

ORIGINAL

Evaluación de un programa de valoración de adherencia al tratamiento antirretroviral

C. Valdivia Vadell^a, P. Soler-Palacín^{b,*}, A. Martín-Nalda^b, M.J. Cabañas Poy^a, S. Clemente Bautista^a, M. Espiau Guarner^b y C. Figueras Nadal^b

^a Servicio de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 25 de febrero de 2011; aceptado el 17 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 14 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Adherencia a la medicación;
Fármacos antirretrovirales;
Niño;
Adolescente;
Virus de la inmunodeficiencia humana;
Determinación de concentraciones plasmáticas

Resumen

Introducción: Una baja adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) es la causa más frecuente de fracaso terapéutico tanto en niños como en adultos que viven con el VIH, siendo especialmente importante durante la adolescencia. En consecuencia, cualquier análisis de la efectividad del TARV deberá considerarse incompleto si no incluye una evaluación de la adherencia. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de un programa de valoración de la adherencia al TARV en una población de pacientes pediátricos infectados por el VIH.

Pacientes y métodos: Se trata de un estudio observacional y transversal, dentro del «Programa de educación sanitaria para la optimización de la adherencia en pacientes pediátricos con VIH», que forma parte del proyecto «No estoy solo». La adherencia se estudió simultáneamente mediante una combinación de diferentes métodos: entrevista personal, evolución de la carga viral y del recuento de linfocitos TCD4+, determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos y registros de dispensación de farmacia.

Resultados: Se incluyó un total de 20 pacientes (50% mujeres, edad mediana: 14,5 años). Se obtuvo un porcentaje de adherencia completa informada por el propio paciente o cuidador del 90% (IC 95%: 70-97,2%); sin embargo, el porcentaje medio de adherencia según los registros de dispensación fue significativamente inferior (83,3%; DE = 32,88). La media de principios activos/día y de medicamentos/día fue de 3,5 (DE = 0,83) y 5,5 (DE = 2,72), respectivamente. Hubo una relación inversa entre el n.º de medicamentos/día y las puntuaciones de adherencia (F = 13,8; p = 0,002). Ninguno de los métodos de evaluación se relacionó de manera estadísticamente significativa con la adherencia, presentando la determinación de concentraciones plasmáticas una tendencia a la significación.

Conclusiones: La adherencia global al TARV fue elevada y se vio favorecida por el uso de pautas posológicas sencillas. La adherencia informada por el paciente y/o el cuidador sobreestimó la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: psoler@vhebron.net (P. Soler-Palacín).

verdadera adherencia al TARV. Recomendamos la utilización simultánea de diversos métodos de valoración de la adherencia en los niños y adolescentes que viven con el VIH.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Medication adherence;
Anti-retroviral agents;
Child;
Adolescent;
Human immunodeficiency virus;
Drug monitoring

Evaluation of a program for assessing adherence to antiretroviral treatment

Abstract

Introduction: Poor adherence to antiretroviral treatment (ART) is the commonest cause of treatment failure in children and adults living with HIV, and this is especially important during adolescence. Therefore, any analysis of ART effectiveness in children should include an evaluation of adherence to ART. The aim of this study is to assess the usefulness of an ART adherence monitoring program in an HIV-infected paediatric population.

Patients and methods: An observational and cross-sectional study was performed, within the framework of the "Health Education Program for Optimising Adherence in Paediatric Patients with HIV", which is part of the "I am not alone" project. Adherence was assessed simultaneously by different methods: personal interview, therapeutic drug monitoring, pharmacy dispensing records and evolution of viral load and T CD4+ lymphocyte count.

Results: Twenty patients were included (50% female, median age 14.5 years). Percentage of self-reported full adherence was 90% (95% CI: 70-97.2%); however, the median adherence percentage according to pharmacy dispensing records was significantly lower (83.3%, SD = 32.88). The average of drugs and dosage forms per day were 3.5 (SD = 0.83) and 5.5 (SD = 2.72), respectively. There was an inverse relationship between the number of dosage forms per day and adherence scores ($F = 13.8$; $P = .002$). No single method was statistically related to adherence, although therapeutic drug monitoring showed a trend towards significance.

Conclusions: Global adherence to ART was high and was easier with simpler regimens. Self-reported adherence overestimated real adherence to ART in our cohort. The simultaneous use of different methods to assess adherence is recommended in HIV-infected children.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto una importante reducción de la mortalidad y morbilidad de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Su efectividad se supone óptima cuando la relación entre la dosis administrada y la dosis pautada – es decir, la adherencia-, es superior al 95%¹, aunque estudios más recientes indican que, con regímenes basados en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) y/o inhibidores de la proteasa (IP) potenciados, se podrían alcanzar los objetivos terapéuticos con menores niveles de adherencia, especialmente en pacientes con viremias previamente indetectables²⁻⁴.

Una mala adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) es la primera causa de fracaso terapéutico en niños⁵ y en adultos⁶⁻⁸ en las fases iniciales de la enfermedad, por delante del desarrollo de cepas del virus resistentes⁹. Los estudios realizados en pacientes pediátricos indican que la adherencia al TARV es un factor predictivo del impacto terapéutico¹⁰. Asimismo se ha puesto en evidencia que, a menudo, la adherencia es subóptima^{11,12}. Debe tenerse en cuenta, además, que estos fracasos terapéuticos constituyen un problema de ineficiencia del sistema de salud pública ya que reducen la efectividad clínica de una medicación que resulta muy costosa (6.000 euros por paciente/año)¹³. Por todo ello, es necesaria la instauración de programas de

atención global al paciente, tanto para evaluar la efectividad del TARV, como para elaborar estrategias de actuación dirigidas a optimizar los resultados. La evaluación de la adherencia al TARV se puede realizar mediante métodos directos e indirectos, cuyo uso simultáneo minimiza las limitaciones e incrementa la exactitud.

El objetivo principal del presente estudio es evaluar la utilidad de un programa de valoración de la adherencia al tratamiento antirretroviral en una población de pacientes pediátricos con VIH adquirido por transmisión vertical. Los objetivos secundarios son detectar las características del tratamiento, paciente o cuidador que puedan repercutir en la adherencia; correlacionar el grado de adherencia de cada paciente con los resultados clínicos y analíticos; y detectar posibles discrepancias entre los diferentes métodos de evaluación.

Pacientes y métodos

En el contexto del «Programa de educación sanitaria para la optimización de la adherencia en pacientes pediátricos con VIH», que forma parte del proyecto «No estoy solo», del Hospital Universitari Vall d'Hebron, se realizó un primer estudio observacional y transversal. Se incluyeron los primeros 20 pacientes menores de 18 años y que acudieron consecutivamente a control a la *Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria* del centro entre

marzo de 2008 y mayo de 2009. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético del centro (PR(AMI)140/2008).

En todos ellos se evaluó, como parte de su visita rutinaria, la adherencia al TARV mediante los diferentes métodos, tanto indirectos (evaluación de la adherencia mediante encuesta) como directos (concentraciones plasmáticas de ARV, recuento de CD4+ y carga viral y dispensación de ARV en farmacia). Los datos sobre los tratamientos y características demográficas se recogieron aparte. Los métodos que se utilizaron fueron los siguientes:

1. Evaluación de la adherencia informada: se determinó mediante un formulario (Anexo 1) que cumplimentaron los pacientes o cuidadores, previo consentimiento informado, junto con una enfermera entrenada para esta actividad. Las entrevistas las respondió el cuidador cuando éste era el responsable de la administración de la medicación. Se definió adherencia completa a la toma de todas las dosis en los 3 días previos a la entrevista (por ser el periodo de tiempo utilizado más habitualmente en este tipo de evaluaciones) y adherencia no completa a la falta de alguna de ellas. Además, en el mismo momento, los pacientes o cuidadores autoevaluaron su grado de adherencia mediante una escala analógica del 1 al 10 (de peor a mejor).
2. Determinación de concentraciones plasmáticas de antirretrovirales: se analizaron los niveles plasmáticos de IP y de ITINAN, siguiendo las recomendaciones de las guías existentes¹³. Se clasificaron en 3 categorías, dependiendo de que las concentraciones plasmáticas estuviesen dentro del rango terapéutico (terapéuticas), fuesen inferiores (infraterapéuticas) o superiores (supraterapéuticas). Se utilizaron como guía los márgenes terapéuticos considerados de referencia en adultos, recogidos en www.hivpharmacology.com, utilizados también en población pediátrica en el estudio de Nso-Roca et al¹⁴. Todas las muestras analizadas se extrajeron el día de la visita, en ayunas y antes de la toma de la siguiente dosis de medicación. La determinación de concentraciones plasmáticas de ARV se estudió mediante cromatografía líquida de alta eficacia en fase reversa y detector de ultravioleta en el Laboratorio de Farmacología y Toxicología del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Centro de Diagnóstico Biomédico del Hospital Clínico de Barcelona.
3. Evolución de la carga viral: la medición del HIV RNA viral (en copias/ml) se clasificó según fuera detectable (si ≥ 50) o indetectable (si < 50). Para detectar el RNA del VIH-1 se utilizaron los métodos NASBA a tiempo real (Easy Mag y Nuclisens Easy Q, de BioMerieux).
4. Evolución del recuento de linfocitos CD4+: El estudio de inmunofenotipo linfocitario se realizó con métodos de citometría de flujo con cultivos de anticuerpos monoclonales (Becton-Dickinson-Facsalibur). Se compararon los valores de linfocitos CD4+ (en porcentaje si el paciente era menor de 6 años, o en valor absoluto/mm³, si el paciente era mayor) obtenidos el día de la visita con los de la visita realizada 3 meses antes. Se consideró que la cifra de linfocitos CD4+ era: estable (si la variación era $\leq 5\%$ o ≤ 100 células/mm³), en descenso (si disminuía más del 5% o más de 100 células/mm³) o en aumento (si aumentaba más del 5% o más de 100 células/mm³).

5. Registro de dispensaciones de farmacia: la frecuencia de dispensaciones (entrega de medicación al paciente en el servicio de farmacia) establecida en nuestro centro es de 3 meses. Se revisaron los registros de dispensación de farmacia de un período de 6 meses (desde 3 meses antes hasta 3 meses después de la entrevista). Se calculó el porcentaje de dosis perdidas (calculando la proporción entre las dosis dispensadas y las prescritas para comprobar si el paciente había recogido medicación suficiente para el periodo entre una y otra visita) y el porcentaje de adherencia (100 - porcentaje de dosis perdidas). Se registraron los principios activos y los medicamentos, definidos como cada unidad de comprimido, cápsula o dosis de jarabe que recibió cada paciente.

La realización del presente estudio no supuso ninguna modificación en el control rutinario de los pacientes, puesto que todas las determinaciones realizadas se incluyen en el protocolo actual de seguimiento del centro.

Análisis estadístico

La relación entre 2 variables continuas se estudió a través de la prueba de la t de Student-Fisher o por regresión lineal. La relación entre una variable continua y una categórica se estudió a través del ANOVA. Al tratarse de una muestra de pequeño tamaño, se comprobó la significación estadística con la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. Para el cálculo de intervalos de confianza de las proporciones se utilizó el método de Wilson. Para el análisis se dispuso del software SPSS para Windows versión 15.0.

Resultados

Se incluyó un total de 20 pacientes, que representan la mitad de los pacientes que son atendidos en la unidad, como muestra inicial para este estudio. La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 14,5 años (rango: 1,5 a 17 años), siendo el 90% (n = 18) mayor de 12 años, y no se observaron diferencias de género. Todos los pacientes habían contraído la infección por transmisión vertical. La tabla 1 recoge las principales características demográficas, clínicas, analíticas y pautas terapéuticas de los pacientes el día de la entrevista.

La mediana de principios activos al día fue 3,5 (rango de 3 a 6 principios activos al día): 13 pacientes (65%) recibían 3, 5 pacientes (25%) recibían 4 y los 2 pacientes restantes recibían 5 y 6 principios activos al día, respectivamente. La mediana de medicamentos al día que recibía cada paciente era de 5,5 (2-12). El 80% (N = 13) de los pacientes recibía 5 o más medicamentos al día. Todos los pacientes recibían su medicación en forma de cápsulas o comprimidos, excepto uno, que la recibía en forma de suspensión oral.

Respecto a la evaluación de la adherencia informada a través del cuestionario y la entrevista personal, el porcentaje de adherencia completa fue del 90% (IC 95%: 70-97,2%). Sólo 2 pacientes (10%) informaron haber omitido alguna dosis en los últimos 3 días (adherencia no completa). Doce de las entrevistas se realizaron al paciente y 8 al cuidador. La puntuación media de adherencia global fue de 8,9 (DE = 1,2). Las puntuaciones propuestas por los cuidadores (9,8; DE = 0,5) fueron un 14% superiores a las referidas por los pacientes

Tabla 1 Resumen de las principales características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes y pautas terapéuticas

Edad (mediana)	14,5 años (R 1,5-17)
Sexo	50% hombres/50% mujeres
Vía de transmisión	100% transmisión vertical
CD4/mm ³ (mediana)	758,5 (R 108-4654)
CD4% (media ± DE)	32,625 (11,05)
Carga viral	85% indetectable/15% detectable
Principios activos (mediana)	3,5 (R 3-6)
Medicamentos (mediana)	5,5 (R 2-11)
Pauta de TARV	
2 ITIAN + ITINAN	10 (50%)
2 ITIAN + IP	6 (30%)
3 ITIAN	1 (5%)
Otras 3	(15%)

DE: desviación estándar; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; R: rango.

(8,4; DE = 1,3); (diferencia de medias = 1,4; IC 95%: 0,4-2,4; $p = 0,01$).

Los 2 pacientes que refirieron adherencia no completa eran mayores de 15 años. Debido a que la población de estudio incluía un rango de edades muy amplio con una distribución asimétrica, no se pudo establecer una relación entre la edad y la adherencia. No se observaron diferencias en las puntuaciones de adherencia en función del sexo ($p = 0,7$).

La [tabla 2](#) recoge las características recogidas en la entrevista, la determinación de concentraciones plasmáticas y marcadores analíticos y su relación con la puntuación de la adherencia (informada del 1 al 10). A medida que aumentaba el número de medicamentos al día, las puntuaciones de adherencia disminuían, de forma estadísticamente significativa ($F = 13,8$; $p = 0,002$). Por cada medicamento/día que recibía el paciente, la puntuación de adherencia disminuía 0,3 puntos sobre 10. Los regímenes posológicos de los 2 pacientes que refirieron adherencia no completa consistían en pautas que incluían 9 medicamentos/día y 11 medicamentos/día, respectivamente.

En el 60% ($N = 12$) de los tratamientos estudiados era necesario realizar restricciones dietéticas, que se seguían correctamente en el 66,6% ($N = 8$) de los casos. En ningún caso se refirieron dificultades a la hora de tomar/administrar la medicación debido a las características organolépticas de los medicamentos (sabor, tamaño de los comprimidos, etc.). Además, aquellos pacientes o cuidadores que informaron apreciar un mejor o igual estado de salud subjetivo respecto a la visita anterior presentaron puntuaciones de adherencia superiores que aquellos que decían encontrarse peor ($p = 0,002$; y $p = 0,008$, respectivamente; [tabla 2](#)).

El 20% ($N = 4$) de los pacientes o cuidadores afirmaron haber omitido alguna dosis alguna vez en caso de que el paciente no se encontrase bien. Al 70% ($N = 14$) de los pacientes/cuidadores no les preocupaba el hecho de tener que tomar/administrar la medicación fuera de su domicilio frente al 25% ($N = 5$) que sí, por dificultades para el

transporte y conservación. Uno de ellos no quiso contestar a esta pregunta. Sólo 2 pacientes refirieron tener que tomar alguna dosis fuera del hogar de forma habitual.

Cuando se evaluaron los resultados de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los diferentes antirretrovirales, se observó que el tratamiento de 19 de los 20 pacientes estudiados era susceptible de ser monitorizado (o sea, que incluía ITINAN o IP). De estos se obtuvieron concentraciones plasmáticas de 18 de ellos. Del total de estos 18 pacientes, el 56% ($N = 10$) se encontraron fuera del rango terapéutico y el 44% ($N = 8$) restante presentaron concentraciones terapéuticas. De los 2 pacientes que refirieron una adherencia no completa, uno presentó concentraciones plasmáticas infraterapéuticas, mientras que el otro presentó valores supraterapéuticos. Al estudiar la relación entre las puntuaciones de adherencia y las concentraciones plasmáticas ([tabla 2](#)), se observó que las puntuaciones de los pacientes con concentraciones infra o supraterapéuticas eran más bajas que las de los pacientes con valores terapéuticos, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,25$).

Sólo 3 pacientes (15%) presentaron cargas virales detectables, que oscilaron entre 900 y 9.800 copias/ml. Todos ellos refirieron haber tomado todas las dosis de antirretrovirales en los últimos 3 días y presentaban puntuaciones de adherencia de 8,5, 9 y 10, respectivamente. No se pudo relacionar el hecho de presentar cargas virales indetectables con una buena adherencia ($p = 0,66$), o viceversa.

La [tabla 2](#) recoge también los resultados de la evolución de los linfocitos T CD4+ desde la última visita y su relación con la puntuación media de adherencia. No se pudo demostrar de forma estadísticamente significativa que a mayor puntuación de adherencia informada se produjera una mejor evolución de linfocitos T CD4+ ya que, de hecho, los pacientes que se encontraban en descenso fueron los que presentaron una mayor media en la puntuación de adherencia. Dos de los 3 pacientes con carga viral detectable presentaron un descenso del valor de linfocitos T CD4+ respecto a la última visita, mientras que el tercer paciente mantuvo unos valores estables.

El porcentaje de adherencia medio según los registros de dispensación fue de 83,3% (DE = 32,8). Según el registro de dispensación de farmacia, 5 pacientes deberían presentar un porcentaje de adherencia inferior al 80%. El resto de pacientes presentó un 100% de adherencia. Este porcentaje fue inferior al obtenido mediante las entrevistas (75 vs. 90%; $p = 0,41$). En la [tabla 3](#) se comparan los datos de adherencia obtenidos en la entrevista con los obtenidos mediante la revisión del registro de dispensación de farmacia.

Discusión

En el programa de atención multidisciplinario al niño y adolescente que vive con el VIH que se lleva a cabo en nuestro centro, «No estoy solo», un punto que reviste especial interés es el seguimiento y mejoría de la adherencia al TARV de estos pacientes por considerarse un punto clave en el control de su enfermedad. Así, se ha utilizado una valoración desde múltiples enfoques para detectar los potenciales puntos a mejorar y en este sentido se ha desarrollado el presente estudio.

Tabla 2 Puntuación de adherencia al tratamiento antirretroviral según métodos indirectos y directos

	N (%)	Puntuación de adherencia (\bar{x} ; DE)	p
Conoce la medicación por su nombre			
Sí	15 (75%)	9,2 (0,96)	NS (p = 0,13)
No o parcialmente	5 (25%)	8,2 (1,79)	
Apreciación subjetiva del estado del paciente			
Mejor (a)	6 (30%)	9,7 (0,52)	(a) vs (c) p = 0,002 (a) vs (b) NS (p = 0,41) (b) vs (c) p = 0,008
Igual (b)	12 (60%)	8,9 (1,05)	
Peor (c)	2 (10%)	6,5 (0,71)	
N.º formas farmacéuticas			
2-4	8 (40%)	9,5 (0,76)	p = 0,002
5-7	8 (40%)	9,2 (0,92)	
8-11	4 (20%)	7,3 (1,26)	
Restricciones dietéticas			
Sí	12 (60%)	8,6 (1,43)	NS (p = 0,27)
No	8 (40%)	9,4 (0,74)	
¿Cree que dejar de tomar alguna dosis puede tener consecuencias?			
Sí	12 (60%)	9,0 (1,18)	NS (p = 0,62)
No o NC	8 (40%)	8,8 (1,40)	
Concentraciones plasmáticas de ARV			
Infraterapéuticos (a)	4/18 (22%)	8,3 (1,5)	NS (p = 0,25)
Terapéuticos (b)	8/18 (44%)	9,5 (0,76)	
Supraterapéuticos (c)	6/18 (34%)	8,6 (1,5)	
Evolución linfocitos CD4+			
Estables	11 (55%)	8,6 (1,43)	NS (p = 0,43)
En descenso	5 (25%)	9,4 (0,89)	
En aumento	4 (20%)	9,3 (0,96)	
Carga viral			
Detectable	3 (15%)	9,2 (0,76)	NS (p = 0,66)
Indetectable	17 (85%)	8,8 (1,32)	
Registros de dispensación			
Dispensaciones regulares	15 (75%)	8,9 (1,11)	NS (p = 0,88)
Dispensaciones irregulares	5 (25%)	9 (1,73)	

NC: no sabe; NS: no estadísticamente significativo.

Puntuación de adherencia: 1-10 (de peor a mejor). En negrita, los datos correspondientes a la evaluación mediante métodos indirectos; en normal, evaluados mediante métodos directos.

En cuanto a la evaluación mediante cuestionario y entrevista, el porcentaje de adherencia completo obtenido en el presente estudio (90%) es similar al obtenido en la mayoría de estudios que utilizaron la adherencia «autoinformada» en los 3 días previos a la entrevista. Sin embargo, cuando el período de valoración es mayor, en general las cifras de adherencia completa tienden a ser más bajas. La tabla 4 compara los principales trabajos que han utilizado este método. Es posible que la inclusión de esta encuesta en un programa de educación sanitaria explique, en parte, el elevado porcentaje de adherencia completa obtenido en nuestros pacientes, ya que el hecho de realizar un seguimiento más estrecho y la determinación periódica de la adherencia pueden haber contribuido a aumentar la motivación de los pacientes/cuidadores¹⁵. Sin embargo, la falta de datos anteriores a la implantación del programa impide sacar conclusiones a este respecto.

El hecho de que las puntuaciones realizadas por los cuidadores fuesen superiores a las de los pacientes puede deberse a que realmente los cuidadores controlen el tratamiento de forma más rigurosa, o a que tiendan a sobrestimar la adherencia, en comparación con los propios pacientes, fenómeno observado en otros estudios¹⁶⁻¹⁸. Además, no debe olvidarse que se trata de valoraciones subjetivas por lo que su valoración debe ser cuidadosa. El principal factor asociado a una mayor adherencia según el cuestionario y la entrevista fue la administración del TARV en pautas posológicas sencillas, que incluían menos medicamentos (< 6 medicaciones/día) y menos restricciones dietéticas, hecho reflejado también por otros estudios^{11,15,19}. Del mismo modo, el hecho de que aquellos pacientes/cuidadores con mejor adherencia mostrasen una tendencia a conocer mejor los fármacos que formaban parte del tratamiento y la importancia de una buena adherencia pone de manifiesto

Tabla 3 Correlación de la adherencia al TARV según métodos indirectos y registro de dispensación de la farmacia

Paciente	Edad (años)	AC	Puntuación adherencia	Tiempo entre dispensaciones (meses)	% de dosis perdidas según registro de dispensaciones	Estimación adherencia según % dosis perdidas	CV	DCP	CD4+
1	16	NO	6	4	33,3%	66,6%	IND	S	E
2	14	SI	10	5,5	83,3%	16,7%	IND	T	D
3	17	SI	10	5,5	83,3%	16,7%	IND	T	A
4	16	SI	9	4	33,3%	66,6%	IND	S	A
5	15	SI	10	6	100%	0%	IND	I	E
6	14	SI	8	3	0%	100%	IND	T	D
7	14	SI	9	3	0%	100%	IND	I	E
8	14	SI	10	3	0%	100%	IND	T	D
9	1,5	SI	9	3	0%	100%	IND	T	E
10	17	SI	8	3	0%	100%	IND	X	E
11	15	SI	9	3	0%	100%	DET	S	E
12	17	SI	7	3	0%	100%	IND	I	E
13	15	SI	10	3	0%	100%	DET	X	D
14	13	SI	8	3	0%	100%	IND	S	A
15	14	SI	10	3	0%	100%	IND	S	E
16	12	SI	10	3	0%	100%	IND	T	E
17	14	SI	10	3	0%	100%	IND	S	A
18	7	SI	10	3	0%	100%	IND	T	E
19	17	SI	9	3	0%	100%	DET	T	D
20	15	NO	7	3	0%	100%	IND	I	E
Media (DE)	13,9 (3,7)		8,9 (1,2)	3,4 (0,8)	16,6% (32,8%)	83,3% (32,8%)			

A: aumento de $> 5\%$ o $> 100/\text{mm}^3$ CD4+; AC: adherencia completa; CV: carga viral; D: descenso de $> 5\%$ o $> 100/\text{mm}^3$ CD4+; DCP: determinación de concentraciones plasmáticas; DE: desviación estándar; DET: detectable; E: estables; I: infraterapéuticas; IND: indetectable; S: supraterapéuticas; T: terapéutica.

Tabla 4 Evaluación de la adherencia al tratamiento antirretroviral según la literatura médica

Referencia	País	N	Edad pacientes	Información aportada por cuidador y/o paciente	Tiempo evaluado	% pacientes adherencia completa
Reddington et al ²¹ (2000)	Estados Unidos	90	15 meses -14 años	Cuidador	7 días	57%
Boni et al ³⁰ (2000)	Italia	37	8 años (mediana)	Cuidador	3 días	76%
Pontali et al ¹⁹ (2001)	Italia	44	1 años-17 años (media)	Cuidador	3 días	79,5%
					1-2 meses	68,2%
Katko et al ³¹ (2001)	Estados Unidos	34	18 meses-20 años	Cuidador	NI	34%
Murphy et al ³² (2001)	Estados Unidos	161	12 años -19 años	Paciente	NI	41%
Byrne et al ²² (2002)	Estados Unidos	42	4 meses-18 años	Cuidador	7 días	97%
Van Dyke et al ²⁵ (2002)	Estados Unidos	125	6,3 años (mediana)	Cuidador o paciente	3 días	70%
Farley et al ²⁴ (2003)	Estados Unidos	26	21 meses-12, 5 años	Cuidador	3 días	100%
Goode et al ³³ (2003)	Australia	18	4-15,5 años	Cuidador	21 días	67%
Gibb et al ³⁴ (2003)	Europa y Brasil	262	3 meses-16 años	Cuidador	7 días	74%
Wiener et al ²³ (2004)	Estados Unidos	35	11 años-21 años	Paciente	7 días	32,4%
Hammami et al ³⁵ (2004)	Bélgica	11	4 meses-19 años	Cuidador	3 días	73%
Mellins et al ¹⁶ (2004)	Estados Unidos	75	3a-13 años	Cuidador	30 días	60%
				Paciente		44%
Hosek et al ³⁶ (2005)	Estados Unidos	42	16 años-24 años	Paciente	1 día	58%
					14 días	20%
Williams et al ¹⁵ (2006)	Estados Unidos	2088	11,5 años (mediana)	Cuidador o paciente	3 días	84%
White et al ³⁷ (2008)	Jamaica	63	7,9 años (mediana)	Cuidador	4 días	85,7%
Biadgilign et al ³⁸ (2008)	Etiopía	390	9 años (media)	Cuidador	7 días	86,9%
Valdivia et al (2011)	España	20	14,5 años (mediana)	Cuidador o paciente	3 días	90%

NI: no indicado.

Basada y actualizada de Simoni JM, Montgomery A, Martin E, New M, Demas PA, Rana S. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. *Pediatrics*. 2007;119:1371-1383.

la necesidad de la tarea educativa del personal sanitario hacia los pacientes para conseguir el máximo rendimiento de la medicación y prevenir resistencias.

Un punto importante a tener en cuenta es que la gran mayoría de nuestros pacientes son adolescentes (hecho que refleja la realidad del paciente infectado por transmisión vertical en nuestro medio hoy en día), ya que se ha relacionado esta etapa de la vida con una menor adherencia al TARV. Así, en un estudio realizado con 2.088 pacientes de 3 a 18 años se observó que se producía un aumento significativo de la *odds ratio* (1,10 [1,1-1,2]; $p < 0,001$) con 10% de un aumento de posibilidades de no adherencia por cada año que aumenta la edad¹⁵. En la adolescencia el riesgo de abandono es más elevado, incluso en pacientes que previamente han sido buenos cumplidores. Los problemas que presentan los adolescentes a la hora de adaptar los complejos regímenes posológicos son similares a los de los adultos, pero con los inconvenientes añadidos de disponer de menos autonomía, movilidad y privacidad. Además, problemas en el entorno social/familiar, baja autoestima, toxicomanías, cambios hormonales y metabólicos -que hacen más prevalente la aparición de toxicidad-, y el hecho de encontrarse en un estado avanzado de la infección por VIH, pueden conducir al abandono del tratamiento^{13,20}. Por todo ello consideramos que se trata de una población sobre la que volcar todos nuestros esfuerzos en la mejoría de la adherencia al TARV.

A pesar de la buena correlación demostrada entre una buena adherencia «autoinformada» y la efectividad antirretroviral²¹⁻²⁵, deben tenerse presente una serie de limitaciones de este método como la tendencia a sobrestimar la adherencia o el reflejo solamente de un corto período de tiempo, pudiendo no detectar períodos de mala adherencia. Por todo ello es necesario utilizarla conjuntamente con otros métodos.

La determinación de concentraciones plasmáticas como método de control de la adherencia es un método directo, objetivo y fiable, pero no exento de inconvenientes. Los más destacados son: variabilidad individual (alteraciones en la absorción, interacciones medicamentosas, etc.), elevado coste y, por último, el no garantizar la continuidad del tratamiento (mejoría del cumplimiento previo a los controles analíticos)¹³. En nuestro trabajo, los pacientes con concentraciones plasmáticas en el rango terapéutico tendían a presentar puntuaciones de adherencia más elevadas, lo que concuerda con los datos del estudio de Nso-Roca et al.¹⁴ en el que se observó que las concentraciones plasmáticas infraterapéuticas, acompañadas de cifras bajas de linfocitos T CD4+, se presentan con mayor frecuencia en pacientes con baja adherencia.

Nuestro trabajo no permite sacar conclusiones acerca de la relación entre la adherencia y carga viral, posiblemente en relación con el bajo número de pacientes, sin embargo esta asociación ha sido demostrada por otros autores^{15,21,25}.

En cuanto a los registros de dispensación, las discrepancias detectadas al compararlos con los resultados de las entrevistas permite incrementar la exactitud de las mediciones de la adherencia. Por ejemplo, pacientes que no recogieron su medicación en 4, 5 o 6 meses, se autoasignaron puntuaciones de adherencia muy elevadas, cuando difícilmente podrían haber cumplido el tratamiento por falta de medicación. Sin embargo, no se puede descartar que el paciente

dispusiera de medicación de dispensaciones anteriores o que la hubiese compartido con algún miembro enfermo de la familia (fenómeno observado, ya que el paciente suele compartir diagnóstico con sus progenitores o hermanos).

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el pequeño tamaño de la muestra se justifica por tratarse de un estudio realizado con el objetivo de detectar los principales puntos a incidir. En segundo lugar, la recogida retrospectiva de los datos puede haber supuesto alguna pérdida, hecho minimizado al realizarse por los mismos responsables del programa. Finalmente, no se utilizó un cuestionario validado, ya que no existen cuestionarios dirigidos específicamente a la población pediátrica. A pesar de que se dispone de cuestionarios validados para la población adulta en nuestro país como el SMAQ y el SERAD^{26,27}, y que algunos autores sugieren utilizar la adaptación del SMAQ para la población pediátrica²⁸, se decidió adaptar los cuestionarios de GESIDA²⁹ por ser de fácil realización tanto por parte del personal sanitario como del paciente y/o cuidador.

En conclusión, la adherencia al TARV en los pacientes acogidos en nuestro programa, fue elevada y favorecida por pautas posológicas sencillas. El riesgo de abandono se incrementó en la adolescencia, por lo que consideramos que se debe intensificar el seguimiento en estos pacientes. Los pacientes con mejor adherencia tendieron a presentar concentraciones plasmáticas en el rango terapéutico con más frecuencia, lo que refuerza la idea de la utilidad de este método. Del mismo modo, los registros de dispensación del TARV en farmacia permitieron detectar discrepancias con los métodos de autoevaluación de la adherencia. Todo ello nos lleva a reforzar la idea de que a la hora de valorar la adherencia al TARV en el paciente pediátrico y adolescente que vive con el VIH, la combinación de diferentes métodos incrementa su utilidad. En este sentido, consideramos necesario que toda unidad encargada del cuidado de niños y adolescentes que viven con el VIH, incluya en el manejo de los mismos un seguimiento de la adherencia al TARV que incluya: cuestionarios de adherencia sencillos y adaptados a la edad del paciente, un seguimiento estrecho de su evolución inmunoviológica y de las concentraciones plasmáticas de los diferentes fármacos antirretrovirales que reciben, así como un control de la dispensación en farmacia de la medicación. Opinamos que dicha evaluación debería realizarse de forma semestral en todos estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los pacientes y sus familiares por haber hecho posible la realización de este trabajo, a la enfermera Ana Álvarez Roig por haber colaborado activamente en este proyecto, a los Dr. Bruno Montoro y Juan Carlos Suárez del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Vall d'Hebron por su revisión crítica del documento y a la Dra. Rosa López-Galera del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Centro de Diagnóstico Biomédico del Hospital Clínico de Barcelona por la determinación de las concentraciones plasmáticas de los antiretrovirales.

Anexo 1.

ENCUESTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS MAYORES Y ADOLESCENTES



ENCUESTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS MAYORES Y ADOLESCENTES

1. ¿Conoces cuál es tu medicación antirretroviral?

- Sí
- No

2. ¿Qué medicamentos tomas?

.....

.....

3. Tomas tu medicación en forma de:

(puedes responder más de una opción en el caso de que tomes diferentes medicaciones)

- Pastillas
- Cápsulas

4. ¿Cuántas pastillas o cápsulas tomas al día?

- Menos de 2
- Entre 2 y 6
- Más de 6

5. ¿Cuántas pastillas o cápsulas tomas por la mañana?

- Más de 2
- Menos de 2

6. ¿Cuántas pastillas o cápsulas tomas por la noche?

- Más de 2
- Menos de 2

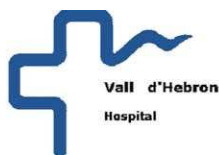
7. ¿Cuándo tomas la medicación?

(puedes responder más de una opción en el caso de que tomes diferentes medicaciones)

- Antes de las comidas (en ayunas)
- Durante las comidas
- Después de las comidas
- Sin relación con las comidas

8. ¿Tomas tu medicación siempre a la misma hora?

- Sí
- No



9. ¿Cuántas horas pasan entre las tomas de la medicación?

.....

10. ¿En algún momento del día tomas la medicación fuera de casa?
(colegio, trabajo, etc.)

- Sí
 No

11. Si es así, ¿cómo la transportas?

.....

.....

12. ¿Te preocupa tomar tu medicación fuera de casa?

- Sí
 No

13. ¿Cuál es el motivo?

.....

.....

14. Debido al tamaño de las pastillas o cápsulas que tomas, ¿te resulta difícil tragarlas?

- Sí
 No

15. ¿Has olvidado tomar la medicación en alguna ocasión en los últimos tres días?

- Sí
 No

16. ¿Cuántas veces?

.....

17. ¿Has tomado la medicación fuera de su horario en los últimos 3 días?

- Sí
 No

18. ¿Alguna vez dejas de tomar tu medicación si te encuentras mal?

- Sí
 No



19. Sí dejas de tomar alguna dosis de tu medicación, ¿crees que sucede algo?

- Sí
 No

20. Cuando hablamos de las resistencias a los medicamentos, ¿sabes lo que quiere decir?

- Sí. Explícalo:
-
- No

21. Si no tomas tu medicación correctamente, ¿crees que puedes desarrollar resistencias a tus medicamentos?

- Sí
 No

22. Respecto a tu salud, ¿cómo te encuentras?

- Mejor que la visita anterior
 Peor que la visita anterior
 Igual que la visita anterior

23. ¿Por qué es importante tomar bien tu medicación?

- Para encontrarme bien sólo ese día
 Porque me permite tener una vida normal
 Porque me lo han dicho mi médico y mi enfermera

24. Valora con la puntuación del 0 al 10 el cumplimiento de tu tratamiento:

(0 = muy mal; 10 = perfecto)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ENCUESTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN CUIDADORES (Padres, Abuelos, Tutores, etc.)



ENCUESTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN CUIDADORES (Padres, abuelos, tutores, etc.)

1. ¿Conoce cuál es la medicación antirretroviral del niño/a?

- Sí
- No

2. Nombre los medicamentos que toma:

.....
.....

3. La presentación de la medicación es en forma de:

(puede responder más de una opción en el caso de que tome diferentes medicaciones)

- Jarabe
- Pastillas
- Cápsulas

4. ¿Cuántas pastillas o cápsulas toma al día?

- Menos de 2
- De 2 a 6
- Más de 6

5. ¿Cuándo toma la medicación?

(puede responder más de una opción en el caso de que tome diferentes medicaciones)

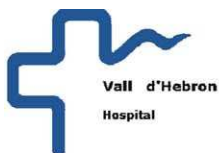
- Durante las comidas
- Antes de las comidas (en ayunas)
- Después de las comidas
- Sin relación con las comidas

6. ¿Toma la medicación siempre a la misma hora?

- Sí
- No

7. ¿Cuántas horas pasan entre las tomas de la medicación?

.....



8. ¿Cuántas pastillas o cápsulas toma por la mañana?

- Menos de 2
- Más de 2

9. ¿Cuántas pastillas o cápsulas toma por la noche?

- Menos de 2
- Más de 2

10. ¿En algún momento del día toma la medicación fuera de casa?
(colegio, trabajo, etc.)

- Sí
- No

11. En el caso de que tome su medicación fuera de casa, ¿es fácil para usted prepararla y transportarla?

- Sí
- No

12. ¿Le preocupa que tome la medicación fuera de casa (sin supervisión)?

- Sí
- No

13. ¿Ha olvidado darle alguna dosis de la medicación en los últimos 3 días?

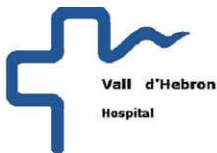
- Sí
- No

14. ¿En cuántas ocasiones?

.....

15. ¿Le ha dado en alguna ocasión la medicación fuera de su horario habitual?

- Sí
- No



16. ¿Alguna vez ha dejado de darle la medicación porque el/la niño/a se encontraba mal?

- Sí
- No

17. Si deja de tomar alguna dosis de su medicación, ¿cree que le pasa algo?

- Sí
- No

18. Cuando hablamos de las resistencias a los medicamentos, ¿conoce su significado?

- Sí. Explíquelo:
- No

19. Si en alguna ocasión no tomara la medicación correctamente, ¿cree que podría desarrollar resistencias a dicha medicación?

- Sí
- No

20. ¿Tiene problemas para administrarle la medicación?

.....

21. ¿Tiene problema al tomar su medicación? (dificultad para tragarla, rechazo del sabor del jarabe, ...)

- Sí
- No

22. ¿Cuál es su actuación cuando escupe o vomita la medicación?

- Se la vuelve a dar
- Espera a la toma siguiente
- Otras:

23. Respecto a la salud del niño/a, ¿cómo se encuentra?

- Mejor que la visita anterior
- Peor que la visita anterior
- Igual que la visita anterior



24. ¿Por qué es importante que tome bien su medicación?

- Para encontrarse bien sólo ese día
- Porque le permite tener una vida normal
- Porque lo han dicho el médico y la enfermera

25. Valore con la puntuación del 0 al 10 el cumplimiento de su tratamiento:

(0 = muy mal; 10 = perfecto)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Bibliografía

- Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000;30:S171–176.
- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [actualizada enero 2011]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2011-Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf>.
- Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2006;43:939–41.
- Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2005;40:158–63.
- Watson DC, Farley JJ. Efficacy and adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatric Infect Dis J.* 1999;18:682–9.
- Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35:261–8.
- Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow up. *AIDS.* 2002;16:1051–8.
- García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:105–10.
- Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilège (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team). *JAMA.* 2000;283:205–11.
- Flynn PM, Rudy BJ, Douglas SD, Lathey J, Spector SA, Martinez J, et al. Virologic and immunologic outcomes after 24 weeks in HIV type 1-infected adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004;190:271–9.
- Simoni JM, Montgomery A, Martin E, New M, Demas PA, Rana S. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. *Pediatrics.* 2007;119:e1371–1383.
- Steele RG, Grauer D. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: review of the literature and recommendations for research. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2003;6:17–30.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS para el seguimiento del paciente pediátrico infectado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Junio de 2009. Disponible en: <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/recoSeguimientoPediatico-VIHJunio09.pdf>.
- Nso-Roca AP, Larru B, Bellón JM, Mellado MJ, Ramos JT, González MI, et al. Niveles plasmáticos de antirretrovirales en niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Influencia del género y de la edad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:278–83.
- Williams PL, Storm D, Montepiedra G, Nichols S, Kammerer B, Sirois PA, et al., the PACTG 219C Team. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics.* 2006;118:1745–57.
- Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, Abrams EJ. The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:1035–41.
- Naar-King S, Frey M, Harris M, Arfken C. Measuring adherence to treatment of paediatric HIV/AIDS. *AIDS Care.* 2005;17:345–9.
- Dolezal C, Mellins C, Brackis-Cott E, Abrams EJ. The reliability of reports of medical adherence from children with HIV and their adult caregivers. *J Pediatr Psychol.* 2003;28:355–61.
- Pontali E, Feasi M, Toscanini F, Bassetti M, De Gol P, Nuzzolese A, et al. Adherence to combination antiretroviral treatment in children. *HIV Clin Trials.* 2001;2:466–73.
- Lyon ME, Trexler C, Akpan-Townsend C, Pao M, Selden K, Fletcher J, et al. A family group approach to increasing adherence to therapy in HIV-infected youths: results of a pilot project. *AIDS Patient Care STDS.* 2003;17:299–308.
- Reddington C, Cohen J, Baldillo A, Toye M, Smith D, Kneut C, et al. Adherence to medication regimens among children with

- human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:1148-53.
22. Byrne M, Honig J, Jurgrau A, Heffernan SM, Donahue MC. Achieving adherence with antiretroviral medications for pediatric HIV disease. *AIDS Read*. 2002;12:151-4, 161-164.
 23. Wiener L, Riekert K, Ryder C, Wood LV. Assessing medication adherence in adolescents with HIV when electronic monitoring is not feasible. *AIDS Patient Care STDS*. 2004;18:527-38.
 24. Farley J, Hines S, Musk A, Ferrus S, Tepper V. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:211-8.
 25. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, Wiznia A, Mohan K, Stanley K, et al., Pediatric AIDS Clinical Trials Group Adherence Subcommittee and Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 2002;109:61.
 26. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez 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;16:605-13.
 27. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldrà A, Rovira T, Viladrich C, et al., The SERAD validation team. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: The SERAD (self-reported adherence) study. *AIDS Research and human retroviruses*. 2007;23:1166-75.
 28. Barrueco N, Castillo I, Ais A, Martínez C, Sanjurjo M. Programa de atención farmacéutica a pacientes pediátricos en tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2005;29:367-74.
 29. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones gesida/sefh/pns para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral [actualizado junio 2008]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida.dcyrc2008.adherenciaTAR.pdf>.
 30. Boni S, Pontali E, De Gol P, Pedemonte P, Bassetti D. Compliance to combination antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16:371-2.
 31. Katko E, Johnson GM, Fowler SL, Turner RB. Assessment of adherence with medications in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1174-6.
 32. Murphy DA, Wilson CM, Durako SJ, Muenz LR, Belzer M, Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Antiretroviral medication adherence among the REACH HIV-infected adolescent cohort in the USA. *AIDS Care*. 2001;13:27-40.
 33. Goode M, McMaugh A, Crisp J, Wales S, Ziegler JB. Adherence issues in children and adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS Care*. 2003;15:403-8.
 34. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, McGee L, Compagnucci A, Lyall H. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:56-62.
 35. Hammami N, Nostlinger C, Hoeree T, Lefevre P, Jonkheer T, Kolsteren P. Integrating adherence to highly active antiretroviral therapy into children's daily lives: a qualitative study. *Pediatrics*. 2004;114:591-7.
 36. Hosek S, Harper GW, Domanico R. Predictors of medication adherence among HIV-infected youth. *Psychol Health Med*. 2005;10:166-79.
 37. White YR, Pierre RB, Steel-Duncan J, Palmer P, Evans-Gilbert T, Moore J, et al., Kingston Paediatric and Perinatal HIV/AIDS Study Group. Adherence to antiretroviral drug therapy in children with HIV/AIDS in Jamaica. *West Indian Med J*. 2008;57:231-7.
 38. Biadgilign S, Deribew A, Amberbir A, Deribe K. Adherence to highly active antiretroviral therapy and its correlates among HIV infected pediatric patients in Ethiopia. *BMC Pediatrics*. 2008;8:53.