

Evolución de los parámetros clínicos en reclusos en tratamiento antirretroviral

A Olry de Labry Lima¹, I Ruiz Pérez¹, JM Soto Blanco², E Girela López³, JM Castro Recio⁴, JJ Antón Basanta⁵

¹Área de Salud Pública. Escuela de Salud Pública (Granada).

²Servicio de Cuidados críticos y Urgencias. Unidad de medicina intensiva. Hospital San Cecilio (Granada).

³Servicios Médicos Centro Penitenciario de Córdoba.

⁴Servicios Médicos Centro Penitenciario de Huelva.

⁵Servicios Médicos Centro Penitenciario de Albolote (Granada).

RESUMEN

Introducción: Entre los pacientes infectados por el VIH el recuento linfocitario y fundamentalmente la carga viral, son los mejores predictores al estado definitorio de SIDA o muerte. **Objetivo:** analizar los factores asociados a la evolución del recuento de linfocitos CD4 y carga viral en reclusos en tratamiento con antirretrovirales. **Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte fija a reclusos VIH positivos en tratamiento con antirretrovirales de tres prisiones españolas. La adherencia al tratamiento antirretroviral se midió a través del cuestionario SMAQ. Para analizar la evolución de los parámetros clínicos de CD4 y carga viral se realizaron dos modelos de regresión lineal multinivel de efectos fijos. **Resultados:** El 10% eran mujeres, el 42% refirió padecer ansiedad o depresión en la última semana y el 46,6% refirió tener apoyo social dentro de la prisión. En cuanto a la media de los parámetros clínicos de log₁₀ CD4 y log₁₀ carga viral fueron de 2,48 y 2,89 respectivamente, teniendo el 38,6% carga viral indetectable. Se encontró una relación inversa entre la carga viral y el recuento de linfocitos CD4 ($p < 0,001$). En cuanto a la carga viral plasmática aquellos reclusos sin morbilidad psíquica mostraron una reducción significativa ($p = 0,017$) de la misma. **Conclusiones:** se pone de manifiesto la importancia de los factores psicosociales en el sistema inmunitario.

Palabras clave: Agentes Anti VIH, Infecciones por VIH, Carga Viral, Recuento Linfocitario CD4, Prisión.

PROGRESS OF CLINICAL PARAMETERS AMONGST PRISON INMATES RECEIVING ANTIRETROVIRAL TREATMENT

ABSTRACT

Introduction: Among HIV positive patients the CD4 lymphocyte count, especially the viral load, are the best predictors for progress to full blown AIDS or death. **Objective:** To analyze the factors associated with progress of the CD4 lymphocyte count and viral load in prison inmates in antiretroviral treatment. **Methods:** A fixed cohort study was conducted with HIV positive inmates receiving antiretroviral therapy in three Spanish prisons. Adherence to antiretroviral treatment was assessed with the SMAQ questionnaire. To analyze the progress of CD4 and viral load clinical parameters, two fixed effect multilevel linear regression models were utilised. **Results:** 10% of the sample were women, 42% referred for anxiety or symptoms of depression in the final week, and 46.6% reported having social support inside the prison. CD4 and viral load clinical parameter means were 2.48 and 2.89 respectively, and 38.6% had an undetectable viral load. A negative correlation between viral load and CD4 lymphocyte count ($p < 0.001$) was found. Those inmates who did not present psychological morbidity showed a significant reduction in plasma viral load ($p = 0.017$). **Conclusions:** The results of this study show the relevance of psychosocial factors in the immune system.

Key words: Anti-HIV Agents, HIV Infections, Viral Load, CD4 Lymphocyte Count, Prison.

INTRODUCCIÓN

La introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) ha supuesto un gran beneficio para los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que ha logrado disminuir la morbi-mortalidad en estos pacientes, pero a pesar de ello, se siguen presentando altas tasas de mortalidad¹.

La adherencia es un elemento decisivo para el éxito en la terapia antirretroviral². Cuando los niveles de adherencia son ligeramente inferiores al cien por cien se incrementa el riesgo de fallo terapéutico, progresión de la enfermedad, aparición de cepas de virus resistentes y la mala utilización de los recursos públicos. Todo ello hace necesario que con la terapia antirretroviral la cumplimentación sea óptima³.

El estudio de la evolución de la carga viral y el recuento de linfocitos CD4 tiene especial interés ya que varios trabajos han concluido que son estos marcadores clínicos los mejores predictores al estado definitivo de SIDA o muerte^{4,7}. Sin embargo, muchos de estos estudios presentan la limitación de no controlar la adherencia a la medicación antirretroviral. Además éstos se han centrado en su mayoría en pacientes hemofílicos, homosexuales, usuarios de drogas o en poblaciones mixtas, estando otras poblaciones poco estudiadas como la población penitenciaria⁸⁻¹².

En general los reclusos se caracterizan por tener un bajo nivel de estudios, por presentar un historial de adicción a drogas por vía parenteral y por qué para muchos de ellos el tiempo dentro de prisión es el único momento en el que reciben la asistencia médica especializada necesaria para su enfermedad^{13,14}.

Hay que tener en cuenta que el medio penitenciario presenta unas condiciones estresantes, que sumadas a los defectos inherentes en el sistema inmunitario y asociados a la infección por el VIH, hace a esta población más susceptible a una disminución desproporcionada en el recuento de los linfocitos CD4¹⁵. Por otra parte, en la literatura se ha descrito que los pacientes en tratamiento con antirretrovirales reingresados a prisión mostraron un deterioramiento inmunológico y virológico mayor que aquellos que permanecieron en prisión^{16,17}.

Cabe destacar que en este medio existe una alta prevalencia de hepatitis C (VHC) (48-42%), presentando entre el 90-86% de los seropositivos coinfección por VHC¹⁸. Esto tiene gran importancia ya que estos pacientes obtienen peores resultados en la evolución de sus parámetros clínicos¹⁹. Todo ello pone de manifiesto la importancia del estudio de la evolución de los parámetros clínicos en esta población.

Este trabajo tiene por objetivo analizar los factores asociados a la evolución de la supresión virológica y la restauración inmunológica tras 12 meses de seguimiento en reclusos infectados por el virus del VIH en tratamiento con antirretrovirales de tres centros penitenciarios españoles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de seguimiento de cohorte fija a aquellos reclusos VIH positivos en tratamiento con antirretrovirales que en mayo del 2002 estaban internados en tres centros penitenciarios españoles (Córdoba, Huelva y Granada). Se realizaron un total de 3 visitas, una cada 6 meses. Se excluyeron aquellos que por sus circunstancias físicas y/o psíquicas imposibilitaban la realización de la entrevista.

Como variables dependientes se consideraron los parámetros clínicos de CD4 (Log_{10} cel/mm³) y carga viral (Log_{10} n° copias de ARN/ml). Como variables independientes se incluyeron: la adherencia a los fármacos antirretrovirales, sexo, edad, nivel de estudios, años como consumidor de drogas por vía parenteral, apoyo social dentro de prisión, motivo de ingreso (robo, salud pública y otros: homicidio, agresiones, etc), situación penal (preventivo o condenado), recibe suplementos alimenticios (leche, batidos, etc.), morbilidad psíquica en la última semana (ansiedad y/o depresión), salud auto-percibida con respecto al año pasado y número de pastillas de antirretrovirales prescritas al día. En el análisis de carga viral plasmática el recuento de linfocitos CD4 se consideró como variable independiente y viceversa.

Para la valoración de la adherencia se utilizó el cuestionario SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire), que consta de seis preguntas y ha sido validado en España y que presenta un 72% de sensibilidad y 91% de especificidad. Este cuestionario clasifica como no adherente a aquel paciente que conteste sí a alguna de las preguntas cualitativas, "más de dos dosis olvidadas en la última semana" o "más de dos días sin medicación en los últimos tres meses"²⁰.

Para el resto de las variables el instrumento de medición utilizado para la recogida de información fue un cuestionario estructurado con un entrevistador ajeno al centro penitenciario y que había sido utilizado previamente en este medio¹⁴.

En cada prisión, las entrevistas fueron concertadas por el servicio médico, previa autorización del Gabinete Técnico de la Dirección General de Instituciones Penitenciarias y la Dirección de los centros.

Al inicio del estudio y de forma consecutiva se contactó con cada paciente, y tras explicarles el objetivo del estudio, se le solicitó firmar el consentimiento informado, en cumplimiento del artículo 8.1 del Reglamento Penitenciario.

Todas las variables fueron recogidas en las tres visitas. En cuanto a los valores de CD4 y carga viral fueron obtenidas de las historias clínicas informatizadas y se tomaron los valores más cercanos a la visita con el terapeuta. Según el protocolo terapéutico de la Dirección General de Instituciones Penitenciarias la analítica a los pacientes en tratamiento con antirretro-

virales, se realizó cada tres meses, a excepción de aquel paciente que había sufrido un proceso febril o había sido vacunado, a quien para evitar la alteración en la carga viral, se posponía la determinación viral en 1 mes.

La técnica de medición de CD4 fue la Citometría de flujo y para la carga viral se usó el NASBA o el PCR. A aquellos con carga viral indetectable se les asignó el límite de detección $<1,69 \log_{10}$ copias/ml.

Análisis estadísticos: se realizaron a través del paquete estadístico S-Plus 6 y se estableció un nivel de

	N (%)
Sexo	
Hombre	253 (90%)
Mujer	28 (10%)
Nivel de estudios	
Bachiller/técnico	21 (7,5%)
Estudios primarios	117 (41,6%)
Analfabeto/primarios incompletos	143 (50,9%)
Apoyo social dentro de prisión	
Sí	131 (46,6%)
No	150 (53,4%)
Morbilidad Psíquica	
Con morbilidad psíquica	118 (42%)
Sin morbilidad psíquica	163 (58%)
Salud autopercebida (año pasado)	
Mejor	118 (42%)
Igual	76 (27%)
Peor	87 (31%)
Motivo de ingreso	
Salud Pública	58 (20,6%)
Robo	192 (68,3%)
Otros	29 (10,3%)
Situación penal	
Preventivo	10 (3,9%)
Cumpliendo	271(96,1%)
Recibe suplementos alimenticios	
Me dan	84 (29,9%)
No me dan	197 (70,1%)
	Media (DS)
Edad (años)	35,4 (5,4)
Tiempo como consumidor de drogas (años)	13,9 (6,5)
Nº pastillas de antirretrovirales prescritas al día	9,2 (4,5)

*El 38,6% tenía una carga viral indetectable

Tabla I. Características basales de la muestra estudiada (N 281).

significación estadística $p < 0,05$. En primer lugar se realizó un descriptivo del perfil de la muestra, posteriormente para el análisis de cambio se realizaron los test de McNemar y Wilcoxon para las variables cualitativas y cuantitativas respectivamente.

Finalmente para analizar la evolución de los parámetros clínicos de CD4 y carga viral se realizaron dos modelos multinivel de regresión lineal de efectos fijos, donde el nivel 1 fueron las medidas repetidas y el nivel 2 los sujetos. Frente a los métodos tradicionales el análisis jerarquizado presenta la ventaja de realizar un adecuado manejo de las observaciones repetidas sobre cada individuo y además no requiere disponer del mismo número de observaciones (datos completos) para cada individuo, con la subsiguiente reducción del tamaño muestral. Esto conlleva a una menor precisión en las estimaciones y un riesgo de selección, ya que la muestra final es una submuestra de los participantes en el estudio que puede diferir de la muestra total en cuanto a la distribución de las variables consideradas. Además este tipo de análisis analiza de forma simultánea los efectos de las variables recogidas en cada nivel y permite medir su efecto sobre la variable dependiente teniendo en cuenta las interacciones entre niveles^{21,22}.

RESULTADOS

En la visita basal se encontraban un total de 4315 internos, de ellos 712 eran seropositivos de los cua-

les 349 estaban en tratamiento antirretroviral. De ellos 53 habían abandonado el tratamiento, lo que da un total de 296 reclusos tomando fármacos antirretrovirales (97,23%). Entre la primera y la segunda visita 67 de los entrevistados no estaban presentes en ese momento (concesión de libertad o traslado) y 30 no seguían tomando el tratamiento antirretroviral (retirada, abandono o intolerancia) obteniéndose información de 184 reclusos. En la tercera visita se entrevistaron a 137 pacientes ya que, 29 no seguían en tratamiento, 17 no estaban presentes en ese momento y 1 no quiso realizar la entrevista.

En la tabla I se muestran las características basales de la muestra estudiada. El 10% eran mujeres, el 50,9% tenía estudios primarios incompletos o era analfabeto, frente al 41,6% que tenía estudios primarios, la media de edad de esta muestra fue de 35,4 años. El 96,1% estaba en situación de condenado, siendo el robo (68,3%) y los delitos contra la salud pública (20,6%) los motivos de ingreso más frecuentes. El 42% de la muestra refirió encontrarse mejor que el año pasado frente al 31% que afirmó encontrarse peor. Todos los pacientes estudiados tenían prescrito una terapia antirretroviral altamente activa (TARGA). El 42% refirió padecer ansiedad o depresión en la última semana y el 46,6% refirió tener apoyo social dentro de la prisión. Recibía suplementos alimenticios el 29,9% de la muestra.

La media de los parámetros clínicos de CD4 y carga viral fueron de 2,48 y 2,89 respectivamente, pasando a 2,50 y 2,23 en la última visita. En cuanto a la

	1ª visita N (%)	2ª visita N (%)	p*	3ª visita N (%)	p*
Adhesión a los antirretrovirales					
No	154 (54,8)	104 (56,5)	0,896	79 (57,7)	0,579
Sí	127 (45,2)	80 (43,5)		58 (42,3)	
Morbilidad Psíquica					
Normal	163 (58%)	103 (56,3)	0,294	82 (59,9)	0,785
Ansioso y/o depresivo	118 (42%)	80 (43,7)		55 (40,1)	
Apoyo desde dentro					
Sí	131 (46,6)	83 (45,1)	0,312	68 (49,6)	0,728
No	150 (53,4)	101 (54,9)		69 (50,4)	
	Media (DS)	Media (DS)	p[†]	Media (DS)	p[†]
CD4 (Log₁₀ cel/mm³)	2,48 (0,35)	2,54 (0,35)	0,014	2,50 (0,33)	0,125
Carga viral (Log₁₀ copias RNA/ml)	2,69 (1,60)	2,55 (1,54)	0,776	2,23 (1,44)	0,397

* Test McNemar comparado con la primera visita.

† Test de Wilcoxon comparado con la primera visita.

Tabla II. Características clínicas y psicosociales en cada una de las visitas y análisis de cambio con respecto a la primera visita.

adherencia a los fármacos antirretrovirales el 45,2% fue clasificado como adherente en la primera visita y el 42,3% en la tercera. Al realizar el análisis de cambio se encontró que ni la carga viral ni la adherencia variaron significativamente entre las visitas, sin embargo el recuento de linfocitos CD4 aumentó significativamente entre la primera y la segunda visita ($p=0,014$), no describiendo este cambio significativo en la última visita. No se produjo un cambio significativo en el cambio de la morbilidad psíquica y el apoyo social en la segunda y tercera visita con respecto a la primera (tabla II).

Se realizaron dos modelos de regresión lineal multivariante con metodología multinivel en ambos modelos se encontró una relación inversa entre la carga viral plasmática y el recuento de linfocitos CD4 ($p<0,001$). En cuanto a la evolución de la carga viral plasmática aquellos reclusos sin morbilidad psíquica mostraron una reducción significativa ($p=0,017$) de la misma. Cabe destacar que aunque se encuentren en el límite de la significación aquellos con un mayor número de pastillas de antirretrovirales prescritas al día ($p=0,074$) y los que refirieron carecer de apoyo social dentro de prisión ($p=0,088$) mostraron un menor descenso de la carga viral y peor evolución del recuento linfocitario, respectivamente (tabla III).

DISCUSIÓN

Este trabajo pone en evidencia la importancia de los factores psicosociales en la evolución de los parámetros clínicos de los reclusos seropositivos en tratamiento antirretroviral.

El perfil de esta muestra constituida por sujetos jóvenes, en su mayoría hombres, con estudios básicos y cumpliendo condena, coincide con el perfil de la población reclusa española y con la de otros países¹⁰.

Sin embargo, este trabajo tiene varias limitaciones que deben tenerse en cuenta para la interpretación de los resultados. En primer lugar, en el medio penitenciario debido a la concesión de libertad y a la gran movilidad interpenitenciaria se producen un alto número de pérdidas a lo largo de un seguimiento²³. Aunque para las pérdidas sea imposible predecir su comportamiento, se utilizó el análisis multinivel que ha sido descrito como el más adecuado para cohortes con alto número de pérdidas²¹. Por otro lado, la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral varía con el tiempo produciéndose un rápido incremento de las defensas en el primer mes, siendo este incremento menos pronunciado en los sucesivos meses. Igualmente, se ha determinado que aquellos pacien-

Factores asociados con la evolución de los linfocitos CD4	β	t	p
Constante	2,694	71,461	<0,001
Apoyo social dentro de prisión			
Sí			
No	-0,023	-1,707	0,088
Adhesión a los antirretrovirales			
No			
Sí	-0,009	-0,787	0,431
Carga viral (Log_{10} copias RNA/ml)	-0,069	-5,997	<0,001
Factores asociados con la evolución de la carga viral plasmática	β	t	p
Constante	5,129	13,701	<0,001
Adhesión al tratamiento antirretroviral			
No			
Sí	-0,032	-0,702	0,483
Morbilidad psíquica			
Con morbilidad psíquica			
Sin morbilidad psíquica	-0,116	-2,384	0,017
Numero de pastillas de antirretrovirales prescritas al día	-0,006	-1,788	0,074
CD4 (Log_{10} cel/ mm^3)	-0,916	-6,199	<0,001

Tabla III. Análisis de regresión lineal multinivel de los factores asociados a la evolución de los linfocitos CD4 y la carga viral plasmática.

tes sin previas experiencias con el tratamiento consiguen mejores resultados. Esto debe tenerse en cuenta, ya que no se tiene información de cuánto tiempo llevaban en tratamiento, si habían experimentado abandonos previos del tratamiento, si se produjeron cambios de tratamiento o si se detectaron mutaciones virales, factores que afectan a la evolución de los parámetros clínicos²⁴.

Por otra parte hay destacar que según el artículo 196.2 del Reglamento Penitenciario español, el empeoramiento del estado de salud en los reclusos con VIH puede acelerar su excarcelación, y que son éstos precisamente los que peor adherencia pueden mostrar.

La agresiva cinética viral y el efecto citopático en la célula infectada (aunque no se descartan mecanismos de destrucción indirecta o bloqueo linfocitario) se apuntan como los principales mecanismos del proceso de inmunosupresión. Esto hace que en este trabajo se vuelva a poner de manifiesto como el recuento de los linfocitos CD4 y la carga viral se correlacionen de forma inversa^{24,25}.

Puede parecer sorprendente el hecho de que la adherencia a los antirretrovirales no se encuentre asociada a un descenso de la carga viral o un aumento en los niveles de CD4. En este sentido, hay que tener en cuenta que aunque la adherencia ha sido descrita como un proceso dinámico que cambia con el tiempo²⁶, en este sentido únicamente el 18% fue considerado adherente en las tres vistas (dato no presentado). El hecho de que no se ha conseguido los niveles adecuados de adherencia podría explicar que no se consigan los resultados deseados.

En la literatura existen ciertas evidencias que asocian la morbilidad psíquica a una disminución en la actividad de las Células de estirpe (Natural Killer) y un aumento de los niveles de CD8 y de la carga viral, pero no con los niveles de CD4²⁷. En este sentido en este trabajo no puede ponerse de manifiesto esta asociación con el recuento de linfocitos CD8, los marcadores activos o los cambios de reactividad con el tiempo (si eran vírgenes o células memoria), ya que los servicios médicos de las diferentes prisiones, sólo consideran el recuento de linfocitos CD4 como único marcador de la función inmunológica.

En el trabajo de Cruess et al. se describe como el deterioro inmunológico producido por la depresión es reversible²⁷. Este aspecto tiene especial importancia, ya que esta ampliamente demostrado como los fármacos antidepresivos consiguen mejorar la depresión y la adecuada adherencia al tratamiento antirretroviral²⁸. En este sentido, debido a las características del medio penitenciario, en algunos casos, la prescrip-

ción de los psicotropos está restringida para evitar su comercio interno. Por ello se deben buscar nuevas alternativas en la dispensación de estos medicamentos, para mejorar la salud de esta población.

En cuanto al apoyo social se ha descrito como aquellos pacientes en tratamiento con antirretrovirales que tienen una pareja estable, se les asociaba un menor riesgo de progresión a SIDA o muerte²⁹. El mecanismo por el cual se produce la restauración inmunológica, aunque desconocida se ha apuntado a efecto que tiene el apoyo social sobre la adherencia a los antirretrovirales o que la pareja disminuye la morbilidad psíquica de los pacientes²⁹. En este sentido se hace necesario la realización de más estudios que pongan de manifiesto el efecto del apoyo social sobre las defensas de los pacientes en tratamiento con fármacos antirretrovirales.

Hay tener en cuenta que esta ampliamente descrita la asociación entre la morbilidad psíquica y el apoyo social con la adecuada adherencia a los antirretrovirales, tanto en el medio penitenciario como extrapenitenciario. Esto puede justificar el hecho que estos dos factores se hayan encontrado asociados con una mejor evolución a los parámetros clínicos³⁰.

Dada la imposibilidad de erradicar la infección y la ausencia de vacunas preventivas o terapéuticas frente al virus, el conocimiento de la inmunopatología de la infección del VIH puede contribuir a su erradicación o al menos a un mejor control de la infección, para reducir la progresión de la enfermedad²⁴.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial del VIH/SIDA. Diciembre 2005. Ginebra: UNAIDS 2005 (<http://www.unaids.org>).
2. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38 (4): 445-8.
3. Haubrich R, Little S, Currier J, Forthal D, Kemper C, Beall G, et al. The value of patients-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS*. 1999; 13: 1099-1107.
4. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*. 2001; 286 (20): 2568-77.

5. MacArthur RD, Perez G, Walmsley S, Baxter JD, Mullin CM, Neaton J, et al. Comparison of prognostic importance of latest CD4+ cell count and HIV RNA levels in patients with advanced HIV infection on highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2005; 6 (3): 127-35.
6. Wood E, Hogg R, Yip B, Harrigan R, Montaner J. Why are baseline HIV RNA levels 100,000 copies/ml or greater associated with mortality after initiation of antiretroviral therapy?. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38: 289-295.
7. Reus S, Portilla J, Gimeno A, Sánchez-Payá J, García-Henarejos JA, Martínez-Madrid O, et al. Predictores de progresión y muerte en pacientes con infección avanzada por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22 (3): 142-9
8. Vlahov D, Graham N, Hoover D, Flynn C, Bartlett J, Margolick J, Lyles C, et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users. Plasma viral load and CD4+ cell count. *JAMA*. 1998; 279: 35-40.
9. Anastos K, Barron Y, Cohen MH, Greenblatt RM, Minkoff H, Levine A, et al. The prognostic importance of changes in CD4+ cell count and HIV-1 RNA level in women after initiating highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (4): 256-64.
10. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001 23; 15 (17): 2251-7.
11. Bonnet F, Thiebaut R, Chene G, Neau D, Pellegrin JL, Mercie P, et al. Determinants of clinical progression in antiretroviral-naive HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy. Aquitaine Cohort, France, 1996-2002. *HIV Med*. 2005; 6 (3): 198-205.
12. Eiros JM, Mayo A, Ortega MP, Hernández B, Labayru C, Ortiz R. Estudio de las variables asociadas a la aparición y fracaso en términos de carga viral en individuos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clín (Barc)*. 2002; 118 (8): 589-93.
13. Levy M. Prison health services. *BMJ*. 1997; 315: 1394-1395.
14. Olry de Labry A, Plazaola J, Ruiz I, Soto JM, Antón JJ, Castro JM, Girela E. Estudio clínico y psicosocial de reclusos en tratamiento con antirretrovirales. *Rev Esp Sanid Penit*. 2003; 5 (3): 8-16.
15. Soto JM, Ruiz I, March JC. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected prison inmates (Spain). *Int J STD AIDS*. 2005; 16 (2): 133-8.
16. Stephenson B, Wohl D, Golin C, Tien HC, Stewart P, Kaplan A. Effect of release from prison and re-incarceration on the viral loads of HIV-infected individuals. *Public Health Rep*. 2005; 120: 84-88.
17. Springer S, Pesanti E, Hodges J, Macura T, Doros G, Altice F. Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-Infected prisoners: reincarceration and the lack of sustained benefit after release to the community. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 1754-60.
18. Sáiz de la Hoya P, Bedia M, Murcia J, Cebriá J, Sánchez-Payá J, Portilla J. Factores predictivos de infección por el VIH, VHC y coinfección en la población reclusa de una prisión española. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 (2): 53-7.
19. Martín JC, Castilla J, López M, Arranz R, González-Lahoz J, Soriano V. Impact of Chronic Hepatitis C on HIV-1 Disease Progresión. *HIV Clin Trials*. 2004; 5: 125-131.
20. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002; 16 (4): 605-13.
21. Wu H. statistical methods for HIV dynamic studies in AIDS clinical trials. *Statistical Methods in Medical Research*. 2005; 14: 171-192.
22. Potthoff R, Roy SN. A generalized multivariate analysis of variance model useful especially for grow curve problems. *Biometrika*. 1964; 51: 313-326.
23. Marco A, Gallego C, Lonca M, Pérez-Amigó P, Monfort A, Gramunt J et al. Estudio multicéntrico penitenciario sobre adherencia a corto plazo de una pauta antirretroviral con Nelfinavir y/o Saquinavir. *Rev Esp Sanid Penit*. 2002; 4: 4-9.
24. Alcamí J. Avances en la inmunopatología de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22 (8): 486-96.
25. Cloyd M, Chen J, Adegboyega P, Wang L. How does HIV cause depletion of CD4 lymphocytes? A mechanism involving virus signalling through its cellular receptors. *Curr Mol Med*. 2001; 1: 545-550.
26. Tesoriero J, French T, Weiss L, Waters M, Finkelstein R, Agins B. Stability of adherence to highly active antiretroviral therapy over time among clients enrolled in the treatment adherence demonstration project. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 33 (4): 484-93.
27. Cruess D, Douglas S, Petitto J, Have TT, Gettes D, Dubé B, et al. Association of resolution of major depression with increased natural killer cell ac-

- tivity among HIV-seropositive women. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 2125-2130.
28. Yun L, Maravi M, Kobayashi J, Barton P, Davidson A. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38: 432-438.
29. Young J, de Geest S, Spirig R, Fleep M, Rickenbach M, Furrer H, et al. Stable partnership and progression to AIDS or death in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: Swiss HIV cohort study. *BMJ*. 2004; 328: 15-21.
30. Puigventós F, Riera M, Delibes C, Peñaranda M, De la Fuente L, Boronat A. Estudios de adherencia a los fármacos antirretrovirales. Una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119: 130-7.

CORRESPONDENCIA

Dra. Isabel Ruiz Pérez.
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Campus Universitario de Cartuja.
Apdo. de correos 2070.
18080 Granada, Spain.