

Adherencia de los pacientes a la terapia antiretroviral en los CESAMOS Alonso Suazo y Carrizal

Patient's adherence to antiretroviral treatment in two health centers in Tegucigalpa Honduras.

Gina Morales,* Miguel Aragón,† Tania Martínez,‡ Lesby Castro,§ Carlos Alonso†

RESUMEN. ANTECEDENTES: Los tratamientos antiretrovirales de gran actividad (TARGA) a nivel mundial cambiaron la historia natural del Sida. La TARGA en Honduras se inició en 2002, desconociéndose aun el grado de adherencia de pacientes en tratamiento. El objetivo del presente estudio es conocer: grado de adherencia, factores que lo condicionan y tasa de abandono en pacientes de Tegucigalpa. **METODOLOGÍA:** Estudio transversal. Universo: total de pacientes en TARGA atendidos en dos centros de atención integral (CAI). Definición de caso: todo usuario(a) de CAI, VIH positivo con TARGA, atendido(a) entre diciembre 2005-enero 2006. Medición de adherencia con 2 parámetros: dosis olvidadas en 4 días previos a entrevista y, retraso superior a un día para recoger tratamiento, según farmacia. Variables sociodemográficas/clínicas fueron analizadas, buscándose asociación con factores condicionantes por análisis bivariado, multivariable y regresión logística usando Epi-Info 3.2.2. **RESULTADO:** De 71 expedientes, cinco pacientes (7%) abandonaron tratamiento, uno murió y dos fueron transferidos a otros centros, apli-

cándose cuestionario a 63 pacientes. Los cuestionarios indicaron 84% de tasa adherencia y por farmacia 80%, encontrándose falta de adherencia asociada a olvido [OR_(RL) 11,4, 95% 2,1- 71,9, p=0.01] o por pérdida de una o mas citas en últimos 3 meses [OR_(RL) 22, 95% 3,70-154, p=0,00007]. **CONCLUSIÓN:** Resultados coincidentes con investigaciones en Centro América y Europa. Factores asociados a falta de adherencia pueden evitarse mediante intervenciones dirigidas en los CAI.

Palabras clave: Adherencia. Honduras. Terapia ARV.

ABSTRACT. BACKGROUND: highly active anti-retroviral therapies (HAART) altered the natural history of AIDS in the world. In Honduras, HAART initiated in 2002 and level of patient adherence is unknown. The aim of this study is to identify level of adherence, primary factors that contribute, failure rate for HAART in patients of Tegucigalpa. **METHODOLOGY:** Cross study. Universe: all HAART patients served by two integral attention centre (PCF). Definition cases: all users of PCFs, positive HIV, receiving HAART between December 2005 - January 2006. Measure of adherence with two parameters: forgotten doses in four days prior to interview and delay of greater than one day to restart treatment, for pharmaceutical. **Sociodemographic/clinical variables** were analyzed, looking for association of conditional factors through bivariate and multivariate analysis with logistical regression using Epi-info 3.2.2. **RESULTS:** Of 71 files,

* Salubrista. Residente de la Maestría de Epidemiología de Campo FETP- GAP. Depto. de ITS/VIH/SIDA Ministerio de Salud.

† Epidemiólogo. Consultor del CDC que trabajan en el Depto. de ITS/VIH/SIDA. Ministerio de Salud.

‡ Psicóloga. Programa de ITS/VIH/SIDA de la Región Metropolitana de Tegucigalpa.

§ Epidemiólogo. Programa de ITS/VIH/SIDA de la Región Metropolitana de Tegucigalpa.

Dirigir correspondencia a. Dra. Gina Morales Rosales Colonia Castaño Sur, Town House Portal del Castaño, 4ta. calle, contiguo a PONS. Email: ggmorales@yahoo.com.mx

five patients (7%) abandoned treatment, one died and two were transferred to other centers, questionnaire administered was 63 patients. Questionnaires indicated 84% adherence rate and for pharmacy 80%, lack of adherence was associated with forgetting dosage [OR_(LR) 11.4, 95% IC 2.1-71.0, p=0.01] and loss of one or more appointments in last three months [OR_(LR) 22, 95% IC 3.70-154, p=0.00007]. CONCLUSIONS: Findings coincide with studies in Central America and Europe. Factors found to be associated with adherence failure could be avoided through directed educational interventions by PCFs.

Keyword: Adherente. Highly active antiretroviral therapies. Honduras.

INTRODUCCIÓN

Con el surgimiento de los tratamientos antiretrovirales de gran actividad (TARGA), la historia natural de la infección por VIH en las personas que viven con sida (PVVS) ha cambiado. TARGA produce disminución de los niveles de copias de ARN del VIH e incrementa la cuenta de linfocitos CD4, logrando con ello una restauración de la función inmune en estas personas. Con este tratamiento se ha visto una disminución de la morbilidad, una reducción de la progresión de la infección a la enfermedad clínica y por lo tanto una disminución de la mortalidad en esta población.¹⁻⁴

Sin embargo, la terapia antiretroviral es un tratamiento a largo plazo, y mantener altos niveles de adherencia representa un gran desafío, tanto para el paciente como para los prestadores de servicios de salud⁵. Para maximizar sustancialmente el beneficio de la TARGA, es indispensable realizar medidas periódicas y fortalecer la adherencia de los pacientes a los antirretrovirales (ARV) y alcanzar resultados efectivos⁶. La obtención de estos beneficios requiere mantener niveles elevados de adherencia, por el contrario, una baja adhesión originaría un rebrote de la actividad viral y se podrían desarrollar cepas resistentes al tratamiento⁷. Algunos autores afirman que la adherencia completa a la TARGA es difícil y que algunos pacientes no lo consiguen, a pesar de su importancia⁸. Paterson *et al*, sugieren que para suprimir la replicación del VIH se necesita una adherencia igual o mayor del 95%⁵. Por lo tanto, bajos niveles de adherencia puede producir efectos

devastadores para el individuo y grandes problemas para la salud pública.

La TARGA en Honduras inició a finales del 2002, y para el año 2003 se estableció la estrategia de los Centros de Atención Integral (CAI). Esta estrategia respondió al compromiso del gobierno de expandir el acceso universal de las PVVS a la terapia ARV. Desde el inicio, en los CAI se brindó el manejo clínico, laboratorial (exámenes generales, CD4 y carga viral), terapia antiretroviral, cuidados de enfermería, consejería, apoyo emocional y social. Los primeros siete CAI pilotos fueron inaugurados en cinco regiones (Atlántida, Choluteca, Copán, San Pedro Sula y Tegucigalpa), atendiendo a 1,535 pacientes beneficiados en el 2003. En el 2004 se establecieron otros siete CAI, ubicados en 3 nuevos departamentos (Comayagua, Cortés y Yoro), alcanzándose a un total de 2,890 pacientes en TARGA ese año. Para el año 2005 estaban en proceso la apertura de cinco nuevos CAI, en las regiones departamentales de Valle, Islas de la Bahía, El Paraíso y Colón. Actualmente funcionan 22 CAI distribuidos en 10 departamentos, y se reportaron un total de 3,690 pacientes en TARGA en el país.

La norma de atención clínica del paciente adulto con VIH/SIDA de Honduras dice que para la terapia antiretroviral, la meta de adherencia deseada es 100%, a fin de mantener cargas virales indetectables⁹. En Honduras no se conoce el nivel de adherencia de los pacientes en TARGA, por lo que el objetivo del presente estudio es conocer el grado de adhesión a la TARGA e identificar cuáles factores la condicionan en los pacientes atendidos en los Centros de Salud Alonso Suazo y Carrizal de la Región de Salud Metropolitana, Tegucigalpa. Este es el primer estudio sobre adherencia de la TARGA en el país.

METODOLOGÍA

Se diseñó un estudio transversal cuyo universo consistió en el total de pacientes en TARGA, atendidas en dos CAI pertenecientes a la Región Metropolitana de Tegucigalpa, uno de ellos ubicado en el Centro de Salud del Alonso Suazo, con una área de influencia de 96.223 habitantes, y el otro, en el Centro de Salud del Carrizal, con una área de influencia de 45.051 habitantes.

Se incluyeron todos los pacientes de los CAI, con serología confirmada positiva por VIH, y que hasta enero 2006

acudían a consulta externa para seguimiento de su tratamiento ARV, recibido desde por lo menos dos meses antes del inicio del estudio.

Previo consentimiento informado y mediante un cuestionario aplicado por el médico del CAI se obtuvo información demográfica como edad, sexo, procedencia; sociodemográfica como escolaridad, estado civil, religión, profesión u oficio, situación laboral, si depende económicamente de alguien; variables epidemiológicas como fecha de diagnóstico de VIH, fecha de inicio de TARGA; variables clínicas como presencia de síntomas psicológicos, tratamiento para estos síntomas, apoyo emocional; variables de tratamiento como terapia que recibe, efectos adversos inducidos por la terapia, existencia de medicamentos en la unidad sanitaria; variables biológicas como niveles de CD4 y de carga viral (CV).

Según experiencias de otros estudios¹⁰⁻¹² se definieron dos parámetros para valorar la adherencia a la TARGA: a) A través del cuestionario se solicitó la información sobre las dosis olvidadas en los 4 días previos a la entrevista, considerando adherentes a los pacientes que ingirieron $\geq 95\%$ del total de dosis prescritas^{12,13}; b) Se consultaron los registros de farmacia y se consideraron no adherentes a los pacientes que habían acumulado un retraso superior a 1 día para recoger el tratamiento en la farmacia del Centro de Salud correspondiente.

Se elaboró una base de datos con el programa EpiInfo 3.2.2 para el tratamiento de los datos. Los análisis bivariados se realizaron con la prueba X^2 de Mantel-Haenzsel en el caso de variables cualitativas, con test T de student para variables cuantitativas, y test de Fisher en caso de que en la tabla uno de los valores sea igual o menor a cinco. Se realizó análisis de regresión logística para aquellas variables asociadas significativamente con la adhesión a la TARGA en el análisis bivariado. Se consideró el valor predictivo para la significancia estadística una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Aspectos generales

Del total de personas (71) en tratamiento con antiretrovirales en los dos CAI, 5 pacientes habían abandonado (7%), 1 fallecido y 2 trasladados a otros centros, por lo que se aplicó el cuestionario a 63 pacientes. En el cuadro

1 se describen las características demográficas encontradas en los PVVS con TARGA de los dos CAI.

Aspectos Clínicos

Más del 80% de los pacientes tenían menos de 1 año de haber sido diagnosticados como VIH, el 60% tenían menos de 1 año de tratamiento y 27% entre 1 y 4 años de tratamiento. El tipo de medicamento más utilizado fue de Zidovudine + Lamivudine + Efavirenz (53,9%) Stavudine + Lamivudine + Nevirapine (44,4%), y solamente 1 paciente tomaba Duovir + Crixivan (1,7%).

Las reacciones adversas a la TARGA reportadas con más frecuencia fueron vómitos, somnolencia, ronchas o úlceras en la piel, náuseas, cefalea, fatiga y dolor muscular. Cabe señalar que un 44% de los pacientes no refirieron haber tenido reacciones adversas.

En relación al cambio de TARGA, el 12,7% afirmó se le ha cambiado esta, 66,7% recibió apoyo emocional por personal calificado, 39,5% apoyo emocional en el seno familiar, 17% en grupos de auto apoyo, 14,8% en grupos religiosos, y un 19,7% no recibió ningún tipo de apoyo emocional. En el 69,8% de los pacientes el resultado de CD4 era menor de 200 células (la mayoría de estos exámenes fueron realizados al inicio de su TARGA) y al 91,9% no se les había practicado carga viral.

Grado de adherencia a la TARGA

De los pacientes encuestados, el 84% fue clasificado como adherente al tratamiento a través del cuestionario, y 80% por los datos de la farmacia. Solamente el 6,7% de los pacientes resultaron no adherentes por ambos criterios, el autodeclarado y registros de farmacia (ver cuadro 3). Los pacientes clasificados como no adherentes afirmaron como los motivos que les impedían tomar los medicamentos el olvido “se me olvida”, la confusión “no recuerdo si la debo tomar con o sin alimentos” y el acceso “se me acabó el medicamento”. El 19,4% afirmó haber perdido una o más citas en los últimos 3 meses.

Factores asociados con el nivel de adherencia a la TARGA

Al realizar análisis bivariado buscando factores asociados con el nivel de adherencia a TARGA, no se encontró esta asociación con los factores demográficos, socioeconómicos y relacionados con el tipo de tratamiento y dosis, tanto en los pacientes que lo declararon como en aquellos que retiraron sus medicamentos más de 1 días después de la

Cuadro 1. Características demográficas en PVVS con TARGA de los CAI Alonso Suazo y Carrizal

Características	Valor de n (%)
Número de entrevistados por CAI	
Alonso Suazo	40 (63,5%)
Carrizal	23 (36,5%)
Total	63 (100%)
Sexo	
Masculino	33 (52%)
Femenino	30 (48%)
Edad	
Media	34,3 años
Rango	19-60 años
D. E.	9,5 años
Grupo de edad	
15- 19 años	1 (1,5%)
20-24 años	11 (17,4%)
25-29 años	11 (17,4%)
30-34 años	8 (12,7%)
35-39 años	14 (22,2%)
40-44 años	11 (17,4%)
45-49 años	4 (6,3%)
50-54 años	0 (0%)
55-59 años	3 (4,7%)
Estado civil	
Soltero	23 (36,5%)
Casado	7 (11,1%)
Viudo	5 (7,9%)
Unión libre	28 (44,4%)
Procedencia	
Distrito central	52 (82,5%)
Fuera del distrito central	48 (17,5%)
Situación laboral	
Trabajando	53 (84,1%)
Sin trabajo	10 (15,9%)
Escolaridad	
Analfabeto	4 (6,3%)
Primaria incompleta	18 (28,6%)
Primaria completa	20 (31,7%)
Secundaria incompleta	18 (28,6%)
Secundaria completa	3 (4,8%)
Religión	
Católico	23 (36,5%)
Evangélico	31 (49,2%)
Mormón	2 (3,2%)
Testigo de Jehová	1 (1,6%)
Otra religión	1 (1,6%)
Ninguna	5 (7,9%)

Cuadro 2. Efectos adversos reportados por los pacientes en TARGA

Efectos adversos a la TARV	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	28	44%
Vómitos	12	19%
Somnolencia	12	19%
Ronchas/úlceras en piel	12	19%
Náuseas	12	19%
Cefalea	12	19%
Fatiga	10	16%
Mialgias	10	16%
Palidez	8	12%
Malestar general	7	11%
Artralgias	7	11%
Diarrea	7	11%
Entumecimiento de miembros	3	4%

Cuadro 3. Grado de adherencia a la TARV

Criterio de adherencia	Número	Porcentaje
Autodeclarado		
Adherente	53	84,10%
No Adherente	10	15,90%
Farmacia		
Adherente	48	80%
No Adherente	12	20%

fecha de la cita. El único factor asociado a la no adherencia a la TARGA en pacientes que lo declararon en el cuestionario fue "olvido" y mediante el registro de farmacia fue "citas perdidas" (ver cuadro 4 y 5). Después se realizó regresión logística con variables que por análisis bivariado presentaban no adherencia y otras variables sin asociación estadística, resultando que se mantuvo la no adherencia con las variables "olvido" declarado en el cuestionario y "citas perdidas" en el registro de farmacia (ver cuadro 6).

DISCUSIÓN

Medir la adherencia a la TARGA en pacientes con VIH resulta difícil pues aún no se ha encontrado un método idóneo para ello¹⁰. Los resultados obtenidos en este estudio en el que se utilizó los dos parámetros, autodeclarado en el cuestionario y los registros de farmacia mostraron que 84,1% y 80% de los pacientes eran adherentes a la

Cuadro 4. Factores asociados a la falta de adherencia autodeclarada en PVVS con TARV

	No Adherente n = 10	Adherente n = 53	OR(95% IC)	valor P
No tomó su medicamento				
Por olvido	7 (43,7%)	9 (56,3%)	11,4(2,1- 71,9)	0,01
Otras causas	3 (6,3%)	44 (93,7%)	0,09 (0,01- 0,49)	

Cuadro 5. Factores asociados a la falta de adherencia en PVVS con TARV con retardo de más de 1 día para retirar sus medicamentos según variables fechas

	No Adherente n = 12	Adherente n = 48	OR(95% IC)	valor P
Pérdida de citas en los últimos 3 meses				
Ninguna	4 (8,3%)	44 (91,7%)	0,05 (0,01-0,27)	0,000
Pérdida de una o más citas	8 (66,7%)	4 (33,3%)	22 (3,70- 154)	

Cuadro 6. Factores asociados a la falta de adherencia autodeclarada en PVVS con TARV y registro de farmacia, mediante análisis de regresión logística

Variables	OR	95% I.C.	Valor P
No tomo su medicamento por olvido	105.271	1.5700 - 70.5883	0.0153
Perdida de una ó más citas en últimos 3meses	206.917	3.9444 - 108.5448	0.0003

TARGA respectivamente, valor levemente inferior al 85% reportado en Costa Rica y otros,¹¹⁻¹² y superior al encontrado en otros estudios que van de 50% al 80% de adherencia^{13,14,15}. Sin embargo, los resultados encontrados en este estudio no se pueden generalizar al resto de los Centros de Atención Integral existentes en el país, pero es el primer estudio para valorar el grado de adherencia a la TARGA, y al mismo tiempo un punto de partida para realizar un estudio orientado a conocer la problemática a nivel nacional. Inicialmente se contempló investigar los niveles de carga viral en plasma y asociarlos al grado de adherencia de los pacientes, pero encontramos que a un alto porcentaje (92%) de los pacientes no se le había practicado la carga viral.

Al igual que en otras investigaciones, no se demostró asociación entre el grado de adherencia y los factores

demográficos (sexo, edad, tener pareja), ni socioeconómicos (profesión, escolaridad, religioso o el trabajar o no) resultando similar a otros estudios¹⁶. A diferencia de otros estudios en este, el alto número de píldoras y largo tiempo de terapia, no se asoció a la no adherencia a la TARGA.^{17,18}

Encontramos asociación solamente con la variable “perdidas de dosis de medicamentos en los últimos 4 días por olvido” según lo autodeclarado en el cuestionario (OR = 11,4, IC: 2,1 – 71,9, *p* de 0,01), similar a lo reportado por Maggiolo *et al* y Fong *et al*,^{17,19} pero sin asociación de la misma variable por registros de farmacia.

Llama la atención que el 100% de los participantes afirma que en el CAI siempre hay disponibilidad de medicamentos, cuando a nivel nacional se reportaron falta de algunos ARV. Esto podría explicarse por el esquema de tratamiento donde el 100% de los pacientes recibe terapia de primera línea y un 76,2 % de éstos es genérico.

Entre las limitantes del estudio se encontró la falta de realización de la prueba de carga viral en un alto porcentaje de los pacientes estudiados (92%). Si este porcentaje fuese similar en las otras clínicas de atención integral, esto dificultaría hacer una asociación del grado de adherencia y los niveles de carga

viral en los pacientes como se ha realizado en otros estudios^{19,20}. Sabemos las dificultades en el país para hacer esta prueba, pero las autoridades nacionales deberían darle la prioridad que merece y ofrecer una mejor atención a las personas viviendo con VIH/sida atendidas en los CAI. En relación al CD4, esta prueba se le practicó a los pacientes estudiados, pero solamente al inicio de la terapia, careciéndose de pruebas subsiguientes para valorar la evolución del paciente. El conocer los factores asociados a la falta de adherencia encontrados en este estudio, servirá para que los servidores de salud de los CAI intervengan de una forma más dirigida a los PVVS, explicándoles más profundamente la importancia de la adherencia al tratamiento, tanto para mantener un sistema inmune, como para evitar resistencia a los medicamentos.

Después de esta experiencia, se recomienda realizar estudios similares en otros CAI para ampliar el conocimiento, ya sea de forma individual en cada centro, o a través de un estudio de carácter nacional. Se podría utilizar un cuestionario más simplificado y autoaplicado, con el propósito de mejorar la sensibilidad y evitar la influencia del médico sobre el paciente en las respuestas. Se deben dirigir esfuerzos que fortalezcan los servicios de consejería orientados a mejorar el nivel de adherencia de los pacientes. Otra medida es incluir la temática de adherencia a la terapia ARV en las reuniones de los grupos de autoapoyo, enfatizando su importancia para garantizar resultados significativos del tratamiento y evitar resistencias. Además las autoridades de salud deberían identificar las causas de la no realización de las pruebas de carga viral y CD4, y dar respuesta de forma priorizada para garantizar una calidad de atención a los pacientes en TARGA.

REFERENCIAS

- Morales Aguirre JJ. Panorama y tratamiento del SIDA en pediatría, *Rev Enf Inf Ped* 2001;15(59): 59-61.
- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Invest N Engl J Med 1998; 338: 853 – 860.
- Murphy EL, Collier AC, Kalish LA *et al.* Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 17 – 26.
- Gunhard HF, Wong JK, Ingnacico CC. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance blood and lymph nodes alter year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998; 72: 2422 – 8.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21 – 30.
- Gallant JE. Strategies for long-term success in the treatment of HIV infection. *JAMA* 2000; 283: 1329 – 1334.
- Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Talenti A. CD4-cell count in HVI-1 infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Lancet* 1998; 351: 723 – 4.
- Knobel H, Guelar A, Carmona A, Espona M, Gonzalez A, Lopez-Colomes JL *et al.* Virologic outcome and predictors of virologic failure of highly active antiretroviral therapy containing protease inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2001; 15: 193 – 9.
- Departamento de ITS/VIH/SIDA de la Secretaria de Salud de Honduras. Normas de Atención Clínica del Paciente Adulto con VIH/SIDA, Abril 2003; Cap.6: 122.
- Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón M *et al.* Factores predictores de no adherencia al tratamiento antiretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(10):491 – 7.
- Stout BD, Lean MP & Nicolai LM. Nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-positive patients in Costa Rica. *AIDS Patient Care STDS*. 2004 May;18(5):297-304.
- Nachegan JB *et al.* Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Soweto, South Africa. *AIDS REs Hum Retroviruses* 2004 Oct;20(10)1053-6.
- Gordillo V, el Amo J, Soriano V, Gonazalez J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1763-1769.
- Bandsberg DR, Hecht FM, Charleboi ED *et al.* Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000; 14: 357-366.
- Grupta N, Santos da Silva AC & Passos LN. The role of integrated home-care in patient adherence to antiretroviral therapy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Mai-Jun 2005; 38(3):241-245.
- Orrell C, Bangsberg D, Bradi M, Word R. Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa. *Official Journal of the International AIDS Society* 2003.
- Maggiolo F, Ripamonti D, Arici C, Gregis G, Quinzan G, Camacho GA, Ravasio L, Suter F. Simpler regimens may enhance adherence to antiretrovirals in HIV-infected patients. *Divisione di Malattie infettive, Ospedali Riuniti, Bergamo Italy. HIV Clin Trials*. 2002 sep-oct; 3(5): 371-8
- Lucia da Silveira V, Drachler M, Leite JC & Pinheiro CA. Characteristics of HIV Antiretroviral Regimen and Treatment Adherence. *Braz J Infect Dis* 2003; 7 (June): 194 – 201.
- Fong OW, Ho CF, Fung LY, Lee FK *et al.* Determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in Chinese HIV/AIDS patients. *VIH Medicine* 2003; 4, 133 – 138.
- Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan R, O'Shaughnessy MV & Montaner J. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4₊ cell count is 0.200 to 0.350 _ 109 cells/L. *Ann Intern Med*, 2003 Nov 18;139(10):810-816.