin intervención dividida entre la diferencia de las efectividades. Una intervención es considerada costo-efectiva, de acuerdo con criterios establecidos por la OMS, si ésta tiene una RCE menor a tres PIB per cápita del país que se esté analizando, en este caso para México el límite es de 46 mil dólares por año de vida ganado^a.

FUENTE DE DATOS E INFORMACIÓN BASAL

Se analizaron datos secundarios obtenidos de la encuesta realizada dentro del proyecto “Tratamiento para personas viviendo con VIH y SIDA y prevención de casos secundarios: una evaluación de la respuesta del sector salud mexicano” el cual fue coordinado por investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública de México (INSP) conjuntamente con el Consorcio de Investigación en Sida y Tuberculosis (CISIDAT). Dicha encuesta se divide en cinco cuestionarios en donde se obtuvo información de pacientes, médicos y enfermeras tratantes, expedientes clínicos y datos sobre los centros de atención.

^a Cálculo del Banco Mundial 2011. PIB per cápita 15270 dólares

Para este análisis se utilizaron los datos recolectados a través de la entrevista a pacientes la cual es un instrumento validado para su uso en México. Cuenta con 2678 individuos encuestados con VIH/SIDA de entre 18 y 64 años que respondieron a diferentes preguntas sobre indicadores sociodemográficos, así como temas relacionados con la prevención y atención de VIH/SIDA, entre las que destacan cuestiones sobre adherencia al tratamiento antirretroviral, apoyo social, calidad de vida, creencias y percepciones de los medicamentos, ánimo, motivación y estigma. La recolección de datos se realizó en 50 centros/clínicas del sector público. La probabilidad de selección de cada uno de estos centros estuvo en función de la cantidad de pacientes con VIH/SIDA que atienden actualmente, es decir, de probabilidad de selección proporcional al tamaño. Los datos fueron recolectados entre agosto de 2007 y noviembre de 2009. Se considera representativa a nivel nacional.

Esta encuesta considera preguntas específicas que permiten estimar el nivel de adherencia al TARAA por parte de los pacientes, por ejemplo, se les pregunta: “Durante el último mes ¿cuantos días no ha tomado todas sus dosis?” “Durante los últimos cuatro días, ¿cuantos días no ha tomado todas sus dosis?” para este análisis se consideró la pregunta del último mes porque permite realizar la estimación con mayor precisión. Dado que el nivel de adherencia se presenta como días que no se tomó el tratamiento en un mes, tiene un rango de 0 a 30, por lo que se hizo la transformación para coincidir con la literatura a un rango de 0 a 100; para lo anterior se tomó cada día como 3.3% del nivel de adherencia, dando como resultado que si un paciente no se tomó el medicamento 3 días su nivel de adherencia fue de 90%.

Asimismo, como el nivel requerido para maximizar la efectividad del TARAA se considera como igual o mayor a 90%, se dividió a los pacientes entre adherentes y no-adherentes al tratamiento utilizando este criterio como punto de corte.

Sin embargo, dado que los datos provienen de una encuesta y fueron autorreportados por los pacientes, diversos estudios consideran que por autorreporte los pacientes tienden a contestar niveles mayores a los que realmente son^{18 23 42 51 55 57 70 85 90 104 110}. Este sesgo se ha analizado previamente en la literatura con base en estudios que observan una misma población y estiman sus niveles de adherencia con diferentes medidas. Se ha encontrado que suelen sobrerreportar los niveles hasta en 35 puntos porcentuales^{7 13 64}. Tomando en cuenta lo anterior, se decidió ajustar los niveles de adherencia reportados por los pacientes en la encuesta para minimizar el sesgo que pudieran tener nuestros datos.

AJUSTE DE NIVELES DE ADHERENCIA

El nivel promedio de adherencia reportado fue considerablemente elevado al compararlos con estudios previos en diversos países.^{97 105 110}, por lo que se consideró apropiado minimizar el posible sesgo en los datos. Para esto, nos basamos en los artículos antes citados en los cuales se observó la diferencia en los niveles de adherencia en un mismo paciente dependiendo de la medida que se utilizara, principalmente se tomaron en cuenta autorreporte, refill en farmacia y MEMS. Posteriormente se revisó la diferencia que existió entre autorreporte y MEMS ya que esta última es la medida que se considera más confiable. Se encontró que la diferencia va de 0 hasta 35 puntos porcentuales, por lo que para el proceso de ajuste se consideró todo el intervalo. Se generaron números aleatorios de 0 a 35 para que cada paciente de la encuesta tuviera la misma probabilidad de tener cualquier valor de sobrerreporte incluyendo el cero, ya que puede ser que algunos pacientes no hayan sobrerreportado y así mantener la aleatoriedad en el proceso; al nivel inicial de cada paciente se le restó un número aleatorio dentro de este intervalo.

El resultado se consideró como el nivel de adherencia ajustado por sobrerreporte. La diferencia de considerar ambos datos resultó en que en un primer momento el nivel de adherencia promedio de los pacientes fue de 96% valor muy elevado

comparado con la literatura sobre el tema, mientras que ajustado por sobrerreporte fue de 79.8% que es similar a lo encontrado en estudios en diferentes países^{18 23 42 51 55 57 70 85 90 104 110}.

Tabla 1. Adherencia en países seleccionados

Niveles de adherencia y pacientes adherentes en diferentes países					
País	Nivel de adherencia**	Adherentes (%)	Punto de corte	Medición	Referencia
México	79	26	90	último mes	*
	53	26	80	cuatro semanas	105
EU	80	30	95	treinta días	55
	56	33	95	última semana	57
	87	43	n.d	tres días	96
Italia	57	25	90	última semana	27
Francia	n.d	29	n.d	doce meses	24
Brasil	n.d	63	95	tres días	19
	n.d	57	95	dos días	85
Sudáfrica	n.d	93	100	doce meses	28

* Estudio

** de 0 a 100

La tabla 1 muestra que el nivel de adherencia y el porcentaje de pacientes adherentes en diferentes países pueden variar mucho, en la tabla anterior sólo se consideran estudios en los que el acceso al tratamiento es universal. Observamos que Estados Unidos, Italia, Francia, Brasil tienen un porcentaje de pacientes adherentes bajo comparado con otros países. No obstante, el estudio que presentamos para Sudáfrica muestra valores altos de pacientes adherentes, sin embargo, es necesario señalar que en esa investigación el tamaño muestral fue de 24 personas con un seguimiento personal a cada uno.

Por otro lado, se utilizaron variables adicionales que se consideraron importantes para el análisis, por ejemplo, características sociodemográficas (sexo, edad, estado civil, nivel de escolaridad, condición laboral), historia del diagnóstico (año en que le informaron que era VIH+, orientación sexual), uso de alcohol y drogas, adherencia a los medicamentos ARV (razón de dejar de tomar medicamentos, desabasto en farmacia), atención médica (tipo de aseguramiento, apoyo psicológico), estado de ánimo (soledad, tristeza, dificultad para hacer actividades), creencias y percepciones sobre ARV (importancia de ARV). Éstas permitieron analizar cuál es la principal razón por la cual los pacientes no toman su

tratamiento. Algunas variables se reconstruyeron para los fines del análisis, tal es el caso de las razones que los pacientes reportaron por las cuales se dejaron de tomar el medicamento. Las posibles respuestas en la encuesta correspondían a 18 razones diferentes, sin embargo algunas de ellas eran similares por lo que se dividieron en cuatro diferentes grupos que capturaron cada una: omisión, tipo de régimen, efectos adversos y otros. El análisis de los datos basales que se utilizaron para alimentar el modelo Markov se realizaron con el paquete estadístico STATA 12.

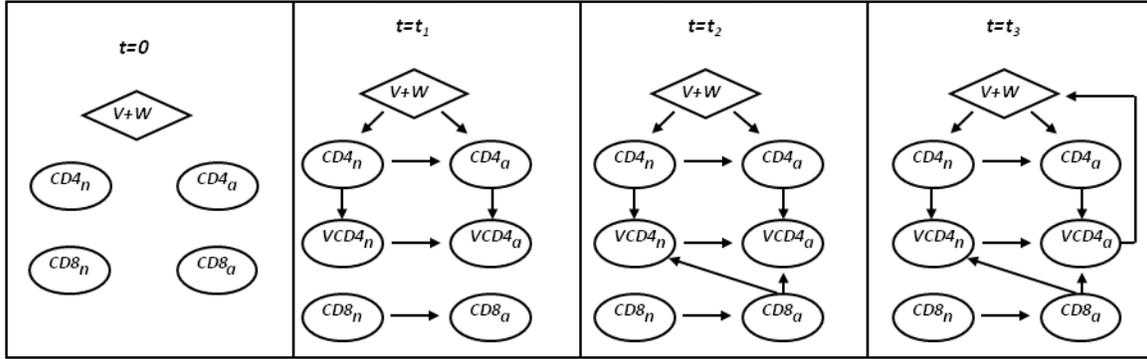
MODELO DE HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD (VIH)⁹

Es un modelo matemático de ecuaciones diferenciales de primer orden que permite conocer detalladamente a través de cuatro variables principales que son la carga viral, el número de células T linfocitarias CD4⁺ y CD8⁺ y el tiempo, el comportamiento del VIH en las personas infectadas sin TARV. Junto con estas variables, el modelo estima parámetros como son tasas de producción, decremento y muerte de células T linfocitarias CD4⁺ y CD8⁺ tanto activadas como no activadas e infectadas y no infectadas, tasas de infectividad para cada individuo. Lo anterior se genera con base en distribuciones de probabilidad de cada parámetro que fueron obtenidas previamente de la literatura sobre VIH/SIDA, esto permite que cada individuo pueda presentar diferentes combinaciones de parámetros elegidos aleatoriamente con base en las distribuciones mencionadas.

Para describir el modelo, se muestra el proceso de infección por VIH en cuatro etapas. El proceso comienza en el tiempo $t = 0$ con la entrada al organismo del VIH. En este momento, todas las poblaciones de células T se hallan en estado de homeostasis, propio de individuos sanos. Aquí comienza la producción de antígenos y más tarde, en $t = t_1$ inicia la etapa de infección de las células T linfocitarias CD4⁺ por los viriones infecciosos. Debido a la presencia de antígenos, se inicia la activación y proliferación de las células T linfocitarias CD4⁺ y CD8⁺. A continuación, en el tiempo $t = t_2$, el sistema inmunológico ha sido totalmente activado y las células T linfocitarias CD8⁺ activadas colaboran en la destrucción

de las células T linfocitarias $CD4^+$ infectadas. Finalmente en el tiempo $t = t_3$, las células T linfocitarias $CD4^+$ activadas e infectadas están produciendo nuevas generaciones de viriones.

Figura 2. Esquema de vías de señalización bioquímica del modelo de historia natural de la infección por VIH⁹



Las ecuaciones que modelan esta vía de señalización bioquímica son las siguientes:

$$\frac{d[CD4_n]}{dt} = \eta_{CD4_n} - d_{CD4_n}[CD4_n] - \beta[V][CD4_n] - \alpha[V][CD4_n]$$

$$\frac{d[CD4_a]}{dt} = -d_{CD4_a}[CD4_a] - \beta[V][CD4_a] + \alpha[V][CD4_n] + p_{CD4}[CD4_a] - r[CD4_a]$$

$$\frac{d[CD8_n]}{dt} = \eta_{CD8_n} - d_{CD8_n}[CD8_n] - [V](\varepsilon_1[CD4_n] + \varepsilon_2[CD4_a])[CD8_n]$$

$$\frac{d[CD8_a]}{dt} = -d_{CD8_a}[CD8_a] + p_{CD8}[V](\varepsilon_1[CD4_n] + \varepsilon_2[CD4_a])[CD8_n] - r[CD8_a]$$

$$\frac{d[VCD4_n]}{dt} = -d_{VCD4_n}[VCD4_n] + \beta[V][CD4_n] - \gamma[V][VCD4_n]$$

$$\frac{d[VCD4_a]}{dt} = -d_{VCD4_a}[VCD4_a] + \gamma[V][VCD4_n] + \beta[V][CD4_n] - \zeta[VCD4_a][CD8_a]$$

$$\frac{d[V]}{dt} = -c[V] - fm[VCD4_a] - \beta[V](CD4_n + CD4_a)$$

$$\frac{d[W]}{dt} = -c[W] + (1 - f)m[VCD4_a]$$

La descripción de cada parámetro de las ecuaciones se puede revisar en el anexo del documento.

MÉTODOS PARA MODELAR LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH

Las soluciones de las ecuaciones diferenciales fueron obtenidas con el software Mathematica 7.0. El Protocolo de programación establecido resuelve el sistema de ecuaciones múltiples veces. En cada ciclo de resolución del sistema, los parámetros de las ecuaciones toman un valor elegido al azar de sus distribuciones, se sustituyen los valores y las ecuaciones se resuelven. Cada ciclo representa una persona hipotética infectada, cuya historia natural es descrita por una solución particular del sistema de ecuaciones⁹.

Con el fin de comparar los resultados con los datos experimentales, se simuló 500 ciclos (personas). El banco de datos resultante de las soluciones, se utilizó para construir distribuciones transversales y longitudinales de los niveles de células T linfocitarias CD4⁺ y de carga viral "observados" en la cohorte virtual⁹.

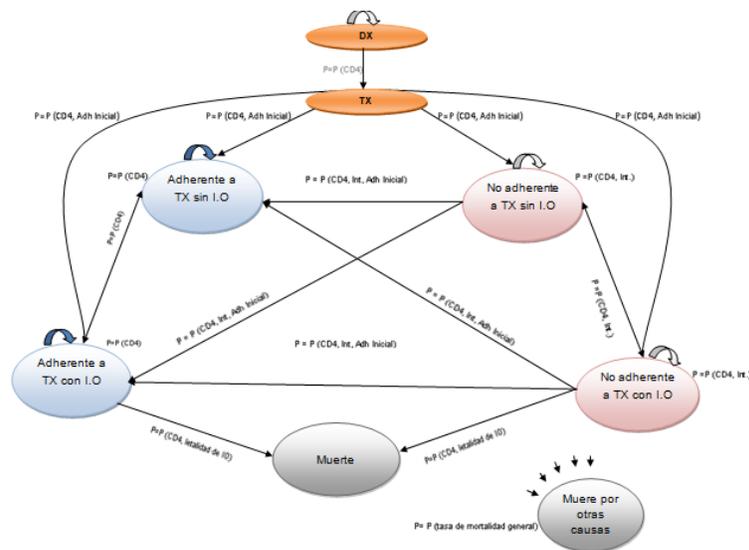
MODELO MARKOV DE ATENCIÓN DE VIH

Este modelo fue utilizado conjuntamente con el modelo matemático. En el primero se establecen cinco etapas en las cuales se pueden encontrar o pueden llegar las pacientes infectados con VIH que pasaron de diagnóstico (Dx) a tratamiento (Tx), éstas son: pacientes en tratamiento que son no-adherentes con alguna infección oportunista (I.O.), no adherentes sin I.O.; adherentes con I.O., adherentes sin I.O y la muerte.

Las probabilidades de pasar de un estadio a otro dependen de los niveles de células T linfocitarias CD4⁺ de cada paciente simulado, de su adherencia inicial y para los no-adherentes de la efectividad de las intervenciones propuestas. Para padecer una IO se toma en cuenta la probabilidad de ocurrencia de acuerdo con el nivel de células T linfocitarias CD4⁺. Para pasar a muerte dependerá nuevamente de CD4, de la letalidad del tipo de IO que padezca y de otras causas ajenas a VIH

estimadas de la tasa de mortalidad general. Asimismo, se considera la distribución de edad en los pacientes y de IO al inicio del tratamiento para cada uno.

Figura 3. Esquema del Modelo Markov de Atención



El Modelo Markov presentado es una generalización de lo desarrollado por Bautista et. al.⁹ en este se supone que la atención al paciente dentro del sistema de salud es de acuerdo a las guías mexicanas para manejo de pacientes con VIH, además, se realizaron varias modificaciones, la más importante es la inclusión de personas no-adherentes, ya que el modelo previo consideraba que todos los pacientes se adherían 100% al tratamiento.

Por lo anterior, se modificó el parámetro respectivo a falla virológica de acuerdo a si un paciente es adherente o no^{15 16}. Para esto, se seleccionaron estudios^{17 46 54 68 82 94 100} que presentaran los resultados de pacientes adherentes y no adherentes con punto de corte $\geq 90\%$, posteriormente que tuvieran la probabilidad de caer en falla virológica y el porcentaje de pacientes que cayeron en falla. Al final de la revisión consideramos que el trabajo de Bisson et. al.¹⁷ es el que presenta los resultados de acuerdo a nuestros criterios de revisión. Ellos estiman la probabilidad de caer en falla y el porcentaje de pacientes en falla a los 6 y a los 12 meses dado que el nivel de adherencia es $< 90\%$. El valor presentado en Bautista et. al.⁹ fue sustituido por el de Bisson et. al.¹⁷ en el caso de los pacientes que

reportaron adherencia <90%, mientras que para aquellos con nivel $\geq 90\%$ se conservaron los parámetros anteriores⁹.

Las definiciones de toxicidad y falla se mantienen igual que en Bautista et. al. En el estadio de Tx, se suspende la línea de TARV por toxicidad al fármaco o por la aparición de falla virológica. Definimos que ocurre falla virológica cuando a los seis meses de iniciado el TARV, no se logra una supresión de la carga viral por debajo de 400 copias/mL ó si transcurridos doce meses desde el inicio no se logra una supresión de la carga viral por debajo de 50 copias/mL⁹. La toxicidad se detecta automáticamente y la persona pasa a la siguiente línea de tratamiento. La exactitud de la prueba de medición de copias RNA y de conteo de células T linfocitarias CD4⁺ se supone que son exactas.

Parámetros del modelo Markov de atención⁹

Tabla 2. Línea basal del modelo

Descripción de la línea basal	Valores
Distribución de CD4 al diagnóstico	Gamma (1.01,0.0041)
Distribución de edades al diagnóstico	Gamma (12,0.339)
	Leves 0.129
Distribución de IO al diagnóstico	Moderadas 0.0781
	Severas 0.0142

Tabla 3. Probabilidad de ocurrencia de IO por nivel de CD4

Probabilidad de ocurrencia de IO según nivel de CD4			
Nivel de CD4	Leve	Moderada	Severa
0-50	0.531	0.333	0.136
50-100	0.349	0.488	0.163
100-200	0.406	0.281	0.313
200-350	0.478	0.13	0.391
350-1000	0.4	0.4	0.2

Tabla 4. Parámetros de recuperación, decaimiento, falla, toxicidad de acuerdo a TARAA

Parámetro	Valor
Recuperación de CD4 (eficacia de la TAR)	Modelo historia natural de VIH
Distribución de tasas de decaimiento de CD4	LogNormal(0.49,0.635)
Falla virológica y toxicidad primera línea (Truvada +Éfavirenz)	0.005 y 0.0058 respectivamente, 0.040*
Falla terapéutica y toxicidad segunda línea (Lopinavir/Ritonavir + Tenofovir + Zidovudina)	0.018 y 0.003 respectivamente, 0.055*
Falla terapéutica y toxicidad tercera línea (Darunavir + Etravirina + Ritonavir + Raltegravir)	0.0191 y 0.001 respectivamente, 0.05642*
Ocurrencia de IO leves y su letalidad	Letalidad de 0.0001
Ocurrencia de IO moderadas y su letalidad	Letalidad de 0.0005
Ocurrencia de IO severas y su letalidad	Letalidad de 0.0016

*Valores para pacientes no-adherentes

COSTOS

Todos los costos presentados en el estudio corresponden a dólares estadounidenses ajustados al 2010. El costo más importante que se tomó en cuenta es el del tratamiento antirretroviral en cada una de sus líneas, éstos fueron obtenidos de lo publicado por la Secretaría de Salud Federal de México a marzo de 2012, para profilaxis e IOs se consideraron los del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INNSZ), para pruebas de conteo de CD4 y de Carga Viral se utilizaron los publicados en el Boletín 16 SALVAR de CENSIDA, mientras que los referentes a las consultas médicas son los utilizados anteriormente en el modelo⁹.

Los costos de la intervención de SMS se tomaron de lo publicado por la Comisión Federal de Telecomunicaciones (COFETEL) para 2012 conjuntamente con los costos por enviar SMS masivos, estos datos se obtuvieron de una empresa mexicana (Auronix) que se dedica a realizar este tipo de envíos. En lo referente a la intervención de pastillero con recordatorio los costos corresponden al precio público en Estados Unidos de uno de los dispositivos más utilizados en ese país. Ambas intervenciones se costearon mensualmente.

Tabla 5. Parámetros de costos del modelo Markov

Costos mensuales de atención a pacientes con VIH/SIDA		
Concepto	Valor*	Fuente
TAR de primera línea (Truvada + Efavirenz)	213	
TAR de segunda línea (Lopinavir/Ritonavir + Tenofovir + Zidovudina)	241	Secretaría de Salud, México
TAR de tercera línea (Darunavir + Etravirina + Raltegravir + Ritonavir)	672	
Profilaxis	20	
Atención a IO leves	118	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ), México
Atención a IO moderadas	419	
Atención a IO severas	367	
Conteos de CD4	56	CENSIDA, Boletín 16 SALVAR
Medición de carga viral	123	
Consultas médicas	10	referencia (9) con base en información del INNSZ
Intervención de recordatorio a través de SMS**	5.4	Cofetel, México + SMS masivos (Auronix S.A. de C.V.)
Intervención de recordatorio a través de pastillero	10	Vitality Glow Caps device (EUA)

* USD 2010

**Costo por SMS, 3 SMS diarios cada mes

INTERVENCIONES

Para llevar a cabo el análisis descrito en un principio, se modelaron las siguientes intervenciones; en este caso las dirigidas a incrementar la adherencia a través de recordatorios al paciente para que se tome su medicamento cuando corresponde. Del grupo anterior se desprenden las intervenciones modeladas: 1) tres mensajes SMS diarios al teléfono celular del paciente que consisten a) dos de recordatorio en diferentes momentos del día al paciente que debe de tomar su medicamento, y b) un mensaje motivacional; 2) pastillero con alarma de recordatorio, es un dispositivo de aproximadamente 15 cms. (con tapa) que enciende una luz y/o vibra cada vez que al paciente le corresponde su medicamento. Lo interesante de este dispositivo es que permite cuantificar las veces que el paciente abre el frasco y llevar un registro específico de sus tomas. No obstante, que el paciente destape el frasco no asegura que se tome el medicamento. En el caso de Estados Unidos este sistema permite incluso avisar al paciente vía SMS y/o e-mail, para México no se consideró esto ya que requiere sistema de conectividad Wi-fi que no es accesible para todos en nuestro país.

Para realizar el modelaje de las intervenciones se consideró la efectividad de las mismas obtenidas de la literatura. Sin embargo, en la mayoría se presentan los

resultados en cuanto a porcentaje de pacientes que pasaron de no-adherentes a adherentes y lo que se buscaba obtener era los puntos porcentuales de incremento en el nivel de adherencia, por lo que aquellos estudios que no presentaban estos resultados sólo se utilizaron como referencia.

Intervenciones de SMS

Para seleccionar los estudios a utilizar en el modelaje nos basamos en revisiones sistemáticas^{56 60 103} sobre intervenciones de recordatorio para incrementar adherencia que considerarán SMS. Al final de la revisión, seleccionamos cuatro trabajos que cumplían con los criterios de inclusión (ensayo clínico aleatorizado, efectividad representada en incremento de puntos porcentuales) y obtuvimos un promedio ponderado de las efectividades (para cada estudio el incremento fue de 6, 9, 11, 20 puntos porcentuales respectivamente) por el tamaño de muestra de cada estudio. El resultado que obtuvimos fue una distribución de probabilidad normal con media de 11.5 y desviación estándar de 2 para que el 95% de la distribución correspondiera al rango de 6 a 20.

Intervención de pastillero

Para la intervención del pastillero seguimos el mismo criterio que para SMS, de igual forma consideramos incluir cuatro estudios y obtuvimos un promedio ponderado de las efectividades (0, 8, 20, 27) de acuerdo al tamaño de la muestra de cada uno. Generamos una distribución normal con media de 13.5 y desviación estándar de 4 para que se incluyera un rango de 0 a 27 de acuerdo a los estudios revisados.

Horizonte temporal de intervenciones

En general, las intervenciones para incrementar adherencia al TARV se implementan en un periodo de 3 a 12 meses^{21 32 35 39 61 68 72 74 87 96 98 102}. En este estudio consideramos que al primer ciclo del modelo Markov el cambio en adherencia es inmediato, además, la intervención y su efectividad se mantiene en los ciclos siguientes.

MÉTODOS DEL MODELO MARKOV DE ATENCIÓN.

El modelo Markov de atención se programó con el software Tree Age Pro Suite 2008. La programación consistió en simular tres escenarios. En el primero se considera una cohorte de 65 mil pacientes con VIH en TARAA de los cuales el nivel promedio de adherencia es de 79.8%, en este escenario no existe ninguna intervención. En el segundo, con la misma cohorte se propone una intervención para incrementar la adherencia al TARV mediante recordatorios a través de SMS al teléfono celular del paciente, mientras que en el tercero la intervención corresponde a un pastillero con alarma que también funciona como recordatorio. En los escenarios con intervención, el incremento en los niveles de adherencia está en función de la efectividad de las intervenciones.

Mediante micro-simulaciones de Montecarlo de segundo orden se estimaron los resultados del modelo. El protocolo consistió en recalcular mil veces los valores esperados de los parámetros, la cohorte que se simuló está integrada por 65 mil pacientes con VIH en TARV que es un aproximado del número total de pacientes que son atendidos en las clínicas de la Secretaría de Salud en nuestro país.

FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN

Al proponer las intervenciones se buscó que cada una fuera lo más sencilla posible de implementar y de fácil aceptación. La idea del SMS de recordatorio consiste en que a través de un sistema de envío de mensajes de texto masivos el sector salud envíe éstos a cada paciente que tenga registrado, previamente con su aceptación. Por ejemplo, en Estados Unidos existe un *website* llamado "*medschedule*" de acceso gratuito que permite que cualquier paciente se registre y este sistema le envía un mensaje de texto y/o un e-mail en el horario correspondiente de la toma de sus medicamentos. Para México existen empresas privadas que realizan envíos masivos de SMS.

Para el caso del pastillero con alarma de recordatorio, se planteó que éste se le proporcionara al paciente en alguna de sus consultas de monitoreo. En Estados Unidos se vende un pastillero con alarma de recordatorio con nombre comercial “*vitality glowcaps*” del cual ya se han realizado estudios sobre cambio en los niveles de adherencia y se ha visto un impacto positivo al respecto⁸². Estos sólo son algunos ejemplos de los posibles instrumentos de implementación de las intervenciones propuestas.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Se realizó mediante análisis simple (para costos) y probabilístico (para niveles de adherencia y porcentaje de pacientes adherentes). Los parámetros que fueron considerados son: el nivel de adherencia inicial, el porcentaje de pacientes adherentes y los costos totales por paciente. Los resultados se muestran más adelante.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA.

Del total de 2678 pacientes con VIH/SIDA que fueron encuestados 2289 (85%) contaban con datos completos de cada variable para llevar a cabo el análisis correspondiente. Todos estaban bajo tratamiento antirretroviral al momento de la encuesta. El nivel promedio de adherencia fue de 96% sin ajustar los valores y 79.8% ajustándolos, por lo que el porcentaje de pacientes adherentes ($\geq 90\%$) varió de 90% a 26% de acuerdo a nuestras estimaciones. De éstos, 78% son hombres, la edad promedio es de 38.5 años con la mayor concentración de pacientes entre 20 y 50 años (86%). Alrededor del 60% son solteros, 67% reportó haber trabajado la última semana antes de la entrevista, el nivel de estudios es similar para las categorías de primaria (20%), secundaria (25%), bachillerato (29%) y profesional (20%).

En cuanto a la orientación sexual 48% de la muestra se percibe como heterosexual (26% hombres, 22% mujeres) mientras que 43% como homosexual o gay (42% hombres, 1% mujeres) y 8% bisexual. Alrededor del 67% reportó no

haber consumido alcohol en la última semana y 98% no haber utilizado drogas inyectables.

La mayor parte de los pacientes reportaron estar asegurados en el IMSS (43%) o bien contar con Seguro Popular (30%), 26% reportó no tener ningún tipo de aseguramiento, sin embargo, dado que las encuestas fueron realizadas en su mayoría en clínicas del IMSS y de la SSA es probable que parte del 26% tengan Seguro Popular y no lo hayan reportado de esa forma. Aproximadamente la mitad de la muestra tiene menos de 5 años con el diagnóstico y el 80% menos de 10 años.

Tabla 6. Características de la muestra

Características descriptivas de la muestra		(N=2289)	
Variable	Porcentaje	Variable	Porcentaje
Nivel de adherencia promedio		Orientación sexual	
Ajustado*	79	Heterosexual	
Sin ajustar**	96	Hombre	26
Adherente al TARV (≥90%)		Mujer	22
Ajustado*	26	Homosexual	
Sin ajustar**	90	Hombre	42
Sexo		Mujer	1
Hombre	78	Bisexual	8
Mujer	22	Otros	1
Edad (media en años)	38.5	Consumo de alcohol (días a la semana)*	
Edad		0	67
<20	1	1-2	30
20-29	17	3 o más	7
30-39	39	Tipo de aseguramiento	
40-49	29	IMSS	43
50-59	11	ISSSTE	0.3
60 y más	3	SEDENA	0.09
Estado civil		PEMEX	0.09
Soltero	60	SEMAR	0
Casado	15	Seguro Popular	30.5
Unión libre	13	No seguridad social	26
Viudo	7	Tiempo de diagnóstico (años)	
Separado	4	0-5	50
Divorciado	1	6-10	30
Condición laboral		11-15	13
Trabaja	67	16-20	5
No trabaja	16	más de 20	2
Estudiante, lab. hogar, incapacitado, jubilado	17		
Nivel de estudios			
Ninguno	4		
Primaria	20		
Secundaria	25		
Bachillerato	29		
Profesional	20		
Posgrado	2		

*Resultados después de ajustar la distribución de adherencia por sobrereporte. **Resultados basales sin ajuste
Nota: No se presentan resultados para UDIs ya que el 98% reportó nunca haber usado este tipo de drogas

Asimismo, se revisaron variables que generalmente son consideradas en los estudios como posibles factores de no-adherencia. Por ejemplo, que haya desabasto de ARV, que los pacientes conozcan la importancia de los medicamentos, que se les brinde apoyo psicológico y consejería sobre adherencia. Además, consideramos aspectos psicológicos y de salud mental como tristeza, soledad, depresión que en este análisis generalizamos como estado de ánimo de acuerdo con lo reportado por la encuesta.

Tabla 7. Factores comúnmente asociados con la no-adherencia

Variable	(N=2289)	Porcentaje
Existe desabasto en farmacia de la clínica		5
No Conocen importancia de ARV		14
No se les proporciona apoyo psicológico		30
No reciben consejería sobre adherencia		34
Estado de ánimo		
Dificultad para concentrarse en lo que hace		38
Sensación de que todo le cuesta trabajo		31
Dificultad para dormir		43
Se sintió solo		40
Se sintió triste		46

Del total de pacientes encuestados, sólo 5% ha padecido desabasto de sus medicamentos al acudir a la farmacia de la clínica. El 14% reportó no conocer la importancia de los medicamentos antirretrovirales en su tratamiento contra el VIH/SIDA. En cuanto a los servicios que se les proporcionan en sus respectivas clínicas, 30% mencionó que no reciben apoyo psicológico, mientras que el 34% no recibe consejería sobre adherencia a los medicamentos.

También se les pidió que respondieran preguntas sobre su estado de ánimo durante la última semana, 46% se sintió triste, 40% solo, 43% tuvo dificultad para dormir, 38% para concentrarse en lo que hizo, mientras que 31% tuvo la sensación de que todo lo que hacía le costaba trabajo.

Por su parte, se analizaron las variables antes mencionadas para establecer si existía alguna diferencia entre las personas adherentes y no-adherentes al TARAA ya que son las que generalmente permiten identificar la principal razón de no-adherencia en los pacientes y así poder establecer las intervenciones que se requieran. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las personas adherentes y no adherentes. Asimismo, realizamos un análisis multivariado a través de un modelo logit que tiene como variable dependiente adherente y las características de la muestra como independientes.

Tabla 8. Análisis multivariado de pacientes adherentes y de las características sociodemográficas de la muestra.

Adherente	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf. Interval]	
Sexo	1.92	0.715	1.75	0.079	0.927	3.983
Edad						
20-29	1.33	1.493	0.25	0.801	0.147	12.029
30-39	1.36	1.511	0.28	0.78	0.155	11.970
40-49	1.13	1.255	0.11	0.915	0.127	10.016
50-59	2.34	2.849	0.7	0.484	0.216	25.410
60 y más	0.91	1.218	-0.07	0.942	0.065	12.630
Estado civil						
casado	0.69	0.269	-0.96	0.339	0.320	1.480
unión libre	1.60	0.716	1.05	0.294	0.665	3.846
viudo	1.32	0.835	0.43	0.666	0.379	4.567
separado	1.51	1.216	0.52	0.605	0.314	7.304
divorciado	0.25	0.181	-1.93	0.054	0.062	1.025
Condición laboral						
Si tenía trabajo	0.92	0.299	-0.26	0.796	0.486	1.738
Estudiante, hogar, jubilado, incapacitado	1.06	0.444	0.13	0.894	0.464	2.410
Nivel de estudios						
Primaria	0.26	0.203	-1.73	0.083	0.059	1.188
Secundaria	0.37	0.287	-1.28	0.2	0.081	1.691
Bachillerato	0.91	0.722	-0.12	0.907	0.193	4.302
Profesional	0.47	0.368	-0.97	0.334	0.100	2.188
Posgrado	0.53	0.685	-0.49	0.624	0.043	6.622
Orientación Sexual						
Homosexual	0.90	0.308	-0.31	0.755	0.458	1.761
Bisexual	1.49	0.858	0.69	0.488	0.483	4.606
Otros	1.61	1.237	0.61	0.539	0.354	7.269
Consumo de alcohol (días a la semana)						
1-2	1.66	0.472	1.79	0.074	0.952	2.900
3 ó más	2.19	2.281	0.76	0.45	0.286	16.835
Tipo de aseguramiento						
Seguridad social	0.94	0.307	-0.19	0.853	0.497	1.783
Seguro popular	1.03	0.323	0.08	0.936	0.553	1.902
Tiempo de diagnóstico						
0-5	1.45	1.581	0.34	0.734	0.171	12.297
6-10	1.79	1.978	0.53	0.598	0.206	15.597
11-15	0.55	0.611	-0.54	0.591	0.063	4.820
16-20	0.99	1.196	-0.01	0.995	0.094	10.525

Las categorías de referencia para cada variable son: mujer, <20 años, soltero, sin estudios, heterosexual, cero días de consumo de alcohol, sin seguridad social y más de 20 años de diagnóstico, respectivamente.

El modelo presentado anteriormente no muestra asociación entre el ser o no adherente y las características sociodemográficas de la muestra. Ninguna de las variables incluidas es estadísticamente significativa al 95% de confianza.

Por otro lado, realizamos un modelo Logit con los factores que generalmente se asocian con la no-adherencia al TARV como el desbaste de ARV, recibir apoyo

psicológico, consejería y aspectos de salud mental que suelen ser tomados en cuenta en los análisis.

Tabla 9. Análisis multivariado de factores comúnmente asociados con la no-adherencia.

Adherente	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.	Interval]
Existe desabasto en la farmacia de la clínica	0.939	0.221	-0.270	0.788	0.592	1.489
Conocen importancia de ARV	1.005	0.157	0.030	0.973	0.740	1.365
Recibe apoyo psicológico	1.144	0.142	1.080	0.278	0.897	1.461
Recibe consejería sobre adherencia	1.041	0.129	0.330	0.745	0.817	1.327
Dificultad para concentrarse en lo que hace	1.077	0.052	1.550	0.120	0.981	1.183
Sensación de que todo le cuesta trabajo	1.020	0.047	0.430	0.664	0.932	1.117
Dificultad para dormir	0.946	0.042	-1.260	0.209	0.868	1.031
Se sintió solo	0.928	0.055	-1.250	0.210	0.826	1.043
Se sintió triste	1.064	0.109	0.610	0.545	0.870	1.301

El modelo presentado no muestra asociación entre los factores comúnmente considerados en los estudios, por lo tanto, no se logró identificar por qué razón los pacientes no se toman sus medicamentos, ya que ninguna fue estadísticamente significativa al 95% de confianza.

No obstante, el diseño de la encuesta permitió conocer cuál es la principal razón de no-adherencia ya que cuenta con preguntas específicas sobre razones por las cuales no se toma el tratamiento antirretroviral el paciente. Se consideraron 18 posibles razones que por ser similares permitieron ser divididas en 4 grupos. A continuación se presenta la tabla de las 18 razones y como se decidió conjuntarlas^{73 109}.

Tabla 10. Razones agrupadas por las cuales no tomaron su ARV

RAZONES AGRUPADAS

Razón por la cual dejaron de tomar sus medicamentos	%	Grupo	
Se encontraba fuera de casa	27.72	OMISIÓN	69.5
Simplemente lo olvidó	26.36		
Interfirió con el horario de trabajo	6.55		
Estuvo ocupado con otras cosas (no de trabajo)	4.85		
Se durmió o estaba dormido a la hora de su toma	4		
Se le terminaron las tabletas	6.46	TIPO DE REGIMEN	12.1
Por un cambio en su rutina diaria	3.91		
Tenía que tomar muchas tabletas	0.68		
Tuvo problemas para tomar las tabletas a ciertas horas	0.68		
Por tomar medicamentos para otro padecimiento	0.34		
Por tomar medicamentos para IOs	0	EFECTOS ADVERSOS	9.0
Estaba o se sintió enfermo	4.85		
Espero a que pasaran los eventos adversos	1.87		
Sintió que los ARV eran tóxicos o perjudiciales	1.36		
Se sintió deprimido o agobiado	0.94		
Se sentía bien	0.68	OTROS	9.4
No quería que otros notaran que estaba tomando sus medicamentos	0.34		
Otros	8.42		
Total	100		100

Se puede observar que el grupo que corresponde a omisión representa alrededor del 70% de las principales razones por las cuales los pacientes no se toman sus medicamentos, el tipo de régimen 12%, efectos adversos 9% y otros 9%. Además, al realizar el análisis sin agrupar se observó que encontrarse fuera de casa y olvido son las principales razones con más del 50% de explicación, por lo que agruparlas no sesga en ningún sentido los resultados, al contrario, permite considerar todas las posibles razones de no-adherencia en su conjunto. Una vez obtenida la principal causa de no-adherencia al TARAA se modelaron las intervenciones mencionadas.

ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES

Con el modelo Markov de atención alimentado con los parámetros propuestos obtuvimos los siguientes resultados; en primer lugar presentamos los cambios en los niveles iniciales de adherencia debido a las intervenciones propuestas y posteriormente los de costo-efectividad.

Los resultados muestran que los niveles de adherencia promedio iniciales se incrementaron con ambas intervenciones. En cuanto al SMS de recordatorio aumentó en promedio 11.5 puntos porcentuales pasando de 79.8% como nivel inicial a 91.3% después de la intervención, mientras que el pastillero con recordatorio incrementó en 13.5 llegando a 93.3% partiendo del mismo nivel. En cuanto al análisis de costo-efectividad los resultados son los siguientes:

Tabla 11. Costo-Efectividad Incremental de Intervenciones

TABLA DE COSTO-EFECTIVIDAD			
Indicador	Sin intervención	SMS	Pill reminder
Costo promedio por paciente	48247	52297	53800
	IC 95% (47040-49453)	(50989-53604)	(52455-55145)
Esperanza de vida desde el contacto con el sistema	15.7	18.3	18.8
	IC 95% (15.3-16.1)	(17.8-18.8)	(18.3-19.3)
Costo incremental		4050	5552
Años de vida ganados		2.6	3.1
RCE		1587	1820
RCE 3% descuento		205	637
RCE incremental			3006
RCE incremental 3%			3179

RCE: Razón de costo-efectividad. RCEI: Razón de costo-efectividad incremental

*Costos en dólares de 2010

Nota: El PIB per cápita para México en 2011 es de \$15,270 dólares

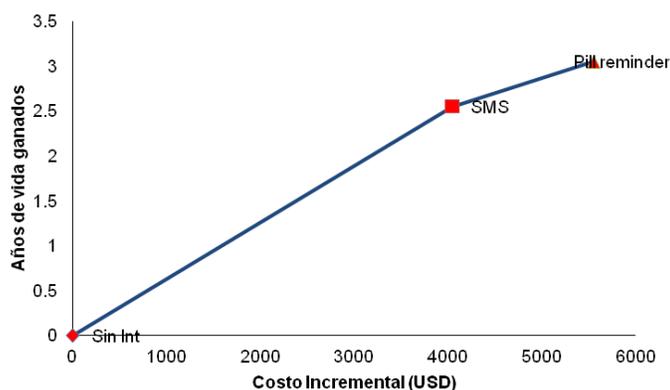
Los resultados indican que si a los pacientes no-adherentes se les proporciona la intervención de recordatorio a través de SMS costarían en promedio 52 mil 297 dólares a lo largo de su vida, lo que resulta en un costo incremental de más de 4 mil dólares por paciente, sin embargo, vivirían en promedio 2.6 años más que si continuaran sin intervención, por lo que la razón de costo-efectividad incremental es de 205 dólares por año de vida ganado con una tasa de descuento del 3% anual.

La intervención del pastillero con recordatorio tiene un costo mayor que la de SMS (\$53800), esto porque el pastillero cuesta en promedio 5 dólares más al mes. A su vez, también la efectividad es mayor (3.1 años), la razón de costo efectividad resultó en 637 dólares por años de vida ganado descontada al 3% anual. Si realizamos la comparación entre ambas intervenciones, la razón de costo-

efectividad incremental es de 3179 dólares por año de vida ganado por el pastillero de recordatorio respecto al SMS.

Considerando las intervenciones propuestas en el plano de costo-efectividad, observamos que se encuentran en el cuadrante II, más costosas, pero también más efectivas, por lo que la decisión de implementarse o no dependerá de la disponibilidad a pagar por parte del sector salud. Siguiendo el criterio establecido por la OMS² una intervención se considera costo-efectiva si el costo, en este caso, por años de vida ganado, es menor a tres PIB per cápita, por lo que tomando en cuenta que el PIB per cápita para México en 2011 es de 15270 dólares observamos que ambas intervenciones son costo-efectivas y menores a un PIB per cápita.

Figura 4. Plano de Costo-Efectividad de Intervenciones de recordatorio



Ambas intervenciones están en el cuadrante II, son más efectivas, pero más costosas respecto al escenario de no intervención, no hay estrategia dominante, sin embargo, las dos son muy costo-efectivas.

COMPARACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados que obtuvimos muestran que implementar intervenciones para incrementar la adherencia al TARAA en pacientes con VIH son costo-efectivas, sin embargo, es necesario validarlos. Para esto, se compararon con las estimaciones publicadas por CENSIDA en los boletines de SALVAR para el año 2012.

Tabla 12. Comparación del costo de atención por paciente estimado por CENSIDA y lo obtenido con el modelo Markov de atención

	CENSIDA*	Modelo VIH		
		Sin intervención	SMS	Pill reminder
Costo promedio anual por paciente**	3829	3084	2866	2888

*Fuente: Boletín 16 SALVAR, 2012

**Costos en dólares de 2010

Los resultados son similares entre lo estimado por CENSIDA y por el modelo de VIH, recordemos que éste último estima los valores suponiendo que la atención al paciente por parte del sistema de salud es la mejor posible, esto quiere decir que sus pruebas de CD4, carga viral, medicamentos, Consultas y todo lo relacionado a un paciente con VIH es con un seguimiento puntual y adecuado, además, estamos suponiendo un único régimen por cada línea de tratamiento.

Lo reportado por CENSIDA es la realidad de los pacientes mexicanos, la diferencia en costos puede deberse a la errónea prescripción de regímenes de tratamiento, a ARV y pruebas de CD4 y CV con mayor costo, sin embargo, no son tan diferentes los valores, por lo que podemos suponer que el modelo aproxima de manera correcta los resultados.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Escenario I. Nivel de adherencia inicial y porcentaje de pacientes adherentes.

Los parámetros más relevantes que estamos considerando son el nivel inicial de adherencia ($\geq 90\%$) y el porcentaje de pacientes adherentes. Sabemos que se necesita partir de cierto punto para que la efectividad de las intervenciones tenga impacto positivo en su incremento. Como resultado de la distribución de niveles iniciales de adherencia obtuvimos que en promedio los individuos parten de 79.8% lo que da como resultado que sólo 26% sean considerados adherentes. En este análisis hemos considerado los siguientes valores:

Tabla 13. Parámetros considerados en el análisis de sensibilidad de niveles de adherencia y porcentaje de pacientes adherentes

Nivel de adherencia promedio	Porcentaje de adherentes
100	100
96	90
88	55
79	26

El nivel de adherencia tiene un rango de 0-100. El porcentaje de adherentes es resultado de aquellos pacientes que cumplan con un nivel ≥ 90

La tabla anterior muestra los parámetros que hemos considerado para el análisis de sensibilidad (escenario I). El porcentaje de pacientes adherentes está en función del nivel de adherencia promedio. Por ejemplo, a un nivel promedio de 100% el resultado es también un 100% de pacientes adherentes, mientras más se reduce el nivel promedio de adherencia más disminuye el porcentaje de pacientes adherentes, así, con un nivel de 96%, el 90% de los pacientes es adherente, con 88% de nivel promedio de adherencia sólo el 55% de los pacientes son adherentes y con 79% de nivel promedio sólo el 26% logra ser adherente. A continuación presentamos los resultados del análisis.

Tabla 14. Análisis de sensibilidad de niveles de adherencia y porcentaje de pacientes adherentes.

Intervención Pill reminder (con diferentes porcentajes de pacientes adherentes)				
Nivel promedio de adherencia	79%	88%	96%	100%
Porcentaje de pacientes adherentes	26%	55%	90%	100%
Años de vida ganados	3.05	3.61	6.23	7.23
Costo incremental*	5552	8556	10885	34196
RCEI	1820	2370	1746	4728
RCEI**	637	1697	368	6513

Intervención SMS (con diferentes porcentajes de pacientes adherentes)				
Nivel promedio de adherencia	79%	88%	96%	100%
Porcentaje de pacientes adherentes	26%	55%	90%	100%
Años de vida ganados	2.55	3.17	6.26	7.23
Costo incremental*	4050	6660	9452	34196
RCEI	1587	2103	1510	4728
RCEI**	205	1185	-115	6513

RCEI: Razón de Costo-Efectividad Incremental

*Dólares de 2010

**Tasa de descuento del 3% anual

En la tabla anterior comparamos pacientes adherentes en diferentes porcentajes iniciales. Nuestro estudio reportó 26% después de ajustar los niveles de adherencia, a este nivel la intervención de pill reminder aumenta la esperanza de vida en 3.05 años con un costo incremental de \$5552 y una RCEI de \$637 por año de vida ganado. El escenario intermedio que proponemos (55%) aumenta los años de vida ganados respecto al escenario sin intervención en 3.61 años con un incremento en los costos de \$8556 y una RCEI de \$1697 por año de vida ganado. En el tercer caso, que es el basal de la encuesta que utilizamos, es decir, sin ajuste por sobrerreporte en los niveles de adherencia, obtuvimos un aumento de 6.23 años y de \$10885 con una RCE de \$368 por año de vida ganado. En el último análisis si consideramos el extremo de que todos los pacientes son adherentes (100%), observamos que la esperanza de vida se incrementa en 7.23 años, sin embargo, los costos aumentan en \$34196, aunque no tendría sentido una intervención.

Para el caso de SMS los resultados son similares, conforme aumenta el porcentaje inicial de pacientes adherentes, se incrementan los años de vida ganados y los costos. Con 26% inicial viven 2.55 años más, con 55% 3.17 años adicionales, partiendo de 90% 6.26 años y en el caso extremo de 100% los resultados son exactamente iguales a los del pastillero. En cuanto a los costos, los valores crecen de \$4050 con 26% a \$6660 con 55% y \$9452 con 90%. Como se puede observar, mientras mayor sea el porcentaje inicial de pacientes adherentes mayor es la cantidad de años de vida ganados, incluso iniciando en 90% la RCEI de SMS es costo ahorradora (\$-115), aunque el porcentaje de pacientes en los que se implementaría la intervención sería mínimo.

Escenario II. Costos del paciente.

Dado que las razones son muy costo-efectivas (menores a un PIB per cápita) decidimos realizar un análisis de sensibilidad de valores extremos, es decir, encontrar aquellos valores para los cuales las RCEI dejan de ser menores a tres PIB per cápita. Para el caso del pastillero, los costos totales promedio deberían

incrementarse en 3.5 veces, esto quiere decir que la mayoría de los pacientes deberían costar \$190 mil a lo largo de su vida, lo que es poco factible ya que el valor máximo obtenido en el modelaje resultó ser de \$63 mil. En cuanto al SMS, si aumentarán 3.2 veces a \$168 mil, cuando el valor máximo fue de \$62 mil. Incluso en estos extremos las RCEI apenas estarían por arriba de tres PIB per cápita.

DISCUSIÓN

En este estudio las variables sociodemográficas comúnmente analizadas en la literatura no resultaron ser un factor para no-adherirse al tratamiento, por ejemplo, la variable género no fue estadísticamente significativa fue la de sexo, que coincide con algunos estudios sobre adherencia^{59 76 84}, aunque en algunos si es relevante^{18 20 68}. Asimismo, la edad en nuestro estudio parece no influir en la adherencia al TARV^{6 43 92 108} aunque en algunas investigaciones si es una variable a considerar^{77 80}. Nivel de estudios no fue estadísticamente significativa lo que coincide con algunos estudios⁸¹ aunque se ha observado que puede ser importante^{6 77 87}.

Por su parte, la orientación sexual, la condición laboral y el estado civil no fueron factores diferentes entre adherentes y no adherentes^{45 90}, aunque se ha visto que pueden influir³. Alcoholismo y estado de ánimo se sabe que son factores que pueden condicionar la adherencia al tratamiento^{45 90}, sin embargo, en nuestra muestra no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos casos. En general, en nuestro estudio las variables sociodemográficas no son un factor determinante o que varíen significativamente entre pacientes adherentes y no-adherentes⁴⁶.

Dado que en México hay acceso universal al TARA para pacientes con VIH/SIDA tampoco hubo diferencias en tipo de aseguramiento o si existe desabasto en la farmacia de la clínica lo que coincide con los reportes de cobertura de ARV por parte de CENSIDA⁴⁰. Por su parte, se sabe que la consejería sobre adherencia y

la percepción del paciente sobre sus ARV son importantes^{16 65 106}, nuestro estudio no presentó diferencias entre pacientes adherentes y no-adherentes.

El tiempo que lleva con el diagnóstico de la enfermedad puede influir tanto negativa⁸⁹ como positivamente, ya que el nivel de adherencia de un paciente puede ser fluctuante a través del tiempo y nosotros presentamos que no hay diferencias entre los pacientes^{3 75}.

En cuanto a la no-adherencia varios estudios muestran que el olvido en la toma de medicamentos es la principal razón en la que se debería de intervenir^{3 45 84 96 109} siempre y cuando se haya llevado un proceso de seguimiento de acuerdo a las guías clínicas, esto incluye identificar posibles problemas potenciales como alcoholismo, drogadicción, ansiedad, depresión^{29 48 49} previamente y durante al tratamiento.

Como mencionamos anteriormente las dos intervenciones modeladas son costo-efectivas, los resultados obtenidos se pueden observar desde dos perspectivas. Los pacientes no-adherentes cuestan menos dinero² porque se mueren en promedio 2.6 y 3.1 años antes que los adherentes. Durante este tiempo los pacientes adherentes siguen generando costos de TARAA, pruebas de CD4 y CV, consultas de monitoreo y sin importar su nivel de adherencia en algún momento tendrán infecciones oportunistas y requerirán de atención especializada. Sin embargo, como la medida de efectividad que presentamos es costo por año de vida ganado, el vivir más años permite que las intervenciones resulten costo-efectivas.

CONCLUSIÓN

Las dos intervenciones para incrementar la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH que son atendidos en el sector público en México que se proponen con base en recordar a los pacientes la toma de sus medicamentos, son

costo-efectivas. La intervención de SMS tiene una razón de costo-efectividad incremental menor que la del pastillero.

Observamos en el análisis de sensibilidad que los valores bajo los cuales las RCE dejarían de ser costo-efectivas tendrían que ser extremos en todos los casos, lo que hace más robustos nuestros resultados y nos permite suponer que no son sensibles ante variaciones en los parámetros clave.

Por otro lado, dada la facilidad de implementación y los bajos costos que representan, ambas intervenciones podrían ser consideradas para llevarse a cabo en el sistema de salud mexicano, por supuesto hay otros factores a tomar en cuenta como disponibilidad de recursos, disposición de las autoridades para llevarlas a cabo, entre otras, pero que sean costo-efectivas y con gran facilidad de aceptación por parte de los pacientes es un principio para ser revisadas por parte de los tomadores de decisiones.

Asimismo, son intervenciones poco invasivas, más aún la de SMS al teléfono celular del paciente, dado que este dispositivo es personal, permitiría a los pacientes que así lo deseen mantener su estatus sobre su condición de VIH+ confidencial y ser parte de la intervención propuesta.

Observamos que el factor más importante que influye en la adherencia de los pacientes en esta muestra es la omisión en la toma de sus medicamentos, no obstante no es el único relevante. Las intervenciones deben de realizarse de manera integral, el simple recordatorio al paciente es una intervención que se realiza tomando únicamente en cuenta la parte correspondiente al individuo, para lograr la adherencia al TARV, se ha observado y documentado que el proveedor tiene gran influencia en este logro. Se sabe que si los pacientes se sienten en confianza o a gusto con sus médicos es más probable que sean adherentes⁵⁸, asimismo, la adherencia es un factor que debe ser analizado y monitoreado por el personal de salud previamente al inicio y durante el tratamiento. Existen factores

sociales, psicológicos y económicos que pueden determinar la probabilidad de adherencia al TARV y que pueden ser observados con anticipación para evitar la no-adherencia.

No hay cuestionamiento sobre la importancia de la adherencia al TARV. El VIH/SIDA es una enfermedad crónica que es altamente costosa para el sector salud. Los recursos que se destinan para prevención y atención del VIH/SIDA son escasos, , los medicamentos antirretrovirales se compran con estimación del número de pacientes registrados, se proporcionan a todo paciente adscrito al sector público, por lo tanto, es necesario maximizar la eficiencia de esos recursos logrando el mayor impacto positivo en la salud de los pacientes.

APORTACIÓN DEL ESTUDIO

La mayoría de los análisis sobre adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH que se han llevado a cabo, tanto en México como a nivel internacional, se realizan con niveles promedio de adherencia, es decir, todos los pacientes parten de un mismo nivel de adherencia (el promedio de todos) y no se le asigna un valor diferente a cada uno, entonces la efectividad de la intervención únicamente puede ser reportada como el efecto promedio. Nosotros generamos una distribución de niveles de adherencia, esto quiere decir que conocemos con exactitud el nivel de adherencia inicial de cada paciente y que el efecto de las intervenciones tendrá un impacto diferente en cada individuo.

Asimismo, en la literatura en la que se mide adherencia al TARV generalmente se menciona el problema que existe en los datos cuando estos son autorreportados, sabemos que los individuos tienden a sobreestimar sus niveles, por lo que en este estudio intentamos minimizar este problema. Como ya se mencionó, al nivel de cada individuo se le restó un valor aleatorio obtenido con base en investigaciones realizadas anteriormente. Esto permitió que el valor reportado por el paciente estuviera ajustado por sobrerreporte.

El tipo de modelaje utilizado, en donde conjuntamos un modelo de historia natural de la enfermedad (VIH) con un modelo Markov de atención permite calcular de manera precisa los costos y efectividades de cada intervención. Nuestro estudio puede servir de base en otros contextos, únicamente variando los parámetros aquí presentados, es adaptable para la mayoría de las poblaciones de pacientes con VIH bajo TARV.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

En primer lugar debemos considerar que la adherencia al tratamiento en los pacientes encuestados en 2007-2009 puede haberse incrementado dado que en este momento los pacientes que se encuentran en primera línea (80%) tienen acceso a regímenes de una sola pastilla con una toma al día a través de medicamentos como el ATRIPLA que ya se encuentra disponible en las clínicas del sector salud. Esto hace que recordar la toma de sus medicamentos, tomárselos en público, llevarlos consigo, sea mucho más sencillo.

Asimismo, los datos secundarios utilizados no permiten conocer directamente el nivel de ingreso de los pacientes, si bien se ha visto que es un factor importante en contextos donde no hay acceso antirretroviral a los medicamentos, no podemos afirmar que no lo es para México.

Por otro lado, contamos únicamente con la variable del tiempo de diagnóstico de VIH, sin embargo, lo ideal sería tener el tiempo en tratamiento del paciente porque se sabe que la adherencia puede variar debido a los años que ha pasado en TARV. Además, la encuesta no tiene un índice de salud mental del paciente o algún inventario que nos permita conocer el nivel de ansiedad y/o depresión de éstos, en el análisis incluimos preguntas referentes al tema para intentar minimizar esta falta de información.

De igual forma, no contamos con datos del nivel de CD4 y de CV para saber si esta información, como reflejo del estado de salud del paciente, pudiera influir en

los niveles de adherencia. Se sabe que niveles de CD4 altos y sobretodo CV indetectable es una buena aproximación de adherencia adecuada.

Por otra parte, modelar las intervenciones de por vida del paciente implica suponer que tendrán la misma efectividad a lo largo de varios años, lo que puede no ser cierto y en algún momento dejen de ser efectivos y únicamente impliquen costos, aunque este sería mínimo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Dado que la presente investigación se basa en una modelación de una cohorte hipotética de individuos no es necesario obtener el consentimiento informado de éstos, no obstante, en el caso de los datos basales que fueron obtenidos de la encuesta descrita anteriormente se contó con el permiso correspondiente por parte del INSP avalando que dicha información será utilizada estrictamente para fines académicos de investigación.

Esta investigación se desprende del proyecto “Hacia la atención óptima del VIH/SIDA en México: El Modelo Costo-Efectividad para Políticas de Atención del VIH/SIDA (CEPAVS)” coordinado por investigadores del INSP en conjunto con el Consorcio de Investigación en Sida (CISIDAT) el cual ya fue autorizado por los comités de ética correspondientes. A su vez, este trabajo ha sido aprobado por la comisión de Ética del INSP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Abaasa A, *et. al.* Good adherence to HAART and improved survival in a community HIV/AIDS treatment and care programme: the experience of The AIDS Support Organization (TASO), Kampala, Uganda. *BMC Health Services Research* 2008, **8**:241.
2. Acurcio, F. *et. al.* Análisis coste-efectividad de la adhesión inicial a la terapia Antirretroviral entre individuos infectados por el VIH En Belo Horizonte, Brasil. *Rev Esp Salud Pública* 2006; **80**: 41-54.
3. Alvis O, *et. al.* Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en adultos infectados con el VIH-Sida. *An Fac med.* 2009;**70**(4):266-72.
4. Andrade AS, McGruder HF, Wu AW, Celano SA, Skolasky RL Jr, Selnes OA, *et al.* A programmable prompting device improves adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected subjects with memory impairment. *Clinical Infectious Diseases* 2005;**41**:875–882.
5. Andrews L, Friedland G, Mannheimer S, *et. al.* A method for assessing patient readiness to begin and adhere to highly antiretroviral therapy (HAART). XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa, July (abstract ThB 4987).
6. Aragonés C. *et. al.* Antiretroviral Therapy Adherence in Persons with HIV/AIDS in Cuba. *Medical Care Review*, 2009, Vol. 13, no. 2, 17-23.
7. Arnsten J, *et. al.* Antiretroviral Therapy adherence and viral suppression in HIV infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clinical Infect Diseases*, 2001, **33**, 1417-1423.
8. Atkinson M, *et. al.* An Evidence-Based Review of Treatment-Related Determinants of Patients' Nonadherence to HIV Medications. *AIDS PATIENT CARE and STDs* Volume 23, Number 11, 2009.
9. Bautista S, Bertozzi S, Colchero A, *et. al.* Proyecto "Hacia la atención óptima del VIH/SIDA en México: El Modelo Costo-Efectividad para Políticas de Atención del VIH/SIDA (CEPAVS)", Consorcio de Investigación en Sida y Tuberculosis (CISIDAT), 2006, México.
10. Bautista S, Bertozzi S, Gutiérrez J.P, *et. al.* Proyecto "Tratamiento para personas viviendo con VIH y SIDA y prevención de casos secundarios: una evaluación de la respuesta del sector salud mexicano", Consorcio de Investigación en Sida y Tuberculosis (CISIDAT), 2006, México.
11. Bajunirwe F, Arts EJ, Tisch DJ, King CH, Debanne SM, Sethi AK. Adherence and treatment response among HIV-1-infected adults receiving antiretroviral therapy in a rural government hospital in Southwestern Uganda. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2009 Mar–Apr;**8**(2):139–47.
12. Bansberg D. Spend more to save more: Interventions to promote adherence. *Ann Intern Med*. 2010;**152**:54-56.

13. Bansberg, D, *et. al.* Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*. 2000 Mar 10;14(4):357-66.
14. Bansberg, D. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 2006, 20:223-231.
15. Barton P, *et. al.* Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *Journal of Health Services Research & Policy* Vol 9 No 2, 2004: 110–118.
16. Beach C, *et. al.* Is the Quality of the Patient-Provider Relationship Associated with Better Adherence and Health Outcomes for Patients with HIV? *J Gen Intern Med* 2006; 21:661–665.
17. Bisson G, *et. al.* Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-Infected adults on Antiretroviral Therapy. *Plos med* 5(5): e109. Doi:10.1371
18. Bonolo P de F, Cesar CC, Acúrcio FA, Ceccato MG, de Pádua CA, Alvares J, *et al.* Nonadherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS*. 2005 Oct;19 Suppl 4:S5–13.
19. Bollinger A, *et. al.* The HIV/AIDS treatment adherence, health outcomes and cost study: conceptual foundations and overview. *AIDS care*, 2006, 16(S1), 6-21.
20. Cahn P, Vibhagool A, Schechter M, Soto- Ramirez L, Carosi G, Smaill F, *et al.* Predictors of adherence and virologic outcome in HIV-infected patients treated with abacavir- or indinavir-based triple combination HAART also containing lamivudine/ zidovudine. *Curr Med Res Opin*. 2004 Jul;20(7):1115–23.
21. Carmona A, *et. al.* Improvement of adherence in severe non-adherent patients after the intervention of a treatment adherence counselor, consultado en: <http://www.iasociety.org/Abstracts/A9069.aspx>.
22. Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, Spire B, Dellamonica P, Bouvet E, *et al.* The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: Results From the French National APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Nov 1;28(3):232–9.
23. Carrieri P, Spire B, Duran S, Katlama C, Peyramond D, François C, *et al.* Health-Related Quality of Life After 1 Year of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Jan 1;32(1):38–47.
24. Catz SL, Kelly JA, Bogart LM, Benotsch EG, McAuliffe TL. Patterns, correlates, and barriers to medication adherence among persons prescribed new treatments for HIV disease. *Health Psychol*. 2000 Mar;19(2):124–33.
25. Cederfjäll C, Langius-Eklöf A, Lidman K, Wredling R. Self-reported adherence to antiretroviral treatment and degree of sense of coherence in a group of HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2002 Dec;16(12):609–16.
26. CENSIDA, México. Boletín SALVAR no. 16, 2012
27. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, *et al.* Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*. 2002 Feb 15;16(3):369–79.

28. Charalambous S, Innes C, Muirhead D, Kumaranayake L, Fielding K, Pemba L, et al. Evaluation of a workplace HIV treatment programme in South Africa. *AIDS*. 2007 Jul;21 Suppl 3:S73–8.
29. Charurat M, Oyegunle M, Benjamin R, Habib A, Eze E, et al. (2010) Patient Retention and Adherence to Antiretrovirals in a Large Antiretroviral Therapy Program in Nigeria: A Longitudinal Analysis for Risk Factors. *PLoS ONE* 5(5): e10584. doi:10.1371/journal.pone.0010584.
30. Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Social Science Med*. 2000,Jun; 50 (11):1599–605.
31. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS Care*. 2000 Jun;12(3):255–66.
32. Chung MH, Richardson BA, Tapia K, Benki-Nugent S, Kiarie JN, et al. (2011) A Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Counseling and Alarm Device on HAART Adherence and Virologic Outcomes. *PLoS Med* 8(3): e1000422. doi:10.1371/journal.pmed.1000422.
33. Collazos J, Asensib V, Cartón JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS*. 2007 Apr 23;21(7):835–43.
34. Collier A, et. al. A randomized Study of serial telephone support to increase adherence ant thereby improve virological outcome in persons initiating antiretroviral therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 192:1398–406.
35. Cook RL, Sereika SM, Hunt SC, Woodward WC, Erlen JA, Conigliaro J. Problem drinking and medication adherence among persons with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2001;16:83–8.
36. De Costa A, et. al. Design of a randomized trial to evaluate the influence of mobile phone reminders on adherence to first line antiretroviral therapy in South india the HIVIND study protocol. *BMC Medical Research Methodology* 2010, 10:25.
37. Dieckhaus KD, Odesina V. Outcomes of a multifaceted medication adherence intervention for HIV positive patients. *AIDS Patient Care and STDS* 2007;21:81–91.
38. Drummond MF, et. al. *Methods for the economic evaluation of health care programs*. 2da edición Oxford: Oxford University Press; 1997.
39. Dunbar P, et. al. A Two-way Messaging System to Enhance Antiretroviral Adherence. *J Am Med Inform Assoc*. 2003;10:11–15. DOI 10.1197/jamia.M1047
40. *El VIH/SIDA en México 2010*. Centro Nacional para la Prevención y el Control de VIH/SIDA (CENSIDA), 2011, México.
41. Etner S, et. al. Triply-diagnosed patients in the HIV/AIDS Treatment Adherence, Health Outcomes and Cost Study: patterns of home care use. *AIDS CARE* Vol. 20, No. 10, November 2008, 1177_1189.

42. Ferguson TF, et. al. Patient-perceived barriers to antiretroviral adherence: associations with race. *AIDS Care*. 2002 Oct;14(5):607-17.
43. Ford N, Calmy A, Hurst S. When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings: a human right analysis. *BMC International Health & Human Rights*, 2010, 10.
44. Fundación Santa Fe de Bogotá. Manual para la Evaluación Económica de Intervenciones contenidas en guías de práctica clínica. Abril de 2009. Consultado en: www.pos.gov.co
45. Gallego A, et. al. Causas de abandono del tratamiento antirretroviral (TARV) y eficacia de la entrevista motivacional en la mejora de la adherencia, *Rev Esp Sanid Penit*, 2004; 6: 2-7.
46. Gardner E, et. al. Durability of Adherence to Antiretroviral Therapy on Initial and Subsequent Regimens. *AIDS Patient Care STDS*. 2006 September ; 20(9): 628–636.
47. GESIDA. Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral, 1999, España.
48. *Guía de enfermería para la atención de personas con VIH*. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA (CENSIDA), 2009, México.
49. *Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH*. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA (CENSIDA), 2009, México.
50. *Guía de práctica clínica para el uso de medicamentos antirretrovirales en pacientes adultos con infección por el VIH* (2008). Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México.
51. Gifford AI, et. al. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 23, 386-395.
52. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1763–9.
53. Guzmán A. et. al. Costo efectividad de dos alternativas de tratamiento de la estenosis mitral. *Rev Cubana Salud Pública*, 2004; 30(4).
54. Haubrich RH, et. al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS*, 1999, 13, 1099, 1107.
55. Hinkin C, et. al. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS*. 2004 January 1; 18(Suppl 1): S19–S25.
56. Horvath T, Azman H, Kennedy GE, Rutherford GW. Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD009756. doi: 10.1002/14651858.CD009756.
57. Ingersoll K, et. al. Patient–Clinician Relationships and Treatment System Effects on HIV Medication Adherence. *AIDS Behav*. 2005 March ; 9(1): 89–101. doi:10.1007/s10461-005-1684-1.
58. Johnson M, et. al. Positive provider interactions, adherence self-efficacy, and adherence to antiretroviral medications among HIV infected adults: A mediation model. *AIDS Patient Care STDS*. 2006 April ; 20(4): 258–268.

59. Knobel, H; Guelar, A. Estrategias para optimizar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Intervenciones en la pauta terapéutica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(2):106-12.
60. Leeman J, et. al. Implementation of Antiretroviral Therapy Adherence Interventions: A Realist Synthesis of Evidence .J Adv Nurs. 2010 September ; 66(9): 1915–1930. doi:10.1111/j.1365 2648.2010.05360.x.
61. Lester R, et. al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WeITel Kenya1): a randomised trial. Publicado en línea, Noviembre de 2009, en thelancet.com, DOI:10.1016/S0140-6736(10)61997-6.
62. Levin TR, Klibanov OM, Axelrod P, Finley GL, Gray A, Holdsworth C, et al. A randomized trial of educational materials, pillboxes, and mailings to improve adherence with antiretroviral therapy in an inner city HIV clinic. *Journal of Clinical Outcomes Management* 2006;13:217–221.
63. Li L, Lee SJ, Wen Y, Lin C, Wan D, Jiraphongsa C. Antiretroviral therapy adherence among patients living with HIV/AIDS in Thailand. *Nurs Health Sci.* 2010 Jun; 12(2):212–20.
64. Liu H, et. al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001; 134:968-77.
65. Lowy A, Page, J, et. al. Costs of treatment of Swiss patients with HIV on antiretroviral therapy in hospital-based and general practice-based care: a prospective cohort study. *AIDS care*, 2005, 17(6), 698-710.
66. Malcolm, et. al. An examination of HIV/AIDS patients who have excellent adherence to HAART. *AIDS care*, 2003, 15(2), 251-261.
67. Malta M, et. al. Adherence to antiretroviral therapy: a qualitative study with physicians from Rio de Janeiro, Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 21(5):1424-1432, set-out, 2005.
68. Mannheimer, S. et. al. Sustained Benefit from a long term Antiretroviral Adherence Intervention . *J Acquir immune Defic Syndr.* 43 (1), 2006.
69. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*, 1997 Nov 15;11(14):1665–70.
70. Miller LG, Hays. RD. Adherence to combination antiretroviral Therapy: synthesis of the literature and clinical implications. *AIDS read*, 2000, 10, 177-185.
71. Mills Edward J, Nachege Jean B, Buchan Iain, Orbinski James, Attaran Amir, Singh Sonal, Rachlis Beth, Wu Ping, Cooper Curtis, Thabane Lehana, et al.: Adherence to Antiretroviral Therapy in Sub- Saharan Africa and North America: A Meta-analysis. *JAMA* 2006, 296(6):679-690.
72. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Evaluaciones Económicas en Salud de Chile. Diciembre de 2011. Consultado en: http://desal.minsal.cl/DOCUMENTOS/PDF/2011/Anexos_Guia_Metodologica_EE.pdf
73. Mbuagbaw L, et. al. The cameroon mobile phone sms (CAMPS) trial: a protocol for a randomized controlled trial of mobile phone text messaging versus usual care for improving

adherence to highly active anti-retroviral therapy. *Trials*, 2011, 12:5. Disponible en: <http://www.trialsjournal.com/content/12/1/5>

74. Mugusi F, *et. al.* Enhancing adherence to Antiretroviral therapy at the HIV clinic in resources constrained countries; The Tanzanian experience. *Tropical Medicine and International health* volume 14 no 10 pp 1226–1232 october 2009.
75. Naik E, Casanas B, *et. al.* Cost of treatment: The single biggest obstacle to HIV/AIDS treatment adherence in lower-middle class patients in Mumbai, India. *Indian Journal Sexually Transmitted Diseases & AIDS*, 2009, 30(1), 23-27.
76. Nemes M. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS*, 2004, 18 (suppl 3):S15–S20.
77. Nemes MIB, Carvalho HB, Souza MFM. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS*. 2004;18 Suppl 3:S15–20.
78. Nischal KC, Khopkar U, Saple DG. Improving adherence to antiretroviral therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:316-20.
79. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, Benson J, Blair J, Bowser A, Clyne W, Crome P, Haddad P, Hemingway S, Horne R, Johnson S, Kelly S, Packham B, Patel M, Steel J. Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners 2009.
80. Orrel C, *et. al.* Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2003, 17:1369–1375.
81. Parienti J-J, Das-Douglas M, Massari V, Guzman D, Deeks SG, *et al.* (2008) Not All Missed Doses Are the Same: Sustained NNRTI Treatment Interruptions Predict HIV Rebound at Low-to-Moderate Adherence Levels. *PLoS ONE* 3(7): e2783. doi:10.1371/journal.pone.0002783
82. Parienti, JJ, *et. al.* The pills identification test: a tool to assess adherence to antiretroviral therapy. *JAMA*, 2001, 285, 412.
83. 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 Jul 4;133(1):21–30.
84. Partners healthcare. Wireless medication adherence study, initial findings promising at partners center for connected health [monografía en internet] Estados Unidos, 2010. [Consultado en enero 2012]. Disponible en: <http://www.vitality.net/docs/pr%20June%202010%20Partners%20Initial%20Release.pdf>
85. Peñarrieta, I., *et. al.* Adherencia al tratamiento antirretroviral en personas con VIH en Tamaulipas, México. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 2009, 26(3), 333-337.
86. Philips Z, *et. al.* Review of guidelines for good practice in decision-analytic modeling in health technology assessment. *Health Technology Assessment* 2004; Vol. 8: No. 36.

87. Pinheiro CA, de-Carvalho-Leite JC, Drachler ML, Silveira VL. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients: a cross-sectional study in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2002 Oct;35(10):1173–81.
88. Pradas R, et. al. Modelos matemáticos para la evaluación económica: los modelos dinámicos basados en ecuaciones diferenciales. *Gac Sanit.* 2009;23(5):473–478.
89. Pradier C, et. al. Efficacy of an Educational and Counseling Intervention on Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy: French Prospective Controlled Study, *HIV Clin Trials* 2003;4(2):121–131.
90. Protopopescu C, et. al. Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, 64, 599–606.
91. Purdum A.G., Johnson K. A. Globe. Comparing total health care costs and treatment patterns of HIV patients in a managed care setting. *AIDS care*, 2004, 16(6), 767-780.
92. Reynolds N, et. al. Telephone Support to Improve Antiretroviral Medication Adherence. A Multisite, Randomized Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008;47:62–68.
93. Riquelme M. El uso de modelos matemáticos en la evaluación económica de intervenciones en salud, *Rev Med Chile* 2010; 138 (Supl 2): 98-102.
94. Rock A, et. al. A Randomized Trial of Directly Administered Antiretroviral Therapy and Adherence Case Management Intervention. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:1619–27
95. Rodrigues R, Shet A, Antony J, Sidney K, Arumugam K, et al. (2012) Supporting Adherence to Antiretroviral Therapy with Mobile Phone Reminders: Results from a Cohort in South India. *PLoS ONE* 7(8): e40723. doi:10.1371/journal.pone.0040723
96. Rodríguez M, et. al. Aspectos psicológicos y adherencia en pacientes adultos infectados por el VIH con prolongada exposición a tratamiento antirretroviral, Universidad Autónoma de Barcelona, 2009, España, 182.
97. Roux P. Adherence to Antiretroviral Treatment in HIV-Positive Patients in the Cameroon Context: Promoting the Use of Medication Reminder Methods. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57(6S):S40–S43.
98. Safren S, et. al. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: Life-Steps and medication monitoring. *Behaviour Research and Therapy*, 2001, 39, 1151–1162.
99. Schneider J, et. al. Better Physician-Patient Relationships Are Associated with Higher Reported Adherence to Antiretroviral Therapy in Patients with HIV Infection. *J Gen Intern Med* 2004;19:1096 –1103.
100. Shah B. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Suppression among HIV-Infected Persons Receiving Care in Private Clinics in Mumbai, India. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1235–44.
101. Sierra J, Pavía N, et. al. Proyecto “Evaluación de una intervención integral para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en personas que viven con VIH en México”, Consorcio de Investigación en Sida y Tuberculosis (CISIDAT), 2010, México.

102. Simoni J, et. al. An RCT of peer support and pager messaging to promote antiretroviral therapy adherence and clinical outcomes among Adults Initiating or modifying Therapy in Seattle, WA, USA. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 December 1; 52(4): 465–473.
103. Simoni J, et. al. Antiretroviral Adherence Interventions: A Review of Current Literature and Ongoing Studies. *Top HIV Med*. 2003 Nov-Dec;11(6):185-98.
104. Signh N, 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, 261-269.
105. Spacek LA, Shihab HM, Kanya MR, Mwesigire D, Ronald A, Mayanja H, et al. Response to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients Attending a Public, Urban Clinic in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 15;42(2):252–9.
106. Stephen L, et. al. Young HIV-Infected Adults Are at Greater Risk for Medication Nonadherence. *Medscape General Medicine*. 2002;4(3)
107. Stone V, et. al. Improving Adherence to HAART. *Journal of the national medical association*, vol. 96, no. 2, February, 2004.
108. The HIV/AIDS Treatment Adherence, Health Outcomes and Cost Study Group. The HIV/AIDS Treatment Adherence, Health Outcomes and Cost Study: conceptual foundations and overview. *AIDS Care*, 2004; 16(Supplement 1): S6_/S21.
109. Thompson R, et. al. An alternative methodology for the prediction of adherence to anti HIV treatment. *AIDS research and therapy*, 2009, 6(9), 1-6.
110. Turner B. Adherence to Antiretroviral Therapy by Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients. *The Journal of Infectious Diseases*, 2002;185(Suppl 2):S143–51.
111. Tu D, Kos N, Culbert H, Migabo K, Amisi T. ARV selection criteria and innovative group adherence counseling in Bukavu, Democratic Republic of Congo- Program implementation in the context of chronic war and a failing healthcare system. Presented at: XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004; Bangkok. Abstract B12702.
112. Vlahov D. Access to highly active antiretroviral therapy for injection drug users: adherence, resistance, and death. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 22(4):705-731, abr, 2006.
113. Weiser S, Wolfe W, Bangsberg D, Thior I, Gilbert P, Makhema J, et al. Barriers to antiretroviral adherence for patients living with HIV infection and AIDS in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Nov 1;34(3):281–8.
114. Woods SP, Dawson MS, Weber E, Gibson S, Grant I, Atkinson JH, et al. Timing is everything: antiretroviral nonadherence is associated with impairment in time-based prospective memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009 Jan;15(1):42–52.
115. WHO (2003). Improving adherence rates: guidance for countries.
116. Wright M et. al. The old problem of adherence: research on treatment adherence and its relevance for HIV/AIDS. *AIDS CARE* (2000), Vol. 12, No. 6, pp. 703–710.

117. Zarate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. Rev Med Chile, 2010; 138 (Supl2): 93-97.

ANEXOS

ANEXO I. DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS DEL MODELO DE HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Modelo de historia natural de la enfermedad de VIH		
Parámetro	Descripción	Unidades
$[CD4_n]_0$	Valor inicial	$U/\mu l$
$[CD4_a]_0$	Valor inicial	$U/\mu l$
$[CD8_n]_0$	Valor inicial	$U/\mu l$
$[CD8_a]_0$	Valor inicial	$U/\mu l$
$[V]_0$	Valor inicial	$U/\mu l$
$[W]_0$	Valor inicial	$U/\mu l$
$[VCD4_n]_0$	Valor inicial	$U/\mu l$
$[VCD4_a]_0$	Valor inicial	$U/\mu l$
η_{CD4_n}	Tasa de producción de CD4	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
$*\delta_{CD4}$	Tasa decremento en producción de CD4	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
η_{CD8_n}	Tasa de producción de CD8	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
$*\delta_{CD8}$	Tasa decremento en producción de CD8	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
ϵ_1	Antígeno CD4 no-activos	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
ϵ_2	Antígeno de CD4 activos	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
d_{CD4_n}	Tasa de muerte de CD4 no-activos	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
d_{CD4_a}	Tasa de muerte de CD4 activos	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
d_{VCD4_n}	Tasa de muerte de CD4 no-activos infectados	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
d_{VCD4_a}	Tasa de muerte de CD4 activos infectados	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
d_{CD8_n}	Tasa de muerte de CD8 no-activos	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
d_{CD8_a}	Tasa de muerte de CD8 activos	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
α	Antígeno para activación de CD4	$(\text{día-cell})^{-1}$
β	Infectividad	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
γ	Antígeno para activación de CD4 infectados	$(\text{día-cell})^{-1}$
ζ	Tasa de lisis celular	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$
p_{CD4}	proliferación de CD4	$(\text{día})^{-1}$
p_{CD8}	proliferación de CD8	$(\text{día})^{-1}$
R	Tasa de retorno a no-activado	$(\text{día})^{-1}$
c	Tasa de limpieza de viriones	$(U/\mu l \text{ día})^{-1}$

Continuación...

Modelo de historia natural de la enfermedad de VIH		
Parámetro	Descripción	Unidades
c	Tasa de limpieza de viriones	$(U\mu l \text{ día})^{-1}$
f	Fracción de viriones infecciosos	$(\text{día})^{-1}$
M	Tasa de producción de viriones	$(\text{día})^{-1}$
ϵ_1	Antígeno de CD4 no-activos	$(U\mu l \text{ día})^{-1}$
ϵ_2	Antígeno de CD4 activos	$(U\mu l \text{ día})^{-1}$
d_{CD4n}	Tasa de muerte de CD4 no-activos	$(U\mu l \text{ día})^{-1}$
d_{CD4a}	Tasa de muerte de CD4 activos	$(U\mu l \text{ día})^{-1}$
d_{VCD4n}	Tasa de muerte de CD4 no-activos infectados	$(U\mu l \text{ día})^{-1}$
d_{VCD4a}	Tasa de muerte de CD4 activos infectados	$(U\mu l \text{ día})^{-1}$
d_{CD8n}	Tasa de muerte de CD8 no-activos	$(U\mu l \text{ día})^{-1}$
d_{CD8a}	Tasa de muerte de CD8 activos	$(U\mu l \text{ día})^{-1}$
α	Antígeno para activación de CD4	$(\text{día-cell})^{-1}$
β	Infectividad	$(U\mu l \text{ día})^{-1}$
γ	Antígeno para activación de CD4 infectados	$(\text{día-cell})^{-1}$
ζ	Tasa de lisis celular	$(U\mu l \text{ día})^{-1}$
p_{CD4}	proliferación de CD4	$(\text{día})^{-1}$
p_{CD8}	proliferación de CD8	$(\text{día})^{-1}$
R	Tasa de retorno a no-activado	$(\text{día})^{-1}$
c	Tasa de limpieza de viriones	$(U\mu l \text{ día})^{-1}$
f	Fracción de viriones infecciosos	$(\text{día})^{-1}$
M	Tasa de producción de viriones	$(\text{día})^{-1}$

Fuente: 9

ANEXO II. EXPLICACIÓN DETALLADA DEL MODELO MARKOV DE ATENCIÓN

Universo: Pacientes (Px) con Diagnóstico de VIH+ (Dx)

Etapas:

- **Diagnóstico:** Pacientes VIH+
 - **No adherente:** Al iniciar la simulación se considerará la proporción de pacientes que son no-adherentes al TARAA (<90% de nivel de adherencia).
1. Con Infección Oportunista (I.O.): de la proporción de no-adherentes se dividirá en los que en el momento de inicio tengan una infección oportunista.

2. Sin Infección Oportunista: De igual forma, de la proporción de no-adherentes se tomarán en cuenta aquellos pacientes sin I.O. al momento de inicio.
 - **Adherente:** Al iniciar la simulación se tendrá una proporción de pacientes adherentes al HAART ($\geq 90\%$ de nivel de adherencia).
 3. Con I.O.: de la proporción de pacientes adherentes se considerarán a aquellos con alguna I.O.
 4. Sin I.O.: se tomará en cuenta a los pacientes adherentes sin I.O. al momento de inicio.
5. Muerte: Se entiende todas las muertes relacionadas al VIH/SIDA.
 6. Muerte por otras causas: Todas las muertes que no sean consecuencia del VIH/SIDA, están en función de la tasa de mortalidad general (edad, sexo, etc.)

Posibles transiciones:

- De cualquier estado a Muerte por otras causas. Esto es posible, ya que cualquier persona sin importar en la etapa en la que se encuentre puede morir por razones ajenas al VIH/SIDA (representado con cinco pequeñas flechas en muertes por otras causas).

1. Diagnóstico a:

- **Muerte:** El Px no puede pasar directamente a Muerte ya que aunque el paciente tuviera una I.O. siempre pasa a alguno de los estados de tratamiento.
- **Px no adherente con I.O.:** Pasar a este estado dependerá de nivel de CD4, probabilidad de IO

Px No adherente sin I.O. a:

- **Muerte**

El Px no puede pasar directamente a Muerte, ya que las muertes relacionadas con el VIH/SIDA son consecuencia de una Infección oportunista.

- **No adherente sin I.O.**

Implica que el Px se queda en la misma etapa, esto en función de su nivel de CD4 y de la Intervención, que a su vez está en función de la efectividad y ésta última de la aceptación o no a participar, dada por =1 si participa en la intervención.

a No adherente sin I.O : $P = P(CD4, Intervención)$

donde: $CD4 = f(HN)$; $HN = f(modificación\ por\ HAART)$; $HAART =$

$f(Eficacia\ del\ medicamento)$; $e\ Intervención = f(efectividad)$; $Efectividad = f(participación = 0)$.

- **No adherente con I.O.**

Se desarrolla similar a la transición anterior. En esta etapa las I.O. se dan en función de los niveles de CD4.

a No adherente con I.O.: $P = P(\text{CD4}, \text{Intervención})$

donde: $\text{CD4} = f(\text{HN})$; $\text{HN} = f(\text{modificación por HAART})$; $\text{HAART} = f(\text{Eficacia del medicamento})$; $e \text{ Intervención} = f(\text{efectividad})$; $\text{Efectividad} = f(\text{participación} = 0)$.

- **Adherente sin I.O.**

El Px pasa a ser adherente debido a dos causas; 1. La participación en la intervención (=1) y 2. El nivel de adherencia inicial que tenía, esto quiere decir que la efectividad de la intervención es lo suficientemente grande para llevar al paciente de un estado a otro dado su nivel inicial de adherencia. Por otro lado, que nuevamente que no tenga una I.O. está en función de su nivel de CD4.

Adherente sin I.O.: $P = P(\text{CD4}, \text{Intervención}, \text{Adherencia Inicial})$

donde: $\text{CD4} = f(\text{HN})$; $\text{HN} = f(\text{modificación por HAART})$; $\text{HAART} = f(\text{Eficacia del medicamento})$; $\text{Intervención} = f(\text{efectividad})$; $\text{Efectividad} = f(\text{participación} = 1)$; y $\text{Adherencia inicial} = f(\text{distribución ajustada de adherencia})$

- **Adherente con I.O.**

Aunque se vuelve adherente el Px, padece una I.O. En este sentido, el ser adherente está en función de participar en la intervención y del nivel de adherencia inicial que tenía al participar en la intervención; la I.O depende del nivel de CD4.

a Adherente con I.O.: $P = P(\text{CD4}, \text{Intervención}, \text{adherencia Inicial})$

donde: $\text{CD4} = f(\text{HN})$; $\text{HN} = f(\text{modificación por HAART})$; $\text{HAART} = f(\text{Eficacia del medicamento})$; $\text{Intervención} = f(\text{efectividad})$; $\text{Efectividad} = f(\text{participación} = 1)$; y $\text{adherencia Inicial} = f(\text{distribución adherencia ajustada})$

2. Px no adherente con I.O. a:

- **Muerte**

En este caso, el Px sí puede pasar directamente a Muerte debido a la letalidad de la I.O que padezca.

a Muerte: $P = P(\text{CD4}, \text{letalidad de I.O.})$

donde: $\text{CD4} = f(\text{HN})$; $\text{HN} = f(\text{modificación por HAART}, \text{Tx para I.O.})$; HAART y $\text{Tx para I.O.} = f(\text{Eficacia del medicamento})$; y $\text{letalidad de IO} = f(\text{leve}, \text{moderada}, \text{grave})$

- **No adherente con I.O.**

Esto significa que el Px se queda en esa etapa, esto en función de su nivel de CD4 y de la no participación en la intervención, entonces:

a No adherente con I.O.: $P = P(\text{CD4}, \text{Intervención})$

donde: $\text{CD4} = f(\text{HN})$; $\text{HN} = f(\text{modificación por HAART}, \text{Tx para I.O.})$; HAART y $\text{Tx para I.O.} = f(\text{Eficacia del medicamento})$; $e \text{ Intervención} = f(\text{efectividad})$; $\text{Efectividad} = f(\text{participación} = 0)$.

- **No adherente sin I.O.**

El Px deja de tener la I.O. debido al Tx para I.O y a su nivel de CD4, asimismo sigue siendo no adherente debido a la no participación en la intervención.

a No adherente sin I. O : $P = P(CD4, Intervención)$

donde: $CD4 = f(HN)$; $HN = f(\text{modificación por HAART, Tx para I. O.})$; $HAART \text{ y Tx para I. O.} = f(\text{Eficacia del medicamento})$; $e Intervención = f(\text{efectividad})$; $Efectividad = f(\text{participación} = 0)$.

- **Adherente sin I.O**

El Px pasa a ser adherente debido a su participación en la intervención y dado su nivel de adherencia inicial, asimismo, deja de tener la I.O. en función de sus CD4.

Adherente sin I. O. : $P = P(CD4, Intervención, Adherencia inicial)$

donde: $CD4 = f(HN)$; $HN = f(\text{modificación por HAART, Tx para I. O.})$; $HAART \text{ y TX para I. O.} = f(\text{Eficacia del medicamento})$; $e Intervención = f(\text{efectividad})$; $Efectividad = f(\text{participación} = 1)$; y $AdHerencia Inicial f(\text{Distribución de adHerencia ajustada})$

- **Adherente con I.O**

El Px pasa a ser adherente debido a la participación en la intervención dado su nivel de adherencia inicial, sin embargo, todavía tiene la I.O. la cual está en función de su CD4.

Adherente con I. O. : $P = P(CD4, Intervención, Adherencia Inicial)$

donde: $CD4 = f(HN)$; $HN = f(\text{modificación por HAART, Tx para I. O.})$; $HAART \text{ y Tx para I. O.} = f(\text{Eficacia del medicamento})$; $e Intervención = f(\text{efectividad})$; $Efectividad = f(\text{participación} = 1)$; y $adHerencia inicial f(\text{distribución de adHerencia ajustada})$

3. Px adherente sin I.O. a:

- **Muerte**

El Px es adherente y no tiene una I.O. por lo que se supone que no puede pasar directamente a Muerte desde este estado.

- **Adherente sin I.O.**

El Px se queda en la misma etapa, lo anterior dependerá de su nivel de CD4 únicamente. Entonces:

Px adherente sin I. O. : $P = P(CD4)$

donde: $CD4 = f(HN)$; $HN = f(\text{modificación por HAART})$; $HAART = f(\text{Eficacia del medicamento})$;

- **Adherente con I.O.**

Hacer esta transición implica que el Px padece una I.O., este paso está en función de su nivel de CD4, por lo que:

Px adherente con I.O.: $P = P(CD4)$

donde: $CD4 = f(HN)$; $HN = f(\text{modificación por HAART})$; $HAART = f(\text{Eficacia del medicamento})$;

4. Px adherente con I.O. a:

- **Muerte**

Que el Px pase directamente de esta etapa a muerte depende tanto de su nivel de CD4 como de la letalidad de la I.O. que padezca:

Muerte: $P = P(CD4, \text{letalidad de I.O.})$

donde: $CD4 = f(HN)$; $HN = f(\text{modificación por HAART})$; $HAART = f(\text{Eficacia del medicamento})$ y *letalidad de la I.O.* $f(\text{leve, moderada, grave})$

- **Adherente con I.O.**

El Px se queda en esa etapa, esto en función de su nivel de CD4 que influye directamente en la continuación de la I.O.

Px adherente con I.O.: $P = P(CD4)$

donde: $CD4 = f(HN)$; $HN = f(\text{modificación por HAART, Tx para I.O.})$; $HAART$ y Tx para I.O. $= f(\text{Eficacia del medicamento})$;

- **Adherente sin I.O.**

Esta transición dependerá del nivel de CD4, éste último en función de:

Px adherente sin I.O.: $P = P(CD4)$

donde: $CD4 = f(HN)$; $HN = f(\text{modificación por HAART, Tx para I.O.})$; $HAART$ y Tx para I.O. $= f(\text{Eficacia del medicamento})$;

ANEXO III. INSTRUMENTOS PARA IMPLEMENTAR INTERVENCIONES (SMS, PILL REMINDER)

SMS⁷³



Pill reminder Vitality Glow Caps⁸⁴