



Farmacia Hospitalaria

ISSN: 1130-6343

[farmhosp@grupoaulamedica.com](mailto:farmhosp@grupoaulamedica.com)

Sociedad Española de Farmacia  
Hospitalaria  
España

Ibarra Barrueta, O.; Urrutia Losada, A.; López de Torre Querejazu, A.; Mayo Suárez, J.;  
Martínez Gutiérrez, E.; Martínez-Bengoechea, M.J.

Evolución de la adherencia al tratamiento antirretoviral del 2000 al 2008

Farmacia Hospitalaria, vol. 34, núm. 6, 2010, pp. 279-283

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365961369003>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en [redalyc.org](http://redalyc.org)

# Evolución de la adherencia al tratamiento antirretoviral del 2000 al 2008 ☆

O. Ibarra Barrueta<sup>a,\*</sup>, A. Urrutia Losada<sup>a</sup>, A. López de Torre Querejazu<sup>a</sup>, J. Mayo Suárez<sup>b</sup>, E. Martínez Gutiérrez<sup>b</sup> y M.J. Martínez-Bengoechea<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia, Hospital de Galdakao-Usansolo, Bizkaia, España

<sup>b</sup>Servicio de Infecciosas, Hospital de Galdakao-Usansolo, Bizkaia, España

Recibido el 19 de octubre de 2009; aceptado el 20 de enero de 2010

Disponible en Internet el 3 de agosto de 2010

## PALABRAS CLAVE

Adherencia;  
Terapia  
antirretroviral;  
Síndrome de la  
inmunodeficiencia  
humana adquirida  
(sida);  
Virus de la  
inmunodeficiencia  
humana

## Resumen

**Objetivos:** Evaluar la adherencia al tratamiento antirretroviral en la cohorte de pacientes VIH de nuestro hospital y ver su evolución a lo largo de 9 años; así como conocer el patrón individual de la adherencia con el tiempo.

**Métodos:** Estudio descriptivo de la evolución de la adherencia media anual y el porcentaje anual de pacientes con adherencias superiores al 95%, desde el 2000 al 2008. Se analizó el patrón individual de adherencia con el tiempo y se clasificó a los pacientes en adherentes consistentes, no adherentes consistentes y fluctuantes.

**Resultados:** En el análisis de 577 pacientes, la adherencia basal fue significativamente mayor en los pacientes *naïve* respecto a los pretratados.

La adherencia media anual aumentó ligeramente y se mantuvo en valores cercanos al 95%. Al igual que el porcentaje de pacientes con adherencia superior al 95%, que aumentó desde el 64% en el 2000 al 79% en 2008.

En cuanto al patrón individual de adherencia con el tiempo, de los 468 pacientes analizados, la mayoría (59%) fueron adherentes consistentes, un 4% no adherente y el resto (37%) presentaban fluctuaciones en su adherencia.

**Conclusiones:** En nuestra cohorte los valores de adherencia global se mantienen con el tiempo e incluso presentan una tendencia positiva; resultado de una monitorización sistemática de la adherencia e implantación de estrategias dirigidas a mantener la adherencia.

© 2009 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

☆ Este trabajo ha sido presentado como Comunicación Oral, con el número CT4, en el 5. Congreso de Sei Norte, celebrado en San Sebastián 7-9 de mayo 2009.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.net (O. Ibarra Barrueta).

**KEYWORDS**  
 Adherence;  
 Antiretroviral therapy;  
 Acquired human immunodeficiency syndrome (AIDS);  
 HIV

## Evolution of antiretroviral treatment adherence from 2000 to 2008

### Abstract

**Objectives:** To evaluate antiretroviral treatment adherence in the HIV patient cohort of our hospital and observe their evolution over a 9-year period; also to determine the individual pattern of adherence over time.

**Methods:** Descriptive study of the evolution of average annual adherence and the annual percentage of adherent patients greater than 95% from 2000 to 2008. We analysed the individual pattern of adherence over time and patients were classified into consistently adherent, consistently non-adherent, and fluctuating.

**Results:** In the analysis of 577 patients, baseline adherence was significantly greater in naïve patients with respect to those who were pre-treated.

Average annual adherence increased slightly and stayed at values around 95%. As with the percentage of patients with adherence greater than 95%, which increased from 64% in 2000 to 79% in 2008.

In terms of the individual pattern of adherence over time, of the 468 patients analysed, the majority (59%) were consistently adherent, 4% non-adherent, and the rest (37%) fluctuated in their adherence.

**Conclusions:** In our cohort the overall adherence values maintained themselves over time and even show a positive trend, likely the result of systematic monitoring of adherence and implementation strategies to maintain adherence.

© 2009 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El tratamiento antirretroviral (TAR) exige un nivel de adherencia alto por parte del paciente para asegurar su eficacia<sup>1</sup>. Pero no es suficiente con alcanzar una buena adherencia, es esencial mantenerla en el tiempo. Estudios realizados con los primeros tratamientos antirretrovirales de gran eficacia demuestran que son necesarios niveles de adherencia superiores al 95%<sup>2</sup>, aunque según nuevos estudios<sup>3</sup>, en caso de no nucleósidos (NN) e inhibidores de proteasa (IP) potenciados el nivel de adherencia sería algo menos exigente.

La adherencia se ve afectada por múltiples factores entre los que destacan los efectos adversos, la complejidad del tratamiento, el consumo activo de drogas y/o alcohol, así como la presencia de enfermedad mental<sup>4</sup>. Detectar y corregir los factores que pueden influir en la adherencia debería ser una actividad esencial en el seguimiento de estos pacientes; de hecho se han publicado varias revisiones sobre intervenciones para mejorar la adherencia<sup>5,6</sup>. Para ello es esencial monitorizar de forma rutinaria el nivel de adherencia y tener identificado al paciente no adherente.

Estudios longitudinales de adherencia al tratamiento TAR indican que la adherencia a largo plazo es difícil para la mayoría de los pacientes, incluso en pacientes con adherencias iniciales del 100%<sup>7,8</sup>. En el estudio de Murphy<sup>9</sup> en 231 adolescentes, el porcentaje medio de adherencia fue del 69%. Pero en relación a la adherencia longitudinal calculada solo en 65 pacientes inicialmente adherentes, se vio que el tiempo medio para la pérdida de la adherencia era de 12 meses (IC95%, 9–15) y que los factores relacionados con dicha pérdida fueron la edad y la depresión.

Otros estudios sugieren que la adherencia disminuye con el tiempo, pero son estudios con ciertas limitaciones, como son el tiempo de seguimiento, el número de pacientes, los

métodos de medida de adherencia utilizados y además los tratamientos no son los actualmente recomendados.

En el Hospital de Galdakao- Usansolo se empezó a monitorizar la adherencia de forma rutinaria a mediados del 1999, un año después de la creación de la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. Se calcula la adherencia interconsulta y el dato se comunica a los clínicos, justo en el momento de la consulta médica, lo que facilita la toma de decisión. En el 2000 se decidió calcular un nuevo indicador de adherencia: la adherencia media anual y desde el 2003 se incluye como indicador de calidad.

Con la monitorización sistemática de la adherencia, no solo nos interesa detectar al no adherente, sino también conocer la media de adherencia de nuestros pacientes y sobretodo mantenerla en el tiempo. Para lo cual se han realizado una serie de intervenciones en ese periodo de tiempo<sup>10</sup>, a partir del cual se instauró una nueva forma de trabajo donde se prestaba mayor atención farmacéutica al paciente no adherente. Además, desde la consulta de infecciosas se hace un seguimiento de los pacientes con asistencia irregular.

El objetivo de este estudio fue evaluar la tendencia de la adherencia al tratamiento TAR en la cohorte de pacientes VIH de nuestro hospital en un período de 9 años. Se pretende, además, conocer el patrón individual de evolución de la adherencia con el tiempo.

## Método

Estudio descriptivo de la evolución de la adherencia en un periodo de 9 años, desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre del 2008. Se estudiaron todos los pacientes VIH mayores de 18 años en tratamiento TAR en el Hospital de Galdakao-Usansolo. Se excluyeron los pacientes que no

tenían datos de adherencia, principalmente porque la duración del tratamiento fue inferior a 3 meses.

La dispensación de fármacos en nuestro hospital es mensual y la adherencia media anual se mide por intervalos de 12 meses, coincidiendo con el año natural. Para el cálculo de la adherencia se utilizaron los registros de dispensación de farmacia (RDF)<sup>11</sup> y se definió la adherencia como el número de días de TAR dispensado dividido por el número de días entre el intervalo de estudio, expresado en porcentaje.

Se analizaron los siguientes variables basales: sexo, origen, edad y experiencia previa al tratamiento antirretoviral (*naive* o pretratado) al inicio del seguimiento. Se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  para analizar variables cualitativas y la prueba de la t de Student para las cuantitativas.

Para la valoración de la adherencia anual se consideraron solo los pacientes en tratamiento al menos durante 3 meses en ese año y se excluyeron los pacientes en suspensión de tratamiento, los trasladados, los fallecidos y los que abandonaron el tratamiento.

Se calculó la adherencia media anual más la desviación estándar (DE), así como el porcentaje de pacientes con adherencia óptima, superior al 95%, y los pacientes con adherencias superiores al 90%. La adherencia se consideró como una variable cuantitativa continua para calcular la adherencia media anual y como dicotómica (adherente o no adherente) para calcular el número de pacientes con adherencia óptima, en el modelo estadístico.

El tiempo medio de seguimiento de la adherencia por paciente se consideró como los años con datos de adherencia excluyendo los casos de suspensión del tratamiento, fallecimiento, traslado o abandono. Se calculó como mediana más el rango intercuartil (IQR).

Se analizó el patrón individual de adherencia con el tiempo y se clasificaron los pacientes como: «adherente consistente (AC)», cuando la adherencia era igual o superior al 90% (los superiores al 95% fueron considerados como adherentes excelentes) durante el tiempo de seguimiento; «no adherente consistente (NAC)», cuando la adherencia era inferior al 90%; y «fluctuantes» (F) si no se mantenía en alguno de los grupos anteriores. Para ello

solo se analizaron los pacientes con un seguimiento igual o superior a 3 años.

## Resultados

Del análisis de 608 pacientes en tratamiento antirretoviral, se seleccionaron 577 pacientes con datos de adherencia, un 72% de los cuales eran hombres y con una baja tasa de población extranjera, tal y como se expresa en la tabla 1. La edad media basal fue de 38,2 años y el 27% de la población era *naive* al tratamiento antirretoviral al inicio del seguimiento. La adherencia media basal fue de 93% (DE 9,9).

No hubo diferencias en los datos basales, a excepción de la edad de inicio que fue significativamente menor para las mujeres, 36,2 años frente a 38,9 en los hombres (diferencia 2,7 años, IC95% 4–6,8; p<0,0001).

Como se aprecia en la tabla, no hay diferencias entre los pacientes adherentes y no adherentes en relación con el origen y sexo. Si en cambio, cuando se considera la edad de inicio, de manera que los pacientes adherentes tienen una edad de inicio significativamente superior a los no adherentes. Finalmente, también la adherencia es significativamente mayor en el grupo de pacientes *naive* frente a los pacientes pretratados.

El tiempo medio de seguimiento de la adherencia por paciente fue de 3 años (IQR 3–9). Cuando se consideraron los datos de adherencia en global, la evolución desde el 2000 hasta el 2008 fue positiva, manteniéndose en valores altos, desde el 92,9% en el 2000 y en torno al 95% a partir del 2005 (tabla 2).

La figura 1 muestra la evolución del porcentaje de pacientes con adherencia óptima (mayor o igual al 95%), que ha aumentado desde el 64% del 2000 al 79% del 2008. El número de pacientes con adherencias superiores al 90% también ha sufrido un aumento pero algo más moderado.

En cuanto al patrón individual de adherencia con el tiempo, se analizaron 468 pacientes con un seguimiento igual o superior a 3 años, el 81% del total de pacientes. El 59% de los mismos, 278 pacientes, eran adherentes consistentes; mientras que solo un 4% (19 pacientes) eran

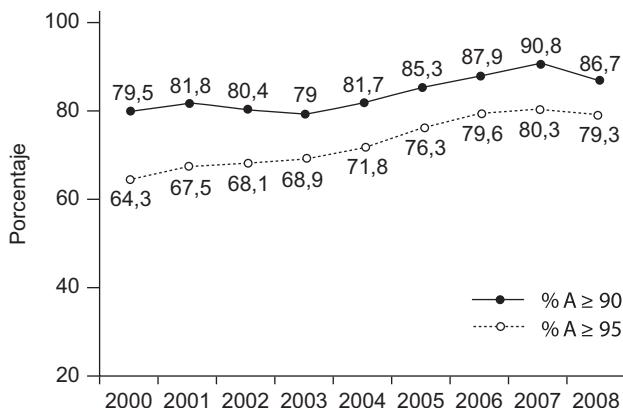
**Tabla 1** Características sociodemográficas basales

|                                | Total<br>n=577 | Pacientes adherentes*<br>n=383 | Pacientes no adherentes<br>n=194 | p valor |
|--------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------------------------|---------|
| Sexo (%)                       |                |                                |                                  | 0,845   |
| Mujeres                        | 28,1           | 67,3                           | 32,7                             |         |
| Hombres                        | 71,9           | 66                             | 34                               |         |
| Origen (%)                     |                |                                |                                  | 0,232   |
| Europeo                        | 96             | 66,8                           | 33,2                             |         |
| Africano                       | 2,6            | 75                             | 25                               |         |
| Sudamericano                   | 1,4            | 46,7                           | 53                               |         |
| Tratamiento previo (%)         |                |                                |                                  | <0,001  |
| Naive                          | 27,2           | 79,6                           | 20,4                             |         |
| Pretratados                    | 72,8           | 61,4                           | 38,6                             |         |
| Edad media inicio (media ± DE) | 38,2 (7,3)     | 38,6 (7,5)                     | 37,4 (6,7)                       | 0,04    |

\*Se consideran adherentes cuando la adherencia fue igual o superior al 95%.

**Tabla 2** Evolución de la adherencia media anual

|                  | 2000            | 2001             | 2002             | 2003             | 2004             | 2005             | 2006            | 2007            | 2008            |
|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| N.º de pacientes | 336             | 369              | 373              | 367              | 383              | 380              | 398             | 401             | 429             |
| Media % (DS)     | 92,92<br>(10,7) | 93,59<br>(10,18) | 93,34<br>(10,27) | 93,13<br>(11,12) | 93,87<br>(10,55) | 94,60<br>(10,86) | 95,68<br>(8,58) | 96,43<br>(7,56) | 95,45<br>(9,79) |



**Figura 1** Porcentaje de pacientes con adherencia superiores al 90 y 95%. %A ≥ 90: % de pacientes con adherencia superior al 90%; %A ≥ 95: % de pacientes con adherencia superior al 95%.

NAC y el resto de los pacientes (37%) presentaban fluctuaciones en su adherencia. El 73% (204/278) de los pacientes AC presentaron una adherencia superior al 95% de forma mantenida, por lo que se consideraron «adherentes excelentes».

En este grupo de pacientes donde se evaluó la consistencia de la adherencia, un 9,8% refirió algún abandono de tratamiento durante el seguimiento; principalmente en el grupo de pacientes con adherencias fluctuantes.

## Discusión

Las medias de adherencia anuales en nuestra población fueron altas, en torno al 95% y similares a datos publicados<sup>12</sup>, incluidos estudios en población española<sup>13</sup>.

En nuestro centro se han mantenido las cifras anuales de adherencia media y del número de pacientes con adherencia óptima a lo largo de 9 años, en contra de lo publicado en distintos estudios que demuestran una disminución de adherencia con el tiempo<sup>14</sup>. En una cohorte de 903 pacientes *naïve*<sup>15</sup> que inician tratamiento TAR desde 2000 a 2005 y con una mediana de seguimiento de 33 meses, la adherencia media baja del 79% a los 6 meses de iniciar tratamiento a un 72% en el periodo de 24–30 meses. Cooper et al<sup>16</sup> también confirman que en pacientes *naïve* y tras seis meses de seguimiento, el porcentaje de pacientes con adherencia inferior al 95% de las tomas aumenta, determinando una relación inversa entre el mayor número de síntomas asociados al VIH y al tratamiento; y la adherencia.

El análisis del patrón individual de adherencia indica que la mayoría de nuestros pacientes mantuvo niveles de adherencia óptimos durante el seguimiento mientras que

solo un 4% fueron no adherentes consistentes y más de un tercio presentó fluctuaciones entre niveles de adherencia óptimos y no óptimos. Datos similares a los presentados por Schonnesson et al<sup>17</sup>, donde un 61% de los pacientes se mantiene 100% adherente durante 24 semanas de seguimiento, un tercio comunica no adherencia en alguna visita de seguimiento y los casos de no adherencia mantenida son también mínimos.

En nuestra cohorte hay un ligero aumento de adherencia probablemente relacionadas con las intervenciones diseñadas para corregir la falta de cumplimiento<sup>18</sup>; además de otros factores como la progresiva simplificación de los tratamientos TAR y la disminución progresiva del abuso activo de drogas y alcohol. Del mismo modo en el estudio de Ostrop<sup>19</sup>, aumenta el porcentaje de pacientes con adherencia mayor del 80% tras una intervención, pasando del 75% en la fase retrospectiva al 84% en la fase prospectiva.

Una de las limitaciones que presenta este estudio es que se evaluaron solo los pacientes con recogida de medicación mínima durante 3 meses condicionado por el método de medida utilizado. Este método presenta la ventaja de poder utilizarse en situaciones donde la recogida de medicación está centralizada en una única farmacia, como ocurre en España donde se recoge la medicación en los Servicios de Farmacia de los hospitales que atienden al paciente. En una encuesta realizada en 68 hospitales españoles, el RDF era el método más utilizado como medida de adherencia<sup>20</sup>; además este método ha sido utilizado en diferentes estudios en población VIH<sup>21,22</sup>.

Otra limitación importante de nuestro estudio es el desconocimiento del impacto de la adherencia sobre la carga viral, variable relacionada con la eficacia. Al respecto, Gardner<sup>23</sup> sugiere que la disminución de adherencia es frecuente y tiene un impacto significativo en la durabilidad del tratamiento antirretroviral, de forma que una adherencia subóptima está fuertemente asociada a la menor duración del tratamiento.

Finalmente en nuestro estudio no se han tenido en cuenta los factores relacionados con la pérdida de adherencia. En otros estudios se han relacionado el uso de alcohol y drogas, la edad, los problemas económicos<sup>24</sup> y la depresión entre otros, con la pérdida de adherencia con el tiempo.

Como conclusión, en nuestra cohorte de pacientes los valores de adherencia se mantienen estables con el tiempo, incluso se puede decir que presentan una tendencia positiva. Aún así, no debemos olvidar que un 20% de nuestros pacientes tienen adherencias subóptimas y que una parte importante de los pacientes abandona el tratamiento.

Definitivamente, se debe monitorizar de forma rutinaria y continuada la adherencia para detectar a los pacientes no adherentes y desarrollar estrategias para mejorar su

adherencia, así como para mantenerla en niveles óptimos. Tampoco debemos obviar las inasistencias a las consultas y los abandonos de tratamiento. Por lo que se deberían diseñar estrategias diferentes para cada escenario, es decir, estrategias para mantener la adherencia óptima, estrategias para aumentar la adherencia y estrategias de mantenimiento del paciente en el sistema sanitario.

## Bibliografía

1. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007). Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional del Sida. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2007;25:32–53.
2. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000;133:21–30.
3. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2006;43:939–41.
4. Recomendaciones GESIDA/ SEFH/ PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. [actualizado 6/2008]. Disponible en: [http://www.gesida.seimc.org/pscientifica/fuentes/DcyRc/Gesida\\_dcycrc2008\\_adherenciaTAR.pdf](http://www.gesida.seimc.org/pscientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcycrc2008_adherenciaTAR.pdf).
5. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB, et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001442.
6. Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, Marks G, Crepaz N. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:S23–35.
7. Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH, Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care.* 1996;8:261–9.
8. Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R, et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS.* 2004;18:683–8.
9. Murphy DA, Belzer M, Durako SJ, Sarr M, Wilson CM, Muenz LR. Longitudinal antiretroviral adherence among adolescents infected with human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:764–70.
10. Ibarra MO, Corcostegui B, Peral J, Mayo J, Mora O, Martínez-Bengoechea MJ. Efficacy of AMA intervention to improve HIV medication adherence. Oral abstract. 3rd International Conference on HIV treatment adherence. Jersey City 2008.
11. Gardner EM, Burman WJ, Maravi ME, Davidson AJ. Selective drug taking during combination antiretroviral therapy in an unselected clinic population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:294–300.
12. Deschamps AE, De Geest S, Vandame AM, Bobbaers H, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Diagnostic value of different adherence measures using electronic monitoring and virologic failure as reference standards. *AIDS Patient Care.* 2008;22:1–9.
13. Muñoz- Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldrà A, Rovira T, Viladrich C, et al. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: The SERAD (Self- reported adherence) Study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:1166–75.
14. Lazo M, Gange SJ, Wilson TE, Anastos K, Ostrow DG, Witt MD, et al. Patterns and predictors of changes in adherence to highly active antiretroviral therapy: longitudinal study of men and women. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1377–85.
15. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:529–36.
16. Cooper V, Gellatly G, Hankins M, Fisher M, Horne R. The influence of symptom experiences and attributions on adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a six-month prospective, follow-up study. *AIDS Care.* 2009;21:520–8.
17. Schonnesson LN, Diamond PM, Ross MW, Williams M, Bratt G. Baseline predictors of three types of antiretroviral therapy (ART) adherence: A 2- year follow-up. *AIDS Care.* 2006;4:406–14.
18. Ibarra Barrueta MO, Martínez Gutiérrez E, Mayo Suárez J, Gabilondo Zelaia I. Adherence can be maintained over time after intensive intervention. 4th International Conference on HIV treatment adherence Miami. 2009.
19. Ostrop NJ, Hallett KA, Gill J. Long- term patient adherence to antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother.* 2000;34:703–9.
20. Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L; en representación del Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la Atención Farmacéutica en el paciente VIH en España. *Farm Hosp.* 2008;32:196–203.
21. Gross R, Yip B, Lo Re III V, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis.* 2006;194:1108–14.
22. Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to- prescription- refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *J Clin Epidemiol.* 2004;57: 117–1110.
23. Gardner EM, Burman WJ, Maravi ME, Davidson AJ. Durability of adherence to antiretroviral therapy on initial and subsequent regimens. *AIDS Patient Care STDS.* 2006;20:628–36.
24. Holmes WC, Bilker WB, Wang H, Chapman J, Gross R. HIV/AIDS-specific quality of life and adherence to antiretroviral therapy over time. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:323–7.