

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Apego al tratamiento antirretroviral en adolescentes

Adherence to the antiretroviral treatment in adolescents

Luis Xochihua-Díaz

*Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México, D. F., México.***Resumen**

La adherencia o el apego se definen como la medida en la cual el paciente sigue la modalidad de tratamiento acordada o la intervención prescrita.

La adherencia o el apego son la piedra angular para el éxito terapéutico, con la consecuente disminución de la carga viral y elevación de los CD4, la mejora importante en la calidad de vida, así como un futuro adecuado en el manejo de otros esquemas terapéuticos y la disminución de la resistencia a los antirretrovirales en pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana. Estudios prospectivos en adultos y niños han demostrado que el riesgo de la falla virológica aumenta en proporción a la pérdida de dosis administradas, así como a la producción de resistencias. Las evidencias indican que en los niños y adolescentes, los problemas de adherencia ocurren frecuentemente; múltiples estudios han reportado que esto se presenta desde un muy bajo porcentaje hasta 50% en los niños. Una variedad de factores, como la formulación médica (presentación farmacéutica), la frecuencia de dosis, la edad del niño y las características psicosociales de los padres y de los niños, han sido asociados a la adherencia, lo cual está cambiando, particularmente cuando los adolescentes no quieren ser diferentes a otros.

En la práctica clínica, el uso de sistemas de recordatorio, como buscapersonas y dispositivos de despertadores, son aceptados por algunos adolescentes.

Palabras clave. Apego; adherencia; virus de inmunodeficiencia humana; niños; adolescentes.

Summary

Adhesion or adherence is defined as the extent to which the patient follows the agreed treatment modality or intervention required. Adhesion or attachment is the cornerstone of therapeutic success. There is a resulting decrease in viral load and elevation of CD4 with significant improvement in quality of life. Appropriate future management and other therapeutic strategies decreased resistance to antiretroviral therapy. Prospective studies in adults and children have shown that the risk of virological failure increases in proportion to the lower doses administered as well as to resistance. Evidence suggests that adherence problems occur frequently in children and adolescents. Multiple studies have reported a very low percentage (50%) in children. There are a variety of factors such as drug formulation, e.g., presentation, frequency of doses, child's age, and characteristics of parents and children that have all been associated with adherence. This is changing, especially because adolescents do not want to be different from their peers. In clinical practice, the use of reminder systems such as paging devices and alarm clocks are accepted by some teenagers.

Key words: Adhesion; adherence; HIV; child; adolescence.

www.medigraphic.com

Autor de correspondencia: Dr. Luis Xochihua Díaz.

Correo electrónico: xochiludidr@hotmail.com

Fecha de recepción: 23-02-2009.

Fecha de aprobación: 25-02-2009.

Se define como adherencia o apego a la medida en la cual el paciente sigue la modalidad de tratamiento acordada, o la intervención prescrita.

La adherencia a los medicamentos antirretrovirales es fundamental para el éxito terapéutico en pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y por consecuencia para una mejor calidad de vida, además es uno de los factores de mayor importancia para la determinación de la supresión viral por efecto del tratamiento antirretroviral (ARV);¹⁻³ la falta de adherencia puede favorecer la falla virológica.

Estudios prospectivos en adultos y niños han demostrado que el riesgo de la falla virológica aumenta en proporción a la pérdida de dosis administradas.^{1,4-7}

Dosis subterapéuticas de los medicamentos ARV, por la falta de adherencia, favorece la producción de resistencias, las cuales pueden ser a una o más de las drogas administradas en el esquema indicado. Por otro lado, se ha relacionado a la producción de resistencia cruzada a otros ARV de la misma familia, lo cual compromete la eficacia del régimen administrado.

La adherencia subóptima tiene implicaciones para limitar el efecto futuro de ARV en pacientes que han desarrollado cepas virales resistentes a dichos medicamentos, siendo de suma importancia, ya que hay que recordar que estos tratamientos se inician en la infancia y adolescencia, y continúan en la edad adulta, de tal manera que si tenemos una buena adherencia al tratamiento, existirán menos posibilidades de desarrollar resistencia, y sí más alternativas de tratamiento en la edad adulta, ofreciendo, en consecuencia, un tratamiento de alta seguridad y eficacia.

Las evidencias indican que los problemas de adherencia ocurren frecuentemente en los niños y adolescentes; múltiples estudios han reportado desde un muy bajo porcentaje hasta 50% en los niños. Una variedad de factores, como la formulación médica (presentación farmacéutica), la frecuencia de dosis, la edad del niño y las caracterís-

ticas psicosociales de los padres y de los niños han sido asociados a la adherencia.^{6,8-11}

Estos hallazgos ilustran lo difícil que es mantener constantes los niveles de adherencia y, sobre todo, la necesidad de trabajar con los padres y familiares que están al cuidado de los menores, con educación, apoyo y supervisión integral.

A continuación se plantean algunos factores que se han asociado al apego en niños y adolescentes infectados con VIH.

Puntos específicos de adherencia en los niños

La adherencia es una conducta de salud compleja, influenciada por el régimen de medicamentos prescrito, como sucede en ciertos padecimientos crónicos como hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc.

Algunos factores del paciente, y la disponibilidad limitada de los ARV en las presentaciones para lactantes, como serían las suspensiones, representan un gran problema para la adherencia.^{7,12}

Además, lactantes y preescolares dependen de otras personas para la administración de los medicamentos, así como de la vigilancia a la tolerancia de la vía oral, efectos adversos y de la capacidad para la adhesión a un régimen de varios fármacos. Antes de iniciar el manejo, el menor necesita de la evaluación del personal médico y de su ambiente familiar, así como de la capacidad y la buena voluntad del paciente para tomar los fármacos.

El personal de salud, o los familiares, pueden valorar el derivar la responsabilidad sobre los escolares o adolescentes para que tomen sus medicamentos por sí solos, de acuerdo a la madurez que presenten, antes de que ellos terminen su desarrollo y sean capaces de tomar tales tareas. Existen muchas otras barreras a la adhesión para niños con infección por VIH. Por ejemplo, el personal de salud o el familiar pueden revelar el diagnóstico de infección por VIH al niño o adolescente

cuando ellos aún lo desconocen y no están preparados para asimilarlo, con la consecuente repercusión en el apego.

Pueden presentarse otros problemas específicos, como la renuencia al personal de salud para llenar prescripciones en sus comunidades, o situaciones alrededor de sus casas, como sucede en comunidades rurales o pequeñas rancherías, por lo que tienen que ocultar o re-etiquetar de nuevo los medicamentos, para mantener su confidencialidad y el secreto de su enfermedad dentro de la casa o fuera de ella, como en las escuelas o trabajos.

La falta de apoyo social y la poca vigilancia familiar favorece una marcada tendencia de saltarse las dosis, siendo muy irregular en sus tomas, principalmente cuando el padre o la madre están lejos de casa o cuando el niño está en la escuela.

Cuestiones de adhesión específicas para adolescentes

Los adolescentes infectados por VIH también afrontan desafíos en el apego.^{6,13,14} Varios estudios han identificado “la carga” que representa para ellos continuar con los medicamentos desde su infancia y, así, dar a conocer su modo del diario vivir, situación que favorece el que no lleven consigo la medicación.^{6,13}

La negación y el miedo a la infección por VIH son comunes, sobre todo en los jóvenes recién diagnosticados; esto puede conducir al rechazo para iniciar o seguir la terapia ARV.

La desconfianza al tratamiento médico, la desinformación sobre el VIH, la carencia de conocimientos sobre los medicamentos, falta de disponibilidad y eficacia de los tratamientos ARV, pueden ser barreras a la adhesión en los adolescentes, ya que se preocupan y no están convencidos de su tratamiento y, de esta manera, no llevan un seguimiento adecuado de la terapia ARV.

En los adolescentes infectados es común tener desafíos, como serían tomar regímenes de medi-

camentos complejos y una rutina de asistencia médica constante.

Sin embargo, los adolescentes pueden tener largas historias de apego inadecuado. Independientemente del modo de adquisición de infección por VIH, los adolescentes infectados pueden tener una autoestima muy baja, lo que los lleva a deprimirse, tener estilos de vida caóticos, caer en adicciones y, como fenómenos concomitantes, a enfermedades mentales y a una inadecuada adaptación al ambiente social por su enfermedad, debido a una carencia de apoyo familiar y social.

La depresión, el alcohol o el abuso de drogas, la falta de asistencia a la escuela, y la etapa de enfermedad por VIH avanzada, tienen correlación con la no adhesión.¹⁴

El apego a regímenes complejos es un problema importante, observándose una tendencia a cambiar, particularmente cuando los adolescentes no quieren ser diferentes a otros.^{15,16}

En la práctica clínica, el uso de sistemas de recordatorio, como buscapersonas y dispositivos de despertadores, son aceptados por algunos adolescentes. Pastilleros pequeños y discretos son otra alternativa, ofreciendo una manera organizada y útil para seguir su tratamiento.¹⁷

Evaluación del apego y la supervisión

El proceso de sensibilización al apego y evaluación deberán comenzar antes de que la terapia sea iniciada o cambiada, y deberá incorporarse una supervisión de apego rutinaria en cada visita clínica.

Deberá ser instituida una evaluación comprensiva para todos los niños en el inicio del tratamiento ARV o en el cambio de éste.

Las evaluaciones en cada visita deberán incluir a todo el personal de salud involucrado: médico, enfermera y trabajador social. Se realizarán exámenes conductuales por los psicólogos acerca de los factores que pueden afectar el apego, tanto al

niño como al adolescente, así como a la familia; estas pruebas ayudarán a identificar las necesidades individuales de intervención.

La sensibilización en el apego deberá enfocar el establecimiento de un diálogo y una coparticipación en la responsabilidad de tomar el medicamento. Deberán utilizarse preguntas específicas para obtener información sobre las experiencias pasadas, así como de las preocupaciones, intereses y expectativas sobre el tratamiento.

El apego es difícil de evaluar con exactitud; los métodos de evaluación han mostrado diferentes resultados, y cada intervención tiene limitaciones.¹⁷

El personal de salud, a menudo sobreestima el apego. La supervisión regular es la clave para la temprana identificación de problemas y puede reforzar la importancia de tomar el medicamento recetado.

La respuesta de la carga viral a un nuevo régimen es a menudo la indicación más exacta de adherencia, pero esto puede ser una medida menos valiosa en niños con historias de tratamientos largos y multirresistentes al virus.

Otras medidas incluyen: el informe cuantitativo de dosis omitidas reportada por el personal de salud, familiares, niños y adolescentes (enfocando dosis recientes omitidas durante un período de tres días o de una semana), las descripciones de los regímenes de medicamentos, y los informes de los obstáculos a la administración de éstos. Se recomienda hacer preguntas encaminadas acerca de la tensión, la carga de píldoras y el orden del día.^{6,11,17}

Las comprobaciones del canje de medicamentos en la farmacia y las cuentas de píldoras pueden identificar problemas de adherencia no aparentes.¹⁸

Dispositivos de monitoreo electrónicos como sistemas de supervisión de medicamentos (MEMS), que registran la apertura de botellas de medicación por un chip de ordenador en la tapa,¹⁹ han mostrado ser instrumentos útiles para medir la adherencia en algunos sujetos.^{18,20} Visitas no pro-

gramadas (de sorpresa) al domicilio, puede jugar un papel importante en la evaluación del apego y, en algunos casos, confirmar la no adherencia sospechada; también se puede confirmar la no adherencia cuando existen respuestas clínicas dramáticas y por laboratorio a la terapia ARV durante la hospitalización o en otros ajustes del tratamiento supervisados.²¹⁻²³

Estudios preliminares sugieren que la determinación de las concentraciones plasmáticas, y la supervisión dirigida a la toma de los medicamentos, pueden ser métodos útiles para identificar la no adhesión.²⁴ Es importante para los clínicos reconocer que la falta de apego es un problema común y que puede ser difícil que los pacientes confiesen la información de que no están tomando sus medicamentos.

Además, se ha visto que el apego puede cambiar con el tiempo; un adolescente que al inicio del tratamiento fue capaz de adherirse estrictamente, podría no mantener la adhesión completa con el tiempo.

La actitud de no juzgar severamente, y el tener una relación de confianza, promueven la comunicación abierta y facilita la supervisión. Es a menudo provechoso preguntar, tanto a los niños más grandes como al adolescente, sobre las dosis omitidas y de los problemas al tomarlas. Puede haber discrepancias significativas entre informes paternos e infantiles. Por lo tanto, se requiere del juicio clínico para interpretar la información de adherencia obtenida de las múltiples fuentes.²⁵

Estrategias para mejorar y apoyar a la adhesión

Se requiere de seguimiento intensivo, en particular durante los primeros meses críticos de haber iniciado el tratamiento; los pacientes deben ser vistos con frecuencia para evaluar la adherencia y determinar la necesidad de estrategias para mejorar y apoyar el apego. Las estrategias incluyen: desarrollo de los objetivos en los planes de tratamiento para cada necesidad de los pacientes, in-

tegración de la administración de medicamentos en las rutinas diarias de la vida (por ejemplo, asociando la administración de los medicamentos con las actividades diarias, como el cepillado dental), además de enfoques multifacéticos como el régimen relacionado con las estrategias de educación, de comportamiento y de apoyo dirigidas a los niños y a las familias.²⁶⁻²⁸

Aunque requieren de mano de obra muy intensiva, existen programas diseñados para la administración de la terapia antirretroviral altamente activa bajo observación directa a los adultos, ya sea en la clínica o en la casa, los cuales han demostrado resultados exitosos en los Estados Unidos de Norteamérica y en el resto del mundo, así como en los entornos con pocos recursos económicos.²⁹⁻³²

Estrategias relacionadas con el régimen

Regímenes de gran actividad ARV suelen requerir la administración de un gran número de píldoras o de sabores líquidos en múltiples dosis diarias, cada uno con los posibles efectos secundarios e interacciones de drogas.

En la medida de lo posible, deben simplificarse los regímenes con respecto al número de píldoras o al volumen del líquido prescrito, así como la frecuencia de la terapia, reduciendo al mínimo las interacciones medicamentosas y los efectos secundarios.

Cuando el apego es un problema, hay que abordar las cuestiones relacionadas con el medicamento, tales como los efectos secundarios, la mejoría observada, etc.

Si un régimen es demasiado complejo, puede ser simplificado. Por ejemplo, cuando el número de pastillas es grande, una o más drogas pueden ser modificadas para dar lugar a una terapia que contenga un menor número de pastillas. Cuando la adhesión está relacionada con el pobre sabor de un líquido o de pastillas trituradas, ayuda el engañar al gusto, al enmascarar el sabor por una

pequeña cantidad de jarabes de sabores o alimentos, siempre y cuando el medicamento no tenga una contraindicación en la administración de los alimentos, o bien, el niño puede ser enseñado a tragar píldoras a fin de superar la aversión al medicamento.³³

El niño o la familia relacionados con las estrategias

El principal enfoque adoptado por el equipo clínico para promover el cumplimiento de los medicamentos en los niños es el de educar a las familias acerca de la adhesión, y debe comenzar antes de que los ARV se hayan iniciado o modificado, incluyendo una discusión de los objetivos de la terapia, los motivos para hacer una prioridad el apego, y los planes concretos para apoyar y mantener la adherencia de la medicación del niño. Debemos explicarles, y tratar de ayudarles a entender, que el primer régimen ARV tiene la mejor oportunidad de éxito a largo plazo.

La adherencia del cuidador y las estrategias de educación deben incluir el suministro de información y herramientas del apego (material visual y escrito), un programa diario que ilustre los tiempos y dosis de medicamentos, la demostración de la utilización de jeringuillas, tazas para la medicación, etc. Se pueden utilizar una serie de herramientas de comportamiento para integrar a la rutina diaria del niño la toma de medicación en los pacientes infectados por VIH.

El uso de técnicas de modificación de comportamiento, especialmente la aplicación de refuerzos positivos, y el uso de pequeños incentivos para la aceptación de los medicamentos, pueden ser instrumentos eficaces para promover el apego.³⁴⁻³⁶

La disponibilidad de servicios de salud mental y el tratamiento de trastornos de la salud mental también pueden facilitar el apego a complejos regímenes ARV.

Para los niños que corren el riesgo de progresión de la enfermedad, y cuando el rechazo a los medicamentos es grave, con vómitos constantes,

o simplemente no quieren tomarlos, se puede considerar colocar una sonda de gastrostomía.³⁷

Las intervenciones a domicilio por parte de enfermería, pueden ser también benéficas cuando se dispongan de recursos suficientes.³⁸

Se ha aplicado la observación directa del tratamiento ARV en los adultos, con resultados prometedores;^{29-32,39} adoptándose este enfoque en algunos programas pediátricos para VIH, utilizando los servicios de enfermería a domicilio, así como la administración día a día de los medicamentos en la clínica.

El personal de atención a la salud está relacionado con las estrategias para mejorar la adherencia a través de sus relaciones con las familias. Este proceso de interrelación con la familia se inicia tempranamente por parte del personal de salud, cuando el médico está de acuerdo en el plan de tratamiento.

El fomento para una relación de confianza, y la participación abierta en la comunicación, son especialmente importantes. Las características que se han asociado con una mejor adherencia en los pacientes adultos son la coherencia, el ofrecer información lo más clara posible, preguntas, conocimientos técnicos y el compromiso de seguimien-

to. Varios son los recursos en la línea para VIH, disponibles como ayuda al personal de salud para convertirlos en difusores del conocimiento de la adherencia, de los factores que la afectan y de las estrategias para apoyar y mejorar ésta en niños, jóvenes y adultos.

Conclusión

Es muy importante que el personal de salud sensibilice a los familiares, antes de iniciar, durante y al hacer el cambio de un tratamiento ARV, sobre la importancia de conocer las estrategias para fomentar el apego. El adolescente, que por su naturaleza es rebelde, suspende o disminuye la ingesta de sus medicamentos que ha tomado desde su infancia, lo cual repercute en dosis subóptimas y favorece la aparición de cepas resistentes, llevando a una falla terapéutica e inmunológica, por lo que el equipo multidisciplinario que atiende a estos pacientes, como es la enfermera, psicólogo, trabajadora social, médico tratante etc., tienen la obligación de fomentar el apego en cada consulta con diversas estrategias, de acuerdo al paciente, a su edad, a si tiene familia o no, a las presentaciones de los productos, costo, condiciones psicosociales, etc., debiendo ser continua esta conducta de sensibilización a la adherencia.

Referencias

1. 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.
2. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics.* 2002; 109: e61.
3. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 682-9.
4. Flynn PM, Rudy BJ, Douglas SD, et al., and Pediatric AIDS Clinical Trial Group 381 Study Team. 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.
5. Howard AA, Armsten JH, Lo Y, et al. Prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS.* 2002; 16: 2175-82.
6. Murphy DA, Sarr M, Durako SJ, et al. Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 249-55.
7. Chadwick EG, Rodman JH, Britto P, et al. PACTG Protocol 345 Team. Ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected infants younger than 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: 793-800.

8. Reddington C, Choen J, Baldillo A, et al. Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 1148-53.
9. 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.
10. 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.
11. French T, Weiss L, Waters M, et al. Correlation of a brief perceived stress measure with nonadherence to antiretroviral therapy over time. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38: 590-7.
12. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS Steering Committee. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 56-62.
13. Belzer ME, Fuchs DN, Luftman GS, Tucker DJ. Antiretroviral adherence issues among HIV-positive adolescents and young adults. *J Adolesc Health*. 1999; 25: 316-9.
14. Murphy DA, Belzer M, Durako SJ, et al. Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Longitudinal antiretroviral adherence among adolescents infected with human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159: 764-70.
15. Rogers AS, Miller S, Murphy DA, et al. The TREAT (Therapeutic Regimens Enhancing Adherence in Teens) program: theory and preliminary results. *J Adolesc Health*. 2001; 29 Suppl 3: S30-8.
16. Lyon ME, Trexler C, Akpan-Townsend C, et al. 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.
17. AIDS Institute New York State Department of Health. Supportive care issues for children with HIV infection. 2001: 18-1-18-22. Available from: <http://www.hivguidelines.org/GuidelineDocuments/p-suppcare.pdf>
18. Farley J, Hines S, Musk A, et al. 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.
19. 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.
20. Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm*. 1991; 48: 1978-88.
21. Gigliotti F, Murante BL, Weinberg GA. Short course directly observed therapy to monitor compliance with antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 716-8.
22. Czyzewski DI, Runyan D, Lopez MA, et al. Teaching and maintaining pill swallowing in HIV-infected children. *AIDS Read*. 2000; 10: 88-94.
23. Roberts GM, Wheeler JG, Tucker NC, et al. Nonadherence with pediatric human immunodeficiency virus therapy as medical neglect. *Pediatrics*. 2004; 114: e346-53.
24. AIDS Institute New York State Department of Health. Promoting adherence to HIV antiretroviral therapy. Available from: <http://www.hivguidelines.org/Content.aspx>
25. Parsons GN, Siberry GK, Parsons JK, et al. Multidisciplinary, inpatient directly observed therapy for HIV-1-infected children and adolescents failing HAART: A retrospective study. *AIDS Patient Care STDS*. 2006; 20: 275-84.
26. Van Rossum AM, Bergshoeff AS, Fraaij PL, et al. Therapeutic drug monitoring of indinavir and nelfinavir to assess adherence to therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 743-7.
27. 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.
28. Haynes RB, McKibbin KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet*. 1996; 348: 383-6.
29. Wu AW, Ammassari A, Antinori A. Adherence to antiretroviral therapy: where are we, and where do we go from here? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31 Suppl 3: S95-7.
30. Winnick S, Lucas DO, Hartman AL, Toll D. How do you improve compliance? *Pediatrics*. 2005; 115: e718-24.
31. Williams AB, Fennie KP, Bova CA, et al. Home visits to improve adherence to highly active antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42: 314-21.
32. Jack C, Laloo U, Karim QA, et al. A pilot study of once-daily antiretroviral therapy integrated with tuberculosis directly observed therapy in a resource-limited setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36: 929-34.
33. Behforouz HL, Farmer PE, Mukherjee JS. From directly observed therapy to accompaniers: enhancing AIDS treatment outcomes in Haiti and in Boston. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 5: S429-36.

34. Jayaweera DT, Kolber MA, Brill M, et al. Effectiveness and tolerability of a once-daily amprenavir/ritonavir-containing highly active antiretroviral therapy regimen in antiretroviral naive patients at risk for nonadherence: 48 -week results after 24 weeks of directly observed therapy. *HIV Med.* 2004; 5: 364-70.
35. Dilorio C, Resnicow K, McDonnell M, et al. Using motivational interviewing to promote adherence to antiretroviral medications: a pilot study. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2003; 14: 52-62.
36. Hammami N, Nöstlinger C, Hoérée T, et al. Integrating adherence to highly active antiretroviral therapy into children's daily lives: a qualitative study. *Pediatrics.* 2004; 114: e591-7.
37. Shingadia D, Viani RM, Yogev R, et al. Gastrostomy tube insertion for improvement of adherence to highly active antiretroviral therapy in pediatric patients with human immunodeficiency virus. *Pediatrics.* 2000; 105: E80.
38. Berrien VM, Salazar JC, Reynolds E, McKay K, and HIV Medication Adherence Intervention Group. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected pediatric patients improves with home-based intensive nursing intervention. *AIDS Patient Care STDS.* 2004; 18: 355-63.
39. Mitty JA, Stone VE, Sands M, et al. Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: a work in progress. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 98.