

Universidad del Valle de Guatemala

Facultad de Ciencias y Humanidades



**EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA AL
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS MEDIANTE INTERVENCIÓN DE APOYO
POR SMS**

Guatemala

2018

**EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA AL
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS MEDIANTE INTERVENCIÓN DE APOYO
POR SMS**

Universidad del Valle de Guatemala

Facultad de Ciencias y Humanidades



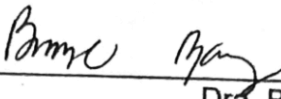
**EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA AL
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS MEDIANTE INTERVENCIÓN DE APOYO
POR SMS**

Trabajo de graduación presentado por
Sergio Alejandro Sánchez Ramos
para optar al grado académico de Licenciado en Química Farmacéutica


Guatemala

2018

Vo. Bo. :

(f) 
Dra. Brooke Ramay

Tribunal Examinador:

(f) 
Dra. Brooke Ramay

(f) 
Licenciado Ricardo Peralta

(f) 
Dr. Elfeego Rolando López García
Asesor

Fecha de aprobación: Guatemala, 31 de enero de 2018

PREFACIO Y AGRADECIMIENTOS

El documento que tiene en sus manos es el resultado de dos años de arduo trabajo. No lo menciono para sorprenderle, sino para reconocer que mucho del esfuerzo invertido fue gracias a una serie de personas y eventos fortuitos. Me tomo un par de líneas para agradecerle públicamente a:

Mis padres y hermanas, porque han invertido en mi educación y han creído en el potencial de lo que estudié y trabajé este tiempo.

Mis compañeros de universidad, por estar pendientes de mis avances y estar dispuestos a dar un buen consejo.

La Dra. Brooke Ramay y el Dr. Julio Juárez, por aceptar el reto de asesorar esta investigación y estar disponibles en cada momento que lo necesité.

El licenciado Ricardo Peralta, por ser un buen colega de trabajo, consejero, colaborador y reconocer que esta investigación tiene el potencial de cambiar la vida de muchos jóvenes de Guatemala.

Todos los miembros de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, por animarme y confiar que este proyecto puede beneficiar a los pacientes de la consulta externa de pediatría.

Y a Dios, porque sin Él, este trabajo no existiría.

ÍNDICE

LISTADO DE CUADROS	iii
LISTADO DE FIGURAS	iii
RESUMEN	iv
CAPÍTULOS	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO CONCEPTUAL.....	3
A. Antecedentes	3
B. Justificación.....	6
C. Planteamiento del problema.....	7
D. Alcances y límites.....	8
III. MARCO TEÓRICO	9
A. VIH.....	9
B. Tratamiento antirretroviral	12
C. Adherencia.....	14
D. SMS	18
IV. MARCO METODOLÓGICO	20
A. Objetivos	20
B. Hipótesis	20
C. Variables	21
D. Población	21
E. Muestra.....	22
1. Criterios de inclusión:	22
2. Criterios de exclusión	22
F. Procedimientos.....	23
G. Instrumentos	28
H. Diseño de Investigación	31
I. Análisis estadístico	31
V. MARCO OPERATIVO	34
A. Recolección y tratamiento de datos.....	34
B. Recursos.....	34
VI. RESULTADOS	35
A. Datos demográficos	36

B.	Descripción y recepción de mensajes de texto	37
C.	Medición de adherencia	45
D.	Impacto de intervención	46
VII.	DISCUSIÓN.....	54
VIII.	CONCLUSIONES	60
IX.	RECOMENDACIONES	62
X.	BIBLIOGRAFÍA	64
XI.	ANEXOS.....	69
A.	Cuestionario de adherencia.....	69
B.	Consentimiento informado.....	70
C.	Asentimiento informado.....	74

LISTADO DE CUADROS

Cuadro 1, Descripción demográfica de la población asistente al área de pediatría de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.....	21
Cuadro 2, Instrumento para revisión de expediente.....	28
Cuadro 3, Comparación demográfica.....	36
Cuadro 4, Resultados globales de adherencia por cuestionario.....	46
Cuadro 5, Resultados globales de adherencia por conteo.....	47
Cuadro 6, Comparaciones de mejora de adherencia por cuestionario.....	48
Cuadro 7, Variación en la determinación de adherencia por conteo.....	50

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1, Histograma de evolución de adherencia.....	49
Figura 2, Variación del porcentaje de adherencia, según presencia de adherencia por conteo para grupo control.....	51
Figura 3, Variación del porcentaje de adherencia, según presencia de adherencia por conteo para grupo intervención.....	52
Figura 4, Distribución de resultados de adherencia por conteo y cuestionario para grupo control.....	53
Figura 5, Distribución de resultados de adherencia por conteo y cuestionario para grupo intervención.....	53

RESUMEN

Se desarrolló un ensayo clínico, controlado y aleatorizado, de dos brazos o grupos, en el cual se incluyeron pacientes pediátricos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, y que asisten la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. El objetivo principal del estudio era demostrar la mejora en la adherencia al tratamiento antirretroviral, luego de una intervención por SMS a forma de recordatorio durante 6 meses, aplicado a uno de los grupos. La investigación se desarrolló durante los meses de enero a septiembre del año 2017, reclutando 50 pacientes para cada grupo, siendo un total de 100 sujetos completados para la duración del estudio. Las edades de los pacientes se encontraban entre los 6 y los 20 años de edad, todo bajo tratamiento antirretroviral por al menos 6 meses y con una carga viral menor de 400 copias / mL.

Durante la duración del estudio se empleó el sistema informático FrontlineSMS® para el envío masivo de SMS al grupo intervención, garantizando que la exposición del grupo consistiera en 72 mensajes de texto relacionados al apego al tratamiento a corto plazo, apego al horario, seguimiento de instrucciones y constancia a largo plazo. Estos mensajes fueron recibidos de forma trisemanal en horario de 6:00 a 7:00 am, durante los meses que duró la intervención. De forma paralela, el grupo control solamente recibió la atención médica rutinaria brindada durante su consulta trimestral en la clínica.

Para determinar el impacto de la intervención, se utilizaron dos métodos de cuantificación de adherencia. El primero consistió en el método utilizado en la clínica de forma cotidiana, correspondiente al conteo de tabletas sobrantes y volumen de jarabe devuelto a la clínica el día de la consulta. El segundo método de cuantificación de adherencia se realizó con base en las respuestas brindadas a un cuestionario de recordatorio de 3 días (3 Day Recall) reportado durante su consulta en la clínica. Estas mediciones se realizaron con una frecuencia de 3 meses, correspondiendo a las fechas programadas para las citas de seguimiento en la clínica.

Se buscó realizar un análisis estadístico basado en una diferencia de proporciones, sin embargo el tamaño de la muestra obtenida al finalizar el estudio, solamente permitió desarrollar estadística descriptiva para determinar el comportamiento de ambos grupos. El análisis realizado se basó en cambios de comportamiento con base en distribución en histogramas, comparación de promedios

de resultados de adherencia y relación entre el resultado de adherencia por conteo y la adherencia determinada por el cuestionario.

Se observó que el grupo intervención tuvo un mejor rendimiento en la adherencia al tratamiento utilizando cualquiera de los dos métodos de cuantificación. La adherencia determinada por el cuestionario 3-4 Day Recall, entre la medición inicial y final del grupo control, mejoró en promedio un 0.845%. En comparación a la mejora de 4.134% observada en el grupo intervención. Siendo una diferencia entre grupos igual a 3.289%. Este es un posible indicador de la efectividad de la intervención por mensajes de texto. Es importante notar que los datos recabados en esta investigación no resultaron ser suficientes para concluir estadísticamente respecto al beneficio de una intervención para mejorar la adherencia de pacientes pediátricos con TARGA mediante mensajes de texto, debido al tamaño final de la muestra.

A pesar de no contar con una evaluación donde se demuestre una diferencia estadísticamente significativa, la mejora de los pacientes pertenecientes al grupo intervención podría ser evidencia suficiente para recomendar la implementación de un programa de recordatorios y mejora de adherencia por SMS en la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

I. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede ser considerada como una de las patologías más retadoras que un paciente pediátrico puede padecer (MSPAS, 2014). Ser un paciente seropositivo implica un desafío desde el punto de vista fisiopatológico, como terapéutico, hacia el equipo médico. En ambos casos, la mejor opción actualmente es el uso de medicamentos antirretrovirales (MSPAS, 2014). Esta farmacoterapia posee ventajas al tener una alta eficiencia para disminuir la carga viral, pero desventajas en cuanto a los efectos secundarios y la dificultad que tiene el paciente para apegarse al régimen terapéutico establecido por su médico (Ballester, 2013).

La atención farmacéutica clínica se ve enfocada especialmente en el análisis de la adherencia a la terapia. Este aspecto técnico, especialmente en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), resulta más crítico de controlar que en otras terapias crónicas. Es importante enfocarse en la adherencia del paciente seropositivo debido a las consecuencias negativas que pueden derivar de una mala administración del medicamento, en dosis incorrectas, faltando dosis o en horarios incorrectos. Estas consecuencias pueden variar desde un fallo terapéutico, reducción drástica de las células CD4+ y una consecuente inmunosupresión. Otra razón para controlar adherencia a antirretrovirales es el aumento de resistencia viral al tratamiento (Kikuchi *et al.*, 2012).

La forma correcta de la medición de adherencia, como indicador de la evolución del paciente y la efectividad del tratamiento, es un tema de discusión (Dilla, Valladares, Lizán, & Sacristán, 2009). La razón de ser un ámbito debatible radica en que cada método de control empleado (conteo de tabletas y volumen de jarabe, control electrónico, cuestionario individual, principio activo en suero) presenta beneficios y debilidades. Estos aspectos contrastantes son más notables al comparar con valores de referencia, obtenidos de la cuantificación de la carga viral y conteo de células CD4+ (Cupsa, Gheonea, Bulucea, & Dinescu, 2000). Sin embargo, estudios han revelado que un cuestionario de tipo 3-day recall (recordar la administración del medicamento en los últimos 3 o más días), en conjunto con la identificación de las generalidades de la terapia, es un método efectivo, confiable y útil en lugares de escasos recursos (Vreeman, Wiehe, Pearce, & Nyandiko, 2008).

Varios esfuerzos clínicos han sido desarrollados en clínicas hospitalarias para apoyar al paciente VIH positivo a mantenerse adherente al TARGA. Sin embargo, con

el desarrollo de nuevas tecnologías, y el alcance cada vez mayor de distintas herramientas para la comunicación, nuevas estrategias han surgido para mejorar la adherencia. Ejemplo de esto ha sido el uso de mensajes de texto para usar como recordatorios respecto a la administración constante de los medicamentos; como fuentes de información respecto a VIH o como herramientas de apoyo al paciente. En Guatemala existen pocas investigaciones sobre este uso del celular y los SMS en la atención al paciente seropositivo (Hernández, 2016).

El uso de los mensajes de texto, como herramienta para mejorar la adherencia al TARGA, se hace más retador cuando se utilizar en pacientes vulnerables, como se consideran a los individuos que atraviesan la niñez (García, Cuenca, & Jiménez, 2016). Existen pocos estudios realizados acerca de los beneficios que conlleva una intervención por SMS en pacientes pediátricos en Guatemala. El presente trabajo busca enfocarse en pacientes de la Clínica de Enfermedades Infecciosas de Hospital Roosevelt, y brindar información respecto a los efectos del envío de recordatorios en forma de SMS en la adherencia al TARGA en un grupo de pacientes pediátricos a largo plazo.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes

En la actualidad, tanto el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) continúan siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial. Las causas del problema derivan desde la pérdida de más de 34 millones de vidas desde el primer caso de sida reportado en 1981 (OMS, 2016), hasta los gastos en tratamientos y otros aspectos sociales. A finales del 2014, había un aproximado de 36.9 millones de personas infectadas con VIH a nivel mundial, siendo el 70% de las nuevas infecciones originadas en África (OMS, 2016).

El virus se transmite por el contacto con diversos líquidos corporales de personas infectadas. Las formas más comunes de infección derivan de relaciones sexuales sin protección, recibir inyecciones (o transfusiones sanguíneas) sin esterilizar el equipo posteriormente a su uso en una persona infectada con VIH. Otra forma puede ocurrir durante el trabajo de parto de una madre seropositiva a su hijo (transmisión vertical) (OMS, 2016). Esta última forma de transmisión es la mayor fuente de infección en población infantil. Para Guatemala se estimó que para el año 2012 había un total de 57,827 personas infectadas con el VIH, de los cuales 4,814 fueron niños de entre 0-14 años. De estos niños, aproximadamente 3,000 serían elegibles o tendrían acceso a un tratamiento para del virus (MSPAS, 2014).

Para junio del año 2015 había un aproximado de 15.8 millones de personas con VIH que recibían tratamientos antirretrovirales, y en el año anterior (2014), correspondían al 40% del total de personas infectadas (OMS, 2016). Entre el desarrollo de nuevas terapias polifarmacéuticas, la comprensión del virus y sus implicaciones, y esfuerzos mundiales para aumentar la educación respecto a este tema, se ha obtenido un beneficio sustancial. Este se ejemplifica al observar que en los últimos quince años, las nuevas infecciones por VIH se han reducido en un 35% y las muertes relacionadas al mismo, en un 24% (OMS, 2016). A pesar de estos esfuerzos, aún hay muchos aspectos para mejorar.

Resulta importante notar que no hay una cura para las infecciones de VIH (Bartlett, Finkbeiner, & Johns Hopkins AIDS Clinic, 1996). El virus del VIH es un retrovirus, el cual transporta su información genética en una sola molécula de ARN,

infectando a diferentes células del organismo. Las células objetivo más importantes son los linfocitos CD4(+) y algunos macrófagos (Paz-Bailey & Sánchez, 2011).

Debido a sus factores de virulencia y a una alta tasa de proliferación, resulta imposible la eliminación completa del virus del organismo infectado. De manera que solamente existen tratamientos para reducir la velocidad de proliferación, disminuyendo así la carga viral del paciente infectado. Considerando que el VIH es un retrovirus, las drogas diseñadas para su tratamiento adquieren el nombre de Antirretrovirales (Bartlett *et al.*, 1996).

Uno de los aspectos que deben de mejorarse, corresponde a los efectos terapéuticos de los fármacos utilizados a nivel clínico. Sin tomar en cuenta el mecanismo de acción de cada uno de ellos (inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la polimerasa, etc.), es importante notar que no eliminan completamente al virus, sino que reducen la cantidad de copias del mismo en el organismo. Por lo que existe una relación directa entre el consumo del antirretroviral y el estado de salud del paciente VIH+.

Existen otros factores que pueden influir en la efectividad del tratamiento en pacientes que utilizan antirretrovirales. Existen probabilidades de que el virus del VIH genere mecanismos de resistencia, así como incompatibilidades con los efectos adversos provocados por el medicamento (RAMs) dada la idiosincrasia del paciente. Sin embargo, el factor que más está involucrado en el fallo terapéutico corresponde a la responsabilidad de administrar los medicamentos utilizados en la terapia, siendo indicador de la relación que el paciente pueda tener con su tratamiento. Este factor se entiende como la adherencia al régimen terapéutico, y es una variable dicotómica, categórica o continua, medible en su variación en el tiempo (Vreeman *et al.*, 2008), en relación a cómo un paciente puede tomar su medicamento, según este sea prescrito por su cuidador médico (Foreman *et al.*, 2012). El paciente no es adherente cuando presenta dificultad para recordar (o no desea) tomar su medicamento. Por lo que el resultado final puede llegar a ser un fallo terapéutico, y un consiguiente aumento en la cantidad de carga viral o agresividad del virus. Este estado de fallo viral puede llevar al desarrollo de un Cuadro de SIDA en el paciente (Steele & Grauer, 2003).

Estudios han sido realizados en torno a distintas formas de controlar la adherencia a medicamentos antirretrovirales. Varias formas de estimarla han sido desarrolladas y estudiadas, como el conteo de tabletas o determinación de volumen

del antirretroviral en su forma farmacéutica líquida y su relación en la carga viral y el conteo de CD4+ (Steele & Grauer, 2003). Otros métodos incluyen el uso de cuestionarios o entrevistas breves para estimar dosis sin administrar, citas perdidas en la clínica de atención o manejo de prescripciones nuevas del paciente, siempre concordando datos con aspectos de evolución de la infección.

El cuestionario resulta en una forma fácil de determinar la adherencia. Estudios realizados por Bunupuradah *et al* (2006), Rongkavilit *et al* (2015), Saefreed y Harmon (2012) o Reddi *et al* (2007) demuestran la importancia de aplicar este tipo de herramientas en países con bajo ingreso económico o de escasos recursos. Estos estudios reconocen que el instrumento tiene limitación al sobreestimar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Variantes del cuestionario como herramienta, empleada por estos investigadores, incluyen 3-day recall o 4-day recall (recordar los 3 o 4 últimos días), identificación de los medicamentos y dosis que el paciente toma, nombrar la indicación médica sobre la correcta administración del medicamento y determinar cuántas dosis han sido omitidas en un tiempo determinado.

Sin embargo, a pesar de estas formas de control, no existe un método perfecto para determinar la adherencia hacia el tratamiento antirretroviral. La mayoría de estudios realizados sobre este tema concluyen la importancia de la atención farmacéutica personalizadas hacia el paciente (Steele & Grauer, 2003). En otros estudios incluso se plantea la posibilidad de enviar mensajes de texto como método para mejorar la adherencia al tratamiento (García *et al.*, 2016), siendo este un ejemplo de lo que se ha convertido en una práctica creciente en la medicina general. Un estudio clínico realizado por Foreman *et al.* (2012) describió los beneficios clínicos al implementar un programa piloto de envío de mensajes de texto recordatorio para pacientes con diversas enfermedades, concluyendo que los sujetos que recibieron el mensaje, poseían una mejor adherencia a tratamientos orales de tipo crónico.

Específicamente para terapia antirretroviral, el equipo de García *et al.* (2016) realizó un estudio preliminar sobre los efectos de los SMS sobre la adherencia al TARGA en el Área de Gestión Sanitaria del Sur de Sevilla. Concluyendo que la recepción de mensajes de texto mostró una relación positiva al tratamiento en los pacientes infectados con VIH. Un estudio similar, solo que en una población joven llevado a cabo por el equipo de Dowshen y Kuhns, (2012), en donde los SMS se enviaron de forma diaria y personalizada, los resultados indicaron una alta

aceptación por parte de los pacientes hacia la metodología de intervención, mejorando significativamente la adherencia al TARGA.

En Guatemala existe poca información relacionada al tema de mejora de adherencia en pacientes con VIH. Los pocos existentes incluyen la validación de un cuestionario como método de determinación de adherencia, el cual fue realizado por Arriaga, G. (2015) y aplicándolo a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala. Concluyendo la importancia de encontrar nuevos métodos de determinación de adherencia, más específicos y efectivos, y de bajo costo. El segundo estudio corresponde a una prueba piloto llevada a cabo por Hernández (2016) en la misma clínica hospitalaria. En donde se observó una ligera mejora en la adherencia de pacientes pediátricos, al ser intervenidos mediante recordatorios en forma de SMS. Concluyendo la necesidad de repetir el estudio a una escala mayor, con más controles de las variables confusoras y eliminando métodos de determinación de adherencia poco precisos.

B. Justificación

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) corresponde a la mejor línea de defensa contra la infección por VIH (Nachman, 2011). En vez de una inminente progresión de la enfermedad, hasta la evolución en SIDA, y la muerte del paciente, los pacientes que están bajo un régimen de TARGA presentan una mejor calidad de vida. Incluso para niños que han sido infectados de forma perinatal, la supervivencia hasta la adolescencia tardía o más allá de la adultez, es posible gracias a la implementación del tratamiento correcto (Steele & Grauer, 2003).

Si se considera el constante crecimiento de pacientes pediátricos seropositivos para VIH, se puede llegar a clasificar esta población como vulnerable en aspectos de salud y control de esta enfermedad. Es importante también notar que la adherencia en estos pacientes resulta más difícil, a comparación de pacientes adultos que adquieren el virus en una etapa posterior a la infancia, siendo las razones muy variables. Existen varias barreras para mantener una buena adherencia en pacientes pediátricos; las cuales abarcan desde las dificultades para mantener un régimen polifarmacéutico, problemas relacionados a las características

físicas del tratamiento, hasta la amplia gama de potenciales efectos secundarios (Steele & Grauer, 2003).

Una vez entendidos los retos que implica trabajar un TARGA en niños y jóvenes, resulta importante plantear nuevamente estos retos en un contexto donde los recursos y la tecnología son limitados. Estas características son generalizables para todos los países con ingreso medio y bajo (o país en vías de desarrollo) (Vreeman *et al.*, 2008). La República de Guatemala se ubica dentro de este marco demográfico, con muchas deficiencias en el área de salud pública y acceso a la misma en todo su territorio, por lo que se deben de desarrollar estrategias para controlar y mejorar la adherencia a los tratamientos antirretrovirales, incluso en condiciones de escasos recursos. Aprovechando la infraestructura, personal y tecnología disponible al máximo, para brindar así un régimen de primera línea, para asesorar correctamente el tratamiento y mejorar los resultados clínicos. Siendo este último un resultado directo de la mejora a la adherencia (Vreeman *et al.*, 2008).

El presente trabajo de investigación se realizó como respuesta a una serie de estudios similares realizados previamente (Arriaga en 2015 y Hernández en 2016), en donde se buscará demostrar la eficacia del envío de mensajes de texto como método de mejora de adherencia al TARGA en pacientes pediátricos. Por lo que se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado durante el año 2017 en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. En donde la investigación también proveyó información relevante sobre los métodos de adherencia en pacientes pediátricos con VIH, siendo de beneficio para, no solo la población que asiste de forma regular a la clínica, sino al resto de pacientes seropositivos y que tengan acceso a teléfonos celulares en el hospital.

C. Planteamiento del problema

¿Es el envío de mensajes SMS de apoyo en forma de recordatorios, hacia pacientes pediátricos VIH positivo, efectivo como método para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral?

D. Alcances y límites

1. Alcances. La investigación analizó la relación entre el envío de mensajes de texto hacia pacientes pediátricos VIH positivo o sus encargados, y el nivel de adherencia del paciente al responder un instrumento de medición en forma de cuestionario. Siendo de utilidad para los pacientes seropositivos con acceso a teléfono celular.

2. Límites. En el estudio se trabajó con pacientes pediátricos, tanto bajo control como en fallo virológico (con más de 200 copias de virus por mL de sangre). Además se realizó solamente con aquellos pacientes que tienen una edad igual o mayor a seis años, donde tengan acceso a un teléfono celular (propio o de padres). El estudio también se limita a una intervención donde se requiere que el paciente o su cuidador sepan leer o escribir.

Es importante mencionar que, a pesar del diseño empleado, el presente estudio no puede realizar un control completo sobre todas las variables que afectan la adherencia (falta de comprensión de la terapia, estatus socioeconómico, niveles de educación, conflictos y relación padre-hijo, distancia de la clínica, etc. (Vreeman *et al.*, 2008)). De manera que se presentan como barreras sobre la adherencia, y se tomaron en cuenta al analizar los resultados.

III. MARCO TEÓRICO

A. VIH

1. **Descripción general.** Perteneciente al género *Lentivirus* y a la familia *Retroviridae*, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el virus que causa el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). Siendo este último, identificado por primera vez en 1981 (Paz-Bailey & Sánchez, 2011) y tarda de dos a quince años en presentarse, como la fase más avanzada de la infección (OMS, 2016). Se caracteriza por la infección de linfocitos CD4+ y macrófagos, por lo que causa una debilitación del sistema inmunológico del cuerpo (inmunodeficiencia), comprometiendo al paciente y brindando oportunidades de infección a otro tipo de enfermedades (Paz-Bailey & Sánchez, 2011).

Se han identificado dos variantes del VIH: VIH-1 y VIH-2, siendo el primero el más común a nivel mundial, y el segundo solamente concentrado en África Occidental con otros focos en Angola y Mozambique. Existen también otras clasificaciones de cada tipo de virus. Por ejemplo, el VIH-1 posee al menos diez subtipos genéticos. Debido al movimiento entre países, resulta difícil realizar un análisis epidemiológico completo del VIH, por lo que es posible encontrar varios subtipos de VIH-1 en distintas regiones mundiales. En Centroamérica, el subgrupo más frecuente es la variante B, aunque también hay reportes de los subtipos C, D y F (Paz-Bailey & Sánchez, 2011).

2. **Formas de transmisión.** El VIH se transmite a través de contacto directo con secreciones o líquidos corporales de individuos infectados. Los dos tipos de VIH se transmiten de la misma forma, siendo la principal de ellas el contacto sexual sin protección. Otras formas son a partir de sangre o hemoderivados contaminados. La primera mediante el uso de agujas, jeringas o instrumentos que perforan la piel, sin antes haber pasado por un correcto proceso de esterilización, luego de haber sido utilizados en un paciente VIH+ (Bartlett *et al.*, 1996). Una última forma de transmitir el VIH es una vía vertical, en donde una madre seropositiva lo transmite a su feto o lactante durante el embarazo, parto o mediante lactancia materna. En el caso de madres con VIH, la posibilidad de la transmisión de la infección al hijo es del 20 al 35%, a menos de que la madre se mantenga activa en un tratamiento antirretroviral (en donde el porcentaje se reduce hasta un 8%, pero no imposibilita la transmisión) (Bartlett *et al.*, 1996).

3. Ciclo del virus del VIH. La infección de células y proliferación del VIH consta de siete pasos una vez la persona entra en contacto con copias virales a través de cualquiera de los métodos de transmisión descritos previamente (Katzung, Masters, & Trevor, 2013). El primer paso es el enlace o fijación, el cual se basa en que el virus se enlaza a la superficie de una célula susceptible según sus antígenos. Las células hematopoyéticas que pueden ser infectadas son los Linfocitos T ayudadores (o Células CD4), Linfocitos B, Macrófagos o Pro-Mielocitos. Estas células pueden encontrarse a nivel de linfa nodular, flujo sanguíneo y secreciones genitales (Schinazi & Nahmias, 1988).

El segundo paso es la fusión. Esto se refiere a que la envoltura del VIH y la membrana del CD4 infectado se unen, permitiendo el ingreso del material genético a la célula. El tercer paso es la transcripción inversa, la cual ocurre dentro de la célula con el material genético del VIH. Mediante el uso de la enzima transcriptasa inversa, previamente presente dentro de la envoltura viral, el ARN del virus se convierte en ADN viral. Empleando esta forma, el ácido nucleico puede ingresar en el núcleo celular y combinarse con el ADN del linfocito (Katzung *et al.*, 2013). Esta última parte corresponde al cuarto paso, llamado Integración. El cual es realizado mediante otra enzima del virus, denominada Integrasa. Este es el último paso de la infección, que puede ocurrir en múltiples células CD4 al mismo tiempo. La enfermedad, en este paso, puede mantenerse en una etapa de latencia por varios años, donde el material genético del VIH se replica conforme las células infectadas lo hagan, correspondiendo la Multiplicación al quinto paso del ciclo de infección (Katzung *et al.*, 2013).

Una vez el proceso de latencia ha terminado, y el virus requiere aumentar su tasa de proliferación, continúa un sexto paso de Ensamblaje. En este, las cadenas de proteínas producidas durante el proceso de multiplicación, en conjunto con ARN viral, salen a la superficie celular y permiten la formación de una nueva unidad del virus en un estado inmaduro o no infeccioso. Finalmente, el ciclo termina en un séptimo paso llamado Gemación, en donde fuera del linfocito CD4, el virus emplea una Proteasa que permite la formación de proteínas víricas pequeñas que se combinan para formar al virus maduro e infeccioso, con capacidad de repetir el ciclo en otro linfocito (InfoSIDA, 2016).

4. Signos y síntomas de la infección por VIH. Estos pueden variar según el estadio en el cual la enfermedad se encuentre. Con base en el ciclo de proliferación del virus, en los primeros meses el sujeto puede alcanzar el pico de infectividad. Sin embargo, como el plazo de latencia de la enfermedad puede ser largo, el sujeto podría ignorar su condición seropositiva hasta estadio más avanzado de la infección. Por lo cual, las personas recién infectadas con VIH podrían no presentar ningún síntoma. Otras variantes podrían incluir Cuadros clínicos similares a los de una gripe, con fiebre, cefalea, erupción o dolor de garganta (OMS, 2016).

Conforme la infección aumenta y la proliferación de la infección se genera, la eliminación de los linfocitos resulta en una reducción en las capacidades del sistema inmunitario de cumplir su función de forma eficiente. Por lo que los signos y síntomas a presentarse pueden variar a inflamación de ganglios linfáticos, pérdida de peso, fiebre, diarrea y tos. Al ir aumenta la inmunodeficiencia, la posibilidad de que una Infección o Enfermedad Oportunista (IO) se presente también aumenta. Por lo que al no recibir un tratamiento, algunas enfermedades graves que pueden presentarse son Tuberculosis, Meningitis o algunas formas de Cáncer (linfomas o sarcomas) (OMS, 2016). Al final, la muerte del paciente resulta más por la agresividad de la IO a causa de la falta completa de un sistema inmunitario.

5. CD4+ en infección por VIH. Los virus pueden ingresar al cuerpo humano a través de una amplia gama de rutas, infectando casi cualquier tipo de célula huésped, y generando mutaciones al mismo tiempo para evitar procesos de reconocimiento. Como parte de la respuesta inmunitaria, durante las primeras etapas de una infección viral, varios mecanismos inmunoquímicos son iniciados al haber un estímulo en los receptores de reconocimiento de patrones (RRPs). Sus efectos causan que las células que presentan al antígeno (CPAs) activen moléculas de co-estímulo, y promueven la migración de estas células hacia órganos linfoides secundarios. En donde se presentan derivados peptídicos del virus hacia células T, de tipo CD4+. Las cuales finalmente brindan la señal de estímulo y activando el resto de células T. El papel clave de las Células CD4+ es el asegurar la respuesta óptima del resto de linfocitos. Estas células son necesarias como ayudadores para promover la producción de anticuerpos de células B, macrófagos y linfocitos T CD8, y así combatir la infección viral (Swain, McKinstry, & Strutt, 2012).

Sin embargo, durante una infección por el Virus del VIH, el Cuadro clínico se caracteriza por un déficit inmunológico (o inmunosupresión). Siendo el blanco principal del virus el conjunto de linfocitos T, que cargan en su superficie la molécula CD4, el cual se une a la glicoproteína en la envoltura del VIH. Al infectar el virus a esta célula, la destruye y genera una rápida caída en sus cantidades durante las primeras semanas de infección. Las células restantes, en conjunto con las células CD8, estabilizan el sistema inmune del paciente infectado. Sin embargo, el ingreso del virus del VIH a las células CD4 genera su adición retroviral en el ADN de la célula. Por consiguiente, será posible su replicación eventual en el ciclo de vida del linfocito CD4+, y su consecuente muerte celular (Adler, 2001). El punto en el cual la relación de linfocitos T CD4+ decae de forma irreversible, causando una inmunosupresión potencialmente letal, puede adquirir varios nombres. Si el conteo está debajo de 500 cel/ μ L, es fallo inmunológico. Por debajo de 200 cel/ μ L es SIDA (InfoSIDA, 2016).

6. Identificación. Los primeros métodos de identificación del VIH fueron desarrollados en 1984, y a la fecha, siguen siendo de las principales formas de reconocer una infección por parte de este virus. La mayoría de pruebas se basan en identificación de anticuerpos en sangre, a través de la unión entre un conjugado enzimático y un sustrato que cambia de color (Swain *et al.*, 2012). Otras metodologías incluyen pruebas de tipo Western-Blot, y análisis en saliva y orina de las personas con suposición de infección (Adler, 2001).

7. Carga viral. Es la cantidad de virus presente en sangre, el cual se puede contabilizar por pruebas de biología molecular. Se determina según el ARN viral presente en la muestra, y se dimensiona como copias del virus por mililitro de plasma. Por encima de 200 copias luego de al menos 6 meses en tratamiento antirretroviral, se denomina fallo virológico (InfoSIDA, 2016). El presente trabajo utiliza un criterio de 400 copias por mL como fallo viral.

B. Tratamiento antirretroviral

1. Descripción de la terapia antirretroviral. En la actualidad, se utilizan seis clases de fármacos antirretrovirales: inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos (NRTI), inhibidores de la proteasa (PI), inhibidores

de la fusión, antagonistas del receptor CCR5 e inhibidores de la integrasa (Katzung *et al.*, 2013).

2. Medicamentos más utilizados

a. **Zidovudina (AZT).** Análogo de la desoxitimidina con buena absorción (63%) y distribución a casi todos los tejidos y líquidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo. Clase NRTI, efectos adversos: neuropatía periférica, úlcera oral, pancreatitis, cefalea, náusea, exantema, artralgia.

b. **Lamivudina (3TC).** Análogo de citosina con actividad *in vitro* contra VIH-1 que es sinérgico con diversos análogos de nucleósido antirretrovirales, incluidos zidovudina y estavudina. Clase NRTI, efectos adversos: náusea, cefalea, mareo y fatiga.

c. **Lopinavir / Ritonavir (LPV/RTV).** El lopinavir se presenta actualmente junto con ritonavir, fórmula que inhibe el metabolismo de lopinavir mediado por la CYP3A y produce un aumento de la exposición al fármaco. El lopinavir debe tomarse con alimentos para aumentar su biodisponibilidad. Se clasifica como un inhibidor de proteasa y sus efectos adversos principales son diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito y astenia.

d. **Efavirenz (EFV).** Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo a nucleósidos. Se absorbe moderadamente bien después de su administración oral (45%). Tiene una semivida prolongada, por lo que su administración es una vez al día. Efectos adversos principales: trastornos mentales, alteraciones hepáticas y erupción cutánea grave.

e. **Abacavir (ABC).** Análogo de guanosina bien absorbido después de su administración oral (83%) y que no se afecta por la presencia de alimentos. Clase NRTI, efectos adversos de hipersensibilidad, ocasionalmente letales, en más del 8% de los pacientes (Katzung *et al.*, 2013).

3. **TARGA en niños.** Se define como TARGA (ART, por sus siglas en inglés), al tratamiento antirretroviral de gran actividad, la cual corresponde a un uso personalizado de la combinación de diferentes clases de medicamentos para la reducción de la carga viral del paciente. Desde su desarrollo de 1996, ha afectado a

todos los grupos de edades de personas infectadas con VIH, pero los efectos benéficos más significativos han sido visibles con más claridad en pacientes pediátricos (Fassinou *et al.*, 2004). Demostrando que la eficacia del tratamiento se mide en la reducción en la mortalidad de este grupo demográfico. Los objetivos que se buscan alcanzar con el tratamiento son los siguientes:

- Prevenir y reducir la morbilidad y la mortalidad relacionada al VIH.
- Restaurar o preservar el funcionamiento del sistema inmune del paciente, siendo este reflejado por la medición de las células CD4+.
- Suprimir la replicación viral (un conteo menor a 20 copias de virus por mL de sangre).
- Prevenir el surgimiento de mutaciones resistentes al medicamento antirretroviral.
- Minimizar la toxicidad relacionada al medicamento antirretroviral.
- Mantener el desarrollo físico y neurocognitivo del paciente.
- Mejorar la calidad de vida

(InfoSIDA, 2016)

Si bien, se ha establecido en la última década la eficacia del TARGA para controlar el virus en la población pediátrica, es importante notar que el tratamiento no elimina al VIH. Por lo que el TARGA es una terapia que dura toda la vida. Siendo las implicaciones de esta afirmación, las principales razones por las cuales la adherencia al tratamiento es difícil (Fassinou *et al.*, 2004).

C. Adherencia

1. Definiciones. En un comunicado, en el año 2003, la OMS definió el término adherencia como “el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario” (Dilla *et al.*, 2009). La definición brinda aspectos en los cuales tanto el paciente como el personal de salud, encuentran responsabilidad en el cumplimiento de la terapia propuesta. En el primer caso, es paciente es responsables de tomar todas las recomendaciones, indicaciones, y otros aspectos relevantes sobre su medicamento y salud, que el médico le brinde. Y por parte del médico, es su responsabilidad que el paciente comprenda a totalidad todos estos aspectos. Fungiendo como un educador respecto a su salud (Dilla *et al.*, 2009).

2. Importancia de la adherencia al TARGA. El pronóstico de la infección por VIH ha mejorado de gran manera desde la introducción de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA). Esta terapia permite el descenso de la carga viral, en un uso correcto de la misma, alcance niveles mínimos o indetectables para el paciente infectado. Además permiten mejorar la función inmunológica y previenen de forma efectiva la progresión hacia el SIDA (Rosenbloom, Hill, Rabi, Siliciano, & Nowak, 2012). Sin embargo, es reconocido que el tratamiento antirretroviral, al igual que la mayoría de terapias farmacológicas convencionales, no puede ser una opción de éxito para el paciente, a menos que posea una adherencia óptima. La no-adherencia puede llevar a casos de fallo virológico, al igual que promover la resistencia a la droga (Rosenbloom *et al.*, 2012).

3. Aspectos que afectan la adherencia al TARGA. Varios estudios han sido realizados con el objetivo de mejorar la adherencia al TARGA, durante los cuales se han logrado identificar factores que se involucran en una correcta adherencia. Debido a que no todos estos aspectos pueden ser controlados, la mayoría de estudios los presentan como barreras hacia una buena adherencia. Cupsa A., *et al.* (2000) describe que para una población pediátrica, algunas de estas barreras son:

- Falta de comprensión de la enfermedad y del tratamiento, por parte del paciente.
- Vivir en una comunidad rural, o lejos del centro de atención médica donde se brinda el TARGA.
- Problemas sociales a nivel intrafamiliar, sobre el estado de salud del niño.
- Ingreso económico familiar muy bajo.
- Nivel de educación bajo por parte de los padres o el encargado.

De forma adicional, Fassinou *et al.* (2004) describió otras barreras adicionales al trabajar con niños y adolescentes en terapia de TARGA.

- Conflicto entre el niño y sus padres.
- Larga duración del tratamiento.
- Involucramiento de muchos adultos en el tratamiento.
- Fallo para renovar prescripción médica o conseguir más medicamento.
- Viajes
- Mal entendimiento de la prescripción médica.

Finalmente, y en forma de contexto para la Clínica de Enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt, Hernández (2016) demostró la influencia de las variables:

- Carga viral inicial del paciente pediátrico.
- Identidad de la persona que administra el medicamento
- Identidad de la persona que responde al cuestionario de medición de adherencia.

4. Métodos de cuantificación de adherencia a TARGA. Gracias al desarrollo de técnicas de análisis molecular, así como el de la tecnología necesaria para realizar conteo de carga viral y células CD4+, se consideran estos dos indicadores como los más importantes en la aproximación a cuantificar un porcentaje de adherencia al TARGA (Dowshen *et al.*, 2012). Sin embargo, a pesar de brindar datos exactos sobre el desarrollo de la enfermedad en el paciente infectado, y suponer la efectividad del tratamiento, estos métodos son susceptibles a indicar una sub-adherencia en el desarrollo de variantes resistentes del virus (Rosenbloom *et al.*, 2012). Por lo que otros métodos, un poco más subjetivos, han sido también desarrollados para medir la adherencia. Estos incluyen:

- Conteo de Tabletas
- Registro de la farmacia
- Determinación de volumen restante en frasco

Si bien, estos métodos son económicos para el centro de salud que los implementa, la desventaja principal de ellos radica en que son fáciles de manipular según la conveniencia del paciente. Brindando así resultados óptimos, o indicando una adherencia mayor a la real. Por lo que son poco confiables (Rosenbloom *et al.*, 2012).

Otros métodos más exactos han sido desarrollados, como el diseño de métodos de cuantificación de droga en suero, o el uso de botes con tapa MEMS (el cual utiliza un chip que registra cuántas veces el bote fue abierto). Pero estos métodos suelen ser caros para el paciente y para el centro de salud. O simplemente no se encuentran disponibles en países en vías de desarrollo (Vreeman *et al.*, 2008).

Finalmente, la mejor opción como herramienta secundaria al conteo de carga viral y linfocitos CD4+, es el uso de un cuestionario realizado al paciente o al encargado de administrarle su medicamento (Vreeman *et al.*, 2008). Las formas de plantear este cuestionario son varias, y pueden abarcar las siguientes categorías:

- Nombrar el medicamento actual, dosis y la indicación de uso.
- Identificar razones por las cuales no ha sido posible tomar el medicamento y cuántas veces faltó la dosis.
- Identificar el horario establecido de administración.
- Nombrar el número de veces que ha faltado a la dosis en un tiempo establecido.

En conjunto, el cuestionario puede incluso abarcar todas las categorías previas, obteniendo así la mayor información posible respecto a la administración constante del medicamento y estableciendo un porcentaje de adherencia. Este método resulta eficaz para centros hospitalarios en donde las herramientas convencionales de conteo de pastillas no son suficientes, o no poseen los recursos para cuantificar droga en sangre. Además, el cuestionario es amigable con el paciente, alterando poco su agenda de visita a la clínica. Sin embargo, aún es necesario establecer los puntos débiles de esta herramienta. Siendo posible plantear una respuesta esperada por el profesional, y no una real. O que el paciente establezca una curva de aprendizaje sobre la estructura del cuestionario. En ambos casos, se estaría reportando una adherencia óptima pero falsa. (Goujard *et al.*, 2003)

5. Métodos de mejora de adherencia a TARGA. En conjunto con la terapia antirretroviral, varias formas de mejorar la adherencia han sido estudiadas. Desde la importancia de la presencia de un grupo de apoyo multidisciplinario, iniciando por el farmacéutico de la clínica, se ha demostrado que la terapia centrada en el paciente es de las mejores formas de mejorar la adherencia.

Pero, tomando en cuenta la definición de adherencia brindada (Dilla *et al.*, 2009), es también importante incluir y hacer responsable al paciente de su tratamiento para mejorar su adherencia. Las formas más evidentes de realizar esto, incluyen la implementación de programas educativos, charlas informativas, conversaciones con el personal médico y haciendo conciencia en el paciente sobre la importancia de continuar con el TARGA (Steele & Grauer, 2003).

Con el desarrollo tecnológico constante, otras técnicas han sido creadas para unir los objetivos del médico y del paciente. Ejemplos de esto han sido el desarrollo de aplicaciones de teléfono inteligente (Pinto & Aldana, 2014), y el envío de mensajes de texto como recordatorios para: asistir a la clínica (García *et al.*, 2016),

rellenar cápsulas y tomar el medicamento en el horario específico (Dowshen *et al.*, 2012). Y recientemente, como mensajes de apoyo (Hernández, 2016).

D. SMS

1. Definición. El servicio de mensaje de texto cortos o SMS por sus siglas en inglés (Short Message Service), es una herramienta de bajo costo, desarrollada para la comunicación escrita a través de teléfonos celulares entre usuarios de una red telefónica (Dowshen *et al.*, 2012). Actualmente es uno de los servicios básicos brindados por empresas telefónicas, y se caracteriza por su bajo costo y flexibilidad de envío y recepción entre celulares, sin importar el tipo de teléfono.

2. Uso de los SMS. El SMS fue creado como herramienta de comunicación entre usuarios de una red telefónica, pero evidencia de una variedad de estudios sugiere la mensajería de texto como una útil herramienta de intervención médica. Las aplicaciones de este servicio, en conjunto con la comunicación entre el médico (o personal médico, farmacéutico, psicológico, nutricionista, etc.) y el paciente, permiten que el SMS sea una forma nueva para promover y mejorar la adherencia a un tratamiento de larga duración. Como se le considera al TARGA, tratamiento para Diabetes, Asma y otros (Dowshen *et al.*, 2012).

3. Aplicación de los SMS como método de mejora de adherencia.

Muchos estudios han sido realizados respecto al uso de SMS como herramientas de mejora de adherencia. Entre estos, Foreman, K. *et al.* (2012) aplicaron un sistema de envío de mensajes de texto a una clínica PBM, estudiando de forma longitudinal varios pacientes con diferentes enfermedades. Entre los tratamientos estudiados se encuentran terapias para la diabetes, inhibidores de la ECA, Beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, bisfosfonatos, diuréticos, inhibidores de agregación plaquetaria, antidepresivos, estatinas y agentes tiroideos. El estudio, al igual que otros similares, concluye que existe una adherencia significativamente mayor para los medicamentos crónicos vía PO con los pacientes que recibieron los mensajes de texto de forma rutinaria (Foreman *et al.*, 2012).

Bajo la misma premisa, otros estudios han sido realizados específicamente para el TARGA, demostrando que existe una mejora en la adherencia al tratamiento (García *et al.*, 2016). Sin embargo, aún quedan muchas variables por definir para que este tipo de intervención sea óptimo efectivo. Tales como la edad de los

pacientes donde la recepción sería más influyente, o la relación que estos podrían tener con el encargado de administrar el medicamento (en el caso que sean pacientes menores de edad). De igual forma, no hay estudios que hayan sido lo suficientemente largos como para demostrar una mejora constante. Estableciendo la cantidad de mensajes de texto, y la frecuencia que el paciente los recibe (Dowshen *et al.*, 2012).

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

1. General

- a. Demostrar la eficacia del envío de mensajes de texto (SMS) como método de mejora a la adherencia a TARGA en pacientes pediátricos en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.
- b. Generar información científica que permita evaluar un método eficaz para mejorar la adherencia al TARGA en pacientes pediátricos, brindando una nueva herramienta para una mejor atención al paciente VIH positivo.

2. Específicos

- a. Comparar la adherencia longitudinal, mediante resolución de cuestionario de adherencia entre un grupo intervenido a través del envío de mensajes de texto SMS y un grupo sin dicha intervención, para conocer la diferencia entre ambos.
- b. Verificar el aumento de pacientes adherentes a tratamiento TARGA, luego de aplicar una intervención mediante mensajes de texto.
- c. Identificar las ventajas del uso de una plataforma que permita mandar, de forma masiva, los SMS a pacientes pediátricos.
- d. Redactar mensajes de texto específicos basados en las necesidades previamente identificadas (Hernández, 2016) para pacientes pediátricos VIH positivos.

B. Hipótesis

Existe una diferencia significativa entre los resultados de niveles de adherencia obtenidos por el instrumento de medición (cuestionario) entre el grupo de pacientes pediátricos VIH positivos intervenidos con mensajes de texto SMS en forma de recordatorio, y el grupo que no fue expuesto a esta intervención.

C. Variables

1. Presentación del medicamento o esquema TARGA.
2. Persona responsable de responder al cuestionario de medición de adherencia.
3. Persona responsable administra el medicamento al paciente.
4. Personas con carga viral controlada (< 400 copias por mL)

D. Población

Pacientes ambulatorios, que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas de pediatría del Hospital Roosevelt, que presentan el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y que poseen un esquema de tratamiento TARGA. Una delimitación previa de la población identificó que a la Clínica, a fecha de septiembre de 2016, asisten un total de 298 pacientes dentro de un rango de edad entre 6 y 24 años. De los cuales, 267 corresponden a pacientes bajo control virológico (una cantidad menor a 400 copias del virus del VIH por mililitro de sangre), siendo 115 son mayores a 12 años y 152 menores a esta edad. Todos, repartidos homogéneamente entre hombres y mujeres. De la misma población, 31 pacientes se encuentran en Fallo virológico (poseen una carga viral mayor a 400 copias por mililitro), de los cuales 14 corresponden a hombres y 17 a mujeres. La edad se distribuye homogéneamente, siendo la mitad de ellos mayores a 12 años, y la otra mitad entre 6 y 11 años.

Cuadro 1, Descripción demográfica de la población asistente al área de pediatría de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.

Edad	Bajo control virológico (<400 copias/ml)		En fallo virológico (>400 copias/ml)		Total
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
6-11 años	152		7	9	168
>12 años	115		7	8	130
Total	131	136	14	17	298
Total	267		31		298

E. Muestra

La muestra incluye 140 pacientes pediátricos ambulatorios, asistentes a la Clínica de Enfermedades Infecciosas, divididos en dos grupos de 70 personas.

Se considera importante aclarar que en la presente investigación, el término de “paciente pediátrico” corresponde a pacientes que podrían exceder los 19 años de edad (adolescencia tardía o adulto joven (WHO, 2013)), pero que continúan asistiendo a la Consulta Externa de Pediatría del Hospital Roosevelt. Esto es debido a que estos pacientes comparten el mecanismo de transmisión perinatal, y tienen necesidades especiales de atención sanitaria. (Hernández, 2016).

1. Criterios de inclusión:

- a. Pacientes ambulatorios que asisten a la clínica de manera constante.
- b. Infección por VIH confirmada, bajo TARGA por un mínimo de 6 meses.
- c. Pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes (entre las edades de 6 a 24 años).
- d. Pacientes con carga viral controlada (< 400 copias de virus por mL).
- e. Poseen teléfono capaz de recibir SMS o tienen acceso a uno.
- f. Pacientes que saben leer y escribir en idioma español, o cuyo tutor sabe leer y escribir en idioma español.

2. Criterios de exclusión

- a. Pacientes que no han asistido a alguna de las citas.
- b. Pacientes con esquemas TARGA de 3ª línea o de rescate.
- c. Pacientes infectados con virus con mutaciones de resistencia a fármacos antirretrovirales.
- d. Pacientes con afecciones orgánicas o sistémicas que no permitan la correcta administración de los fármacos antirretrovirales.
- e. Pacientes bajo tratamiento con fármacos que presentan interacciones importantes con los antirretrovirales.
- f. Pacientes en fallo virológico (> 400 copias de virus por mL)

3. Cálculo de muestra. Se utilizó el programa estadístico R (R Core Team, 2016) para calcular el tamaño de la muestra con base en los resultados

obtenidos por Hernández (2016), en donde el envío de mensajes brindó una mejora del 12% en adherencia al cuestionario en pacientes de alta adherencia. Llevando a un valor final del 94.4% de adherencia al TARGA al finalizar la intervención, al ser comparados consigo mismos. Debido a que el presente estudio busca realizar una comparación con base en una Prueba de Proporciones para una muestra pareada, se utilizó el paquete estadístico TrialSize (Zhang, Wu, Chow, & Zhang, 2013) en la función TwoSampleProportion.NIS presente en R y extraída de Chow, *Et al* (2008).

Los valores empleados para el cálculo en la función fueron:

- Alfa (α) = 0.05
- Beta (β) = 0.1
- $p_1 = 0.944$
- $p_2 = 0.6$
- $k = 1$
- Delta (Δ) = 0.34
- Margen = 0.15

El cálculo obtenido brindó un valor de muestra de 69.475. Por lo que se seleccionó que cada grupo, tanto intervención como no intervención, sea de un tamaño de 70 pacientes.

4. Selección de la muestra. La selección de los sujetos de estudio se realizó de forma aleatorizada, con base en una revisión de expedientes y citas en la Clínica de Enfermedades Infecciosas durante los meses de enero a marzo del año 2017.

F. Procedimientos

1. Revisión bibliográfica. Se efectuó una revisión bibliográfica respecto al tema de VIH, haciendo énfasis en VIH a nivel pediátrico. Se incluyeron temas del tratamiento del mismo y adherencia al TARGA. Se buscaron específicamente investigaciones y libros sobre el envío de mensajes como herramienta para la mejora al tratamiento antirretroviral. Con base en la información obtenida, se realizó el presente protocolo de investigación.

2. Revisión de expedientes. Una vez aceptado el protocolo de investigación por los diferentes comités de ética requeridos para realizar la investigación, se realizó una revisión de expedientes de la población actual de pacientes asistentes a la Clínica de Enfermedades Infecciosas. Esta revisión solamente buscó crear una base de datos, tomando datos a homogenizar en la muestra. Fueron recolectados datos de: edad, sexo, carga viral determinada más recientemente, conteo de CD4+ determinado más recientemente, fecha de la última cita a la Clínica, fecha de la siguiente visita a la Clínica, número de teléfono, adulto encargado de administrar el medicamento. Los controles fueron realizados a partir de una codificación solamente conocida por el investigador.

3. Selección de parejas (pareo) según expedientes. Una vez recolectados los datos del expediente, y conociendo el tamaño de la muestra, se realizó un pareo de los potenciales participantes del estudio. De manera que las parejas fueran comparables en cuanto a las variables recolectadas previamente.

a. Selección de grupos. Se aplicó un proceso de aleatorización de la muestra, para asignar uno de dos grupos, y luego una verificación de homogeneidad por valor p. De esta forma se pudo comparar grupo intervenido y no intervenido, asegurando que ambas agrupaciones son homogéneas en las siguientes características. Con base en las investigaciones previamente realizadas (Arriaga, 2015) y (Hernández, 2016)), las características que afectan significativamente a la adherencia medida por cuestionario son:

1. Presentación del medicamento o esquema TARGA (tabletas versus jarabe)
2. Quien responde al cuestionario
3. Quien administra el medicamento

Se realizó un proceso de pareo entre ambos grupos, manteniendo un número más alto de participantes en el grupo de intervención para observar un efecto mayor.

b. Grupo con intervención. El proceso de intervención, consistió en enviar mensajes de texto SMS de apoyo o ayuda, basado en las necesidades para mejorar la adherencia (previamente establecidas, basado en los

resultados de tesis previas) tres veces a la semana durante seis meses. Manteniendo mediciones de adherencia con instrumento específico para el presente estudio.

c. Grupo sin intervención. En contraposición al grupo con intervención, este grupo no recibió mensajes de texto SMS de apoyo o ayuda. Solamente mantuvo la atención rutinaria en la clínica y las mediciones de adherencia con instrumento específico para el presente estudio. (dos puntos de medición a lo largo de seis meses de estudio).

4. Validación del instrumento de medición. Para validar el cuestionario se realizó una prueba piloto cognitiva, administrando el cuestionario a 10 pacientes de la clínica que no se reclutaron para el estudio, siguiendo la metodología presentada por Hernández (2016). Después de realizar el cuestionario se revisó el contenido y orden de las preguntas con los colegas y colaboradores de la investigación haciendo ajustes para mejorar la validez interna y estructura del cuestionario.

5. Redacción de mensajes. Previo al inicio de la intervención, se realizó un análisis de las necesidades de la población pediátrica (y sus tutores), con base en los resultados del cuestionario de adherencia actualmente utilizado en la Clínica y validado por Arriaga (2015). Siendo los datos recolectados durante la revisión de expedientes. Este cuestionario brindó un panorama de necesidades a cubrir por parte de la terapia y el equipo médico. Por lo que los mensajes serían redactados utilizando esta información, trazando un plan de envío de SMS para el resto de la investigación.

6. Reclutamiento de sujetos. Una vez comenzado el estudio clínico, se prosiguió a realizar el reclutamiento de los sujetos, con base en la cita más próxima (dato obtenido durante la revisión de expedientes previa). El método se basó en la entrega de un consentimiento informado específico para el estudio, presentado directamente por el investigador en la Clínica. El consentimiento informado fue entregado al paciente, al tutor o a ambos, según el responsable de administrar el medicamento y según el acceso al teléfono con capacidad de recibir SMS. El número de teléfono fue actualizado para su consiguiente ingreso a la base de datos.

7. Desarrollo de la metodología envío de mensajes. Cada día, durante el proceso de reclutamiento, fueron agregados los números de teléfono al

programa Frontline SMS® de envío automatizado de mensajes de texto. Tres veces a la semana, desde el ingreso al estudio, los pacientes o tutores dentro del grupo de intervención recibió un SMS al número de teléfono brindado durante el reclutamiento. Esta dinámica se extendió durante un total de seis meses para cada paciente.

8. Análisis de resultados. Luego de completados los seis meses de intervención para todos los sujetos participantes, empleando los datos recolectados en el Cuestionario de Adherencia y según los objetivos de la investigación, se buscó realizar un análisis estadístico con una Prueba de Proporciones. De esta manera se buscará medir la diferencia de proporciones entre el grupo que recibirá la intervención por SMS y el grupo que no lo hará. De forma adicional, se realizó una descripción completa del comportamiento de los sujetos empleado histogramas, diagramas de dispersión de puntos y otras herramientas de estadística descriptiva.

9. Consideraciones éticas

a. Consentimiento y asentimiento informado. Previo al ingreso a uno de los grupos de estudio en la presente investigación, y durante la etapa de reclutamiento, cada participante leyó y firmó un consentimiento informado. Este documento (ver anexo 2 y sección 6 de Instrumentos) consta de una declaración en donde el paciente mayor de 18 años, o el encargado del paciente menor de edad, afirma estar de acuerdo con su participación en un grupo de estudio. La información recolectada en este documento fue archivada de manera confidencial en la oficina del revisor en la Universidad del Valle de Guatemala, teniendo acceso a esta información solo los investigadores.

b. Recolección y almacenamiento de datos. Todos los datos recolectados para el proceso de emparejamiento, y aleatorización (edad, sexo, carga viral, adherencia medida con cuestionario y conteo de CD4+), fueron obtenidos de la base de datos de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, y almacenados en forma digital en un documento de Excel con contraseña de ingreso y edición. El manejo de datos incluyó la asignación de un código único a cada participante para mantener un anonimato, sin recolectar o almacenar ningún dato de identificación. La clave del código y nombre del paciente se guardó bajo llave en la oficina de la Investigadora Principal. La misma logística aplicará en la recolección de los resultados a los cuestionarios de adherencia 3-day recall.

c. Cuidados respecto al número de teléfono. Los números de teléfono brindados al investigador para enviar los mensajes de texto, fueron almacenados junto con el resto de los datos, de manera confidencial. Además, el acceso a los números de teléfono, al momento de enviar los SMS, fue restringido al investigador, según las restricciones del programa FrontlineSMS®.

10. Riesgos y beneficios

a. Riesgos. El trabajo de investigación no presentó ningún riesgo físico para los participantes, debido a que la intervención no incluyó la administración de ninguna sustancia. Además, los datos recolectados sobre la carga viral y conteo de células CD4+ se realizaron con base en los protocolos internos de la clínica, y solamente se hicieron según la disponibilidad de ésta o la necesidad del paciente.

La resolución del cuestionario de adherencia (instrumento de medición) no conllevó ningún riesgo para el paciente. La realización del proyecto piloto brindó información adicional sobre posible incomodidad durante la resolución de este.

El envío de mensajes de texto, sin hacer alusión al estado seropositivo del paciente, no conllevó ningún riesgo al paciente, pero puede causar incomodidad. Se buscó no violar la privacidad del paciente. Estos aspectos fueron explicados al paciente en el consentimiento y en el asentimiento informado.

b. Beneficios. La investigación buscó beneficiar a los pacientes presentes dentro del grupo de intervención, al aumentar la adherencia a su tratamiento antirretroviral y mejorando los efectos de la terapia TARGA. Los resultados positivos además serían de beneficio para mejorar la estrategia de adherencia en pacientes seropositivos en toda la Clínica de Enfermedades Infecciosas. También, la investigación es una contribución para establecer un marco científico en el estado de las terapias antirretrovirales en Guatemala.

c. Compensación. El estudio no brindó compensación alguna por participar.

G. Instrumentos

1. Instrumento para revisión de expedientes. Como método de recolección de datos de pacientes, a partir de su historia clínica y su expediente clínico, se utilizó el siguiente cuadro:

Cuadro 2, Instrumento para revisión de xpediente

Correlativo	Edad	Sexo	% Adherencia por cuestionario	Quién responde	Carga viral	CD4+	Quién administra	Última cita	Próxima cita	Número de teléfono

Donde el correlativo corresponde a un número de identificación del paciente dentro de los registros de la Clínica de Enfermedades Infecciosas. La edad es en años cumplidos. El porcentaje de adherencia se identifica según actual método de cuestionario empleado en la Clínica y validado por Arriaga (2015),. También se identificó dentro del mismo cuestionario al sujeto que lo responde, siendo las posibilidades de ser el paciente o un encargado (padres o tutor). La carga viral y el conteo de CD4+ son datos que serán brindados según análisis del laboratorio interno del hospital Roosevelt. Se incluyó la información sobre quién es el encargado de administrar el medicamento antirretroviral (paciente o encargado), fecha de la última cita en la clínica y fecha de la siguiente cita (con motivos de calendarizar la intervención). Finalmente se recolectaron los números de teléfono a los cuales serían enviados los SMS durante la intervención.

2. Instrumento para medición de adherencia. Se utilizó un cuestionario de adherencia basado en el sistema 3-day Recall (recordatorio de tres días), en conjunto con preguntas básicas de adherencia respecto a identificación del medicamento, dosis y efectos adversos presentados entre cada visita a la clínica. El cuestionario utilizado para medir la adherencia corresponde a una adaptación del cuestionario ACTG Adherence Follow Up Questionnaire, desarrollado por Chesney et al. (2000), el cual se encuentra en el anexo 1.

Cuadro 3, Estructura del cuestionario de adherencia

Variable	Construcción	Escala de respuesta
Adherencia ayer	Razón de adherencia ayer*	No. de dosis omitidas ayer
Adherencia hace 2 días	Razón de adherencia hace 2 días*	No. de dosis omitidas hace 2 días
Adherencia hace 3 días	Razón de adherencia hace 3 días*	No. de dosis omitidas hacer 3 días
Adherencia hace 4 días	Razón de adherencia hace 4 días*	No. de dosis omitidas hace 4 días
Horario	Qué tan cercano se siguió el horario del régimen	0 = nunca 1 = a veces 2 = la mitad de veces 3 = la mayor parte de veces 4 = todo el tiempo
Instrucciones	Qué tanto se siguieron las instrucciones	0 = nunca 1 = a veces 2 = la mitad de veces 3 = la mayor parte de veces 4 = todo el tiempo
Última Omisión	Cuándo fue la última vez que se omitió el medicamento	1 = > 3 meses 2 = 1 a 3 semanas 3 = 2 a 4 semanas 4 = en las últimas 2 semanas 5 = en los últimos 2 días

* En donde la razón de adherencia se establece como $[1 - (\text{No. de dosis omitidas} / \text{No de dosis prescritas})]$

El cuestionario consistió en siete preguntas, distribuidas para evaluar la adherencia con base en dosis omitidas en los últimos 4 días, y otros aspectos que afectan la adherencia, como cumplimiento de horario de toma, seguimiento de instrucciones y apego a largo tiempo. Una vez completado el cuestionario, las ponderaciones se ubicaron dentro de la siguiente ecuación, la cual establece un porcentaje de adherencia:

$$\text{Adherencia} = 100 * \{[0.65 + (2.15 * \text{AdhH1D}) + (2.21 * \text{AdhH2D}) + (2.07 * \text{AdhH3D}) + (1.99 * \text{AdhH4D}) + (0.37 * \text{Horario}) + (0.36 * \text{Instruc}) - (0.13 * \text{UltO})]/11.99\}$$

(Reynolds *et al.*, 2007)

Se considera como adherente, a valores igual o mayores al 95% de adherencia según el cuestionario.

3. Determinación de carga viral. Se utilizaron los resultados del laboratorio de biología molecular de la clínica, obtenidos como parte del seguimiento regular de los pacientes. Los resultados se reportan como cantidad de copias del virus del VIH por cada mililitro de sangre (copias/mL).

4. Conteo de CD4+. Se utilizaron los resultados del laboratorio de citometría de flujo de la clínica, obtenidos como parte del seguimiento regular de los pacientes, y los resultados se reportaron en células/ μ L.

5. Plataforma de envío de mensaje de texto (SMS). Se utilizó el sistema informático de envío masivo de mensajes de texto FrontlineSMS®. Este es un programa computacional creado para reducir las barreras de comunicación y promover un cambio social mediante la tecnología móvil. El programa permite una comunicación de dos vías hacia cualquier teléfono celular. Es de fácil implementación, operación y es de descarga gratuita, siendo solamente cobrados los mensajes que se envían, según la cuota de la empresa telefónica que se contrate (FrontlineSMS, 2016).

Para utilizar el programa de manera funcional, se requirió descargar e instalar el Software en una computadora con Windows, MacOS o Linux (beta) para la versión más reciente (v2). También se requirió un buscador web como Chrome, Firefox, Safari o Internet Edge. Además se consiguió un modem con tarjeta SIM con crédito para enviar los mensajes.

Finalmente, se ingresaron los números de teléfono a los cuales se desea enviar el SMS, y se agregaron al mensaje deseado (FrontlineSMS, 2016).

6. Consentimiento informado para participación en el estudio. Fue el documento que se entregó al paciente mayor de 18 años, o al encargado de los niños menores a 18 años, que fue partícipe del estudio, y brindó su número de teléfono para enviarle los mensajes de texto. Se encuentra en el anexo 2.

7. Asentimiento informado para participación en el estudio. Fue el documento que se entregó a todos los pacientes partícipes del estudio, y que eran menores de 18 años. Presenta una explicación breve de los objetivos, métodos, confidencialidad y participación voluntaria. Se encuentra en el anexo 3.

H. Diseño de Investigación

El presente estudio corresponde a un ensayo clínico, controlado y aleatorizado, de dos brazos o grupos. El cual busca medir superioridad en adherencia, luego de una intervención por SMS a uno de los grupos. Aplicado a pacientes pediátricos de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.

I. Análisis estadístico

Con base en los objetivos planteados para el estudio, se utilizaron métodos estadísticos apropiados para el análisis del porcentaje de adherencia al TARGA, incluyendo las siguientes variables.

1. Variables independientes

- a. La intervención por mensaje de texto, corresponde a una variable cualitativa, de medición nominal. Con la finalidad de realizar una comparación entre las categorías de medición:
 - i. Envío de mensajes de texto diarios
 - ii. No envío de mensajes de texto diarios.

2. Variables dependientes

Las variables a medir durante el estudio son:

- a. Porcentaje de adherencia al cuestionario, corresponde a una variable cuantitativa de medición continua y distribución no paramétrica.
- b. Carga viral a los 6 meses, es una variable cuantitativa discreta, ordinal.
- c. Conteo de CD4+, es una variable cuantitativa discreta, ordinal.

3. Variables confusoras. Estudios previos (Hernández, 2016)(Arriaga, 2015) denotaron la influencia de factores que influyen la medición de adherencia, específicamente por cuestionario, al intervenir mediante mensaje de texto. Estas

variables confusoras son controladas mediante el emparejamiento de sujetos entre el grupo de intervención y el de no intervención.

a. Carga viral Inicial, es una variable cuantitativa discreta, ordinal. Según la cantidad de copias, esta variable se puede subdividir como:

1. Control virológico, cuando se posee un valor de carga viral menor a 400 copias del virus por mililitro de sangre (<400 copias/ml)
2. Fallo virológico, cuando se posee un valor de carga viral mayor a 400 copias del virus por mililitro de sangre (>400 copias/ml)

b. Encargado de administrar el medicamento, es una variable cualitativa nominal, la cual se clasifica como:

1. Paciente, si es el paciente el que está encargado de administrar su medicamento.
2. Encargado, si es el padre, madre o tutor el encargado de administrar el medicamento al paciente.

c. Encargado de responder el cuestionario, es una variable cualitativa nominal, la cual se clasifica como:

1. Paciente, si es el paciente el que responde las preguntas del cuestionario de adherencia.
2. Encargado, si es el padre, madre o tutor el encargado de responder las preguntas del cuestionario de adherencia.

4. Prueba de diferencia de proporciones Esta es una prueba estadística que busca determinar si la diferencia entre dos proporciones, de dos muestras independientes y seleccionadas aleatoriamente es significativa. También puede ser denominada como prueba z de dos proporciones. Se inicia estableciendo las hipótesis. Se define entonces como hipótesis nula la falta de diferencia y como hipótesis alterna, la existencia de diferencia.

Para el presente estudio, las hipótesis son las correspondientes para una prueba de dos colas.

$$\text{Hipótesis nula } (\mu_o): p_1 - p_2 = 0$$

$$\text{Hipótesis alterna } (\mu_a): p_1 - p_2 \neq 0$$

Se continúa con establecer el plan de análisis, el cual describe cómo usar los datos de la muestra para aceptar o rechazar la hipótesis nula. Para esto, se comienza estableciendo un nivel de significancia. Para el presente estudio, este valor es de 0.05. La segunda parte del análisis consta de establecer un método de prueba. Para esta investigación se utilizará una prueba z de dos proporciones para determinar si la diferencia entre las proporciones de ambos grupos difiere de forma significativa. Donde:

$$z = \frac{(p_1 - p_2)}{\text{Error Estándar}}$$

Se ubica el valor z en una tabla de valores p y se compara con el valor de significancia. Si el resultado de z es menor al valor de significancia seleccionado (0.05), la hipótesis nula es rechazada, indicando una diferencia significativa (Chow *et al.*, 2008).

V. MARCO OPERATIVO

A. Recolección y tratamiento de datos

Durante los seis meses de intervención, se llevó a cabo la recolección de datos de medición de adherencia al TARGA mediante el cuestionario. Este fue respondido por el paciente o por un adulto encargado durante la consulta programada correspondiente a la calendarización interna de la Clínica de Enfermedades Infecciosas. Al mismo tiempo se hizo una recolección de información correspondiente a la identificación del encargado de administración del medicamento. En forma paralela, también se recolectaron (con el personal de la clínica) los resultados de carga viral y conteo de células CD4+ que cada paciente que participó dentro del estudio.

B. Recursos

1. Recurso humano

- a. Autor: Sergio Alejandro Sánchez Ramos
- b. Asesora principal: Doctora Brooke Ramay, Universidad del Valle de Guatemala
- c. Asesor médico: Doctor Julio Werner Juárez Lorenzana, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Área de Pediatría
- d. Asesor estadístico: Óscar de León, CES-UVG
- e. Asesor m-health: José Tomás Prieto, CES-UVG

2. Recursos materiales

- a. Servicio de internet
- b. Hojas de papel
- c. Lapiceros
- d. Impresora
- e. Folders

3. Equipo

- a. Computadora
- b. Impresora
- c. Fotocopiadora

4. Lugar de realización de investigación

- a. Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt

VI. RESULTADOS

Durante el mes de diciembre del año 2016 se efectuó una revisión de expedientes de los pacientes activos con TARGA de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, seleccionando a los sujetos que cumplían con los criterios de inclusión para su participación en el estudio. Un total de 298 expedientes fueron revisados y tamizados, de los cuales 216 pacientes cumplían con los criterios iniciales. Un criterio de inclusión adicional les fue aplicado a los pacientes seleccionados, correspondiente a ser parte de una casa hogar u orfanato. Este criterio fue incluido por la participación de un solo encargado del medicamento para todos los niños de la institución. Esta variable generaría confusión con el envío y recepción de mensajes de texto, siendo esta persona el contacto esperado para varios sujetos. La variable también influiría como una intervención indirecta en pacientes pertenecientes al grupo control, pero que diariamente se encuentran en contacto con pacientes del grupo intervención. Aplicado un tamizaje de estos sujetos, un total de 186 pacientes quedaron disponibles para reclutamiento. A este grupo final, se le aplicó un proceso de aleatorización para su ubicación en el grupo control o intervención, así como un proceso de emparejamiento para garantizar la homogeneidad de ambos grupos.

A lo largo de este período de tiempo, se tomaron 10 de los pacientes presentes en el listado final para la validación del instrumento de medición. El proceso constó de la evaluación de la adherencia del paciente al TARGA, mediante el uso del cuestionario 3-4 day Recall (Chesney *et al.*, 2000). Durante cada medición, las preguntas fueron evaluadas para garantizar el entendimiento de las mismas por parte del paciente o el encargado. Se estableció 12 años como edad mínima para responder el cuestionario de adherencia de forma individual, siendo esta la edad esperada por el equipo de psicología de la clínica, en la cual es paciente es consciente de su diagnóstico. Una vez garantizada la fiabilidad del cuestionario y la invariabilidad entre investigadores, el instrumento fue reproducido para su uso en el estudio.

Entre los meses de enero y marzo del año 2017, el proceso de reclutamiento diario se realizó en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt en el área de Pediatría. La base del reclutamiento de los pacientes fue la información de citas programadas obtenida en la revisión de expedientes.

A. Datos demográficos

Luego de completar el proceso de reclutamiento, un total de 143 pacientes fueron ingresados al estudio, de los cuales 100 completaron las tres mediciones de adherencia durante la totalidad del mismo. De estos 100 pacientes, 50 correspondieron al grupo control y 50 al grupo intervención. El tamaño de la muestra final corresponde al 69.93 % de la muestra inicial, con una pérdida del 30.07 %. La pérdida de los pacientes en el estudio fue causada por falta de seguimiento al asistir en fecha u horario ajeno al correspondiente (51.17 %), cambio de clínica e inicio en la unidad de adolescentes (39.53 %) o cambio de número de teléfono durante el proceso de intervención (9.30 %).

Cuadro 3, Comparación demográfica

Variable		Grupo control	Grupo intervención	Valor p
Tamaño	n	50	50	--
Sexo	M	24	23	0.549
	F	26	27	
Edad	< 12 años	34	26	0.050
	≥ 12 años	16	24	
	Edad Promedio	10.7	11.2	0.211
	Edad Mínima	6	6	--
	Edad Máxima	20	19	--

El Cuadro 3 muestra la comparación demográfica de ambos grupos, siendo estos equivalentes por prueba de Chi cuadrado ($p = 0.549$ en variable sexo, $p = 0.050$ en variable edad). El grupo control tuvo un total de 50 pacientes pediátricos ingresados, cuya edad promedio fue 10.7 años, la cual también es comparable en ambos grupos por prueba Man-Whitney ($p = 0.211$). La edad mínima registrada fue de 6 años y la edad máxima registrada fue de 20 años. El 32 % de los pacientes respondieron al cuestionario por su cuenta, y eran responsables de su propio medicamento. 68 % de los pacientes reclutados no eran responsables de tomar su propio medicamento, y el cuestionario fue respondido por el adulto que le acompañaba durante la visita a la clínica. En cuanto a distribución por sexo, 48.25% de la muestra correspondió a pacientes masculinos y el 51.75% a pacientes femeninos.

El grupo intervención también tuvo un total de 50 pacientes pediátricos ingresados, cuya edad promedio fue 11.2 años. La edad mínima fue de 6 años y la edad máxima registrada fue de 19 años. 48 % de los pacientes respondieron al

cuestionario por su cuenta, y eran responsables de su propio medicamento. 52 % de los pacientes reclutados no eran responsables de tomar su propio medicamento, y el cuestionario fue respondido por el adulto que le acompañaba durante la visita a la clínica. En cuanto a distribución por sexo, 45.65% de la muestra correspondió a pacientes masculinos y el 54.35% a pacientes femeninos.

B. Descripción y recepción de mensajes de texto

Los mensajes de texto fueron enviados de forma masiva utilizando el programa FrontlineSMS 2.6.5. El proceso de envío consistió en la redacción del mensaje, selección del listado de contactos correspondiente al grupo intervención e investigador principal y envío del SMS. La recepción del mensaje por parte del investigador se utilizó como confirmación del funcionamiento correcto del programa. Esto se realizó de forma periódica, tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes), en horario de 6:00 hrs a 7:00 hrs, durante los meses de febrero a septiembre del año 2017. Este período de tiempo garantizó una exposición de 6 meses para todos los pacientes del grupo intervención, así como la evaluación en triplicado de los dos grupos de estudio. El rango de tiempo de envío de una hora corresponde a la duración aproximada de envío de todos los mensajes desde el programa. La hora fue seleccionada con base en el horario común de primera toma de los ARVs en los pacientes.

La redacción de los mensajes de texto fue realizada con base en las cuatro áreas de evaluación del instrumento de medición de adherencia, siendo estas: apego al tratamiento completo en los últimos cuatro días, apego al horario, apego a las instrucciones de administración del ARV y constancia en el tratamiento a largo plazo. Usando estas categorías, el contenido de los mensajes se varió a lo largo del estudio. No se realizaron repeticiones de los mensajes enviados en al menos tres meses de diferencia desde que cada uno fue enviado. Se enviaron un total de 72 mensajes a cada uno de los pacientes del grupo intervención a lo largo de su participación en el estudio. Es importante mencionar que ningún mensaje hace referencia directa al diagnóstico del paciente, por razones de privacidad y al mismo tiempo para asegurar que el paciente se sintiera cómodo con el estudio. Se presenta a continuación el listado de los mensajes enviados a lo largo de 9 meses de duración del estudio:

- Hoy es un buen día para seguir adelante. Recuerda tomar tu medicina todos los días. 01 Feb 2017

- Esperamos que pases un buen viernes y un gran fin de semana. Recuerda tomar tu medicina y pasarla bien. 03 Feb 2017
- ¡Hoy empieza una gran semana! Disfruta cada momento de ella y recuerda ser puntual con tu medicina. 06 Feb 2017
- Esperamos que tu semana sea muy bendecida. Recuerda mantenerte sano/a y tomar tu medicina. 08 Feb 2017
- Te espera un buen viernes y un gran fin de semana. Te deseamos lo mejor y esperamos recuerdes tu medicina. 10 Feb 2017
- Te esperan un gran día y una increíble semana. Recuerda tomar tu medicina para disfrutarla al máximo. 13 Feb 2017
- Tu salud será siempre lo más importante. Recuerda lo importante que es seguir tomando bien tu medicina. Pasa un feliz día. 15 Feb 2017
- Diviértete en este viernes. Pasa un bendecido fin de semana y recuerda tomar siempre tu medicamento. 17 Feb 2017
- ¡Buenos días! Dios te bendiga esta nueva semana, aprovecha cada oportunidad y recuerda mantenerte adherente a tu medicina. 20 Feb 2017
- La salud es el regalo más valioso que podemos tener. Cuida la que tienes tomado siempre tu medicamento. 22 Feb 2017
- Hoy puede ser un buen día. Solamente depende de que lo disfrutes al máximo, y recuerdes tomar tu medicamento. Pásala genial. 24 Feb 2017
- Esperamos que tengas un buen inicio de semana. Animo con todas tus actividades, y recuerda tomar siempre tu medicamento. Que pases un feliz lunes. 27 Feb 2017
- ¡Hola! Por si no lo sabías, hoy va a ser un gran día. Solo recuerda cuidar de tu salud y tomar tus medicamentos. Dios te bendiga. 01 Mar 2017
- Te deseamos un muy bonito día, en el cual puedas cumplir todas tus metas y objetivos. Recuerda que también es importante estar sano tomando tus medicamentos. 03 Mar 2017
- Buenos días. Te deseamos muchos éxitos en esta semana, y esperamos que sigas siendo responsable al tomar tu medicamento. Pasa un feliz día. 06 Mar 2017
- Esperamos que este sea un día muy bendecido para ti. Que tengas mucha salud y que recuerdes tomar tu medicamento. 08 Mar 2017
- Dios hizo este día para que lo disfrutes al máximo. No olvides ser constante con tu medicamento para que todo esté bien. Feliz fin de semana. 10 Mar 2017

- Te deseo un buen inicio de semana, lleno de éxitos, bendiciones y salud. Recuerda siempre estar pendiente de tu medicamento. ¡Feliz lunes! 13 Mar 2017
- ¿Qué hay de la dieta? Recuerda comer sanamente, sin muchas grasas, hacer ejercicio, beber mucha agua y tomar tu medicamento todos los días. ¡Pasa un buen día! 15 Mar 2017
- ¿Por qué dejar la salud de lado, si tienes un gran día por delante? Aprecia cada momento y toma siempre tus medicamentos para seguir disfrutándolos por mucho tiempo más. ¡Feliz viernes! 17 Mar 2017
- Paciencia y constancia, son las dos cosas que necesitas para arrancar una nueva semana. Ánimo con tus medicamentos, y que pases un buen día. 20 Mar 2017
- Si te tienes que enfocar en algo, que sea en tu salud. Come bien, haz ejercicio y recuerda tomar tus medicamentos. ¡Pasa un buen día! 22 Mar 2017
- Tu salud es muy importante para nosotros, y esperamos que también tú la puedas apreciar el día de hoy. Recuerda tomar siempre tus medicamentos para estar sano. ¡Feliz día! 24 Mar 2017
- Hablando de tu medicamento, recuerda tomarlo siempre, y que un poquito de menos no funciona, y procura tampoco tomar de más. Que pases un buen día. 27 Mar 2017
- Los buenos hábitos te ayudan a mantenerte con salud. Entre estos, recuerda incluir tomar tu medicamento todos los días. ¡Pasa un buen miércoles! 29 Mar 2017
- ¡Vamos! ¡Arriba! Levanta ese ánimo y aprecia tus oportunidades y tu salud el día de hoy. Recuerda tomar hoy, y todo este fin de semana, tu medicamento. 31 Mar 2017
- ¡Empieza la semana de la mejor forma! Mantén la mente positiva para solucionar los problemas, y para tener siempre el ánimo en alto. Recuerda siempre tomar tus medicamentos para estar con salud. Feliz día. 03 Abr 2017
- ¿Ya te tomaste tu medicamento el día de hoy? Si aún no, llena tu vaso con bastante agua, recuerda que tienes que tomar 8 vasos cada día. ¡Pásala muy bien! 05 Abr 2017
- Este fin de semana, esfuérzate para cumplir con tu medicamento. Solamente es cuestión de ser ordenado y mantener un buen ánimo. ¡Pásala muy bien! 07 Abr 2017

- Te deseamos un buen descanso, que lo disfrutes y que también seas responsable con tus medicamentos. No olvides tomártelos a la hora correcta y en la cantidad indicada. Pásala genial. 12 Abr 2017
- Estos día de Semana Santa son un gran tiempo para reflexiona y dar gracias por la salud que tienes. Recuerda seguir tomando tu medicamento cada día para que sigas así. 14 Abr 2017
- ¡Buenos días! Comienza bien la semana con un desayuno completo y siendo puntual con tus medicamentos. Tú sabes que es muy importante. 17 Abr 2017
- ¿Tienes alguna hora especial para tomar tu medicamento? Prueba usar alarmas, funcionan muy bien. ¡Pasa un buen día! 19 Abr 2017
- ¿Sabes cómo se llaman tus medicamentos? Aprende a conocerlos y así se te hará más fácil recordar tomártelos cada día. Pasa un buen viernes y un buen fin de semana. 21 Abr 2017
- Sabemos que puede aburrir, o que a veces cuesta un poco más, pero debes de saber que estamos contigo. Así que empieza la semana de la mejor forma y recuerda tomar tu medicamento. Feliz día. 24 Abr 2017
- Llegar a las citas la fecha correcta también es adherencia, igual que recordar tomar tu medicamento cada día. ¿Ya sabes cuándo te toca visitarnos nuevamente? / Si puedes, responde este mensaje. 26 Abr 2017
- La semana ya casi termina, pero eso no significa que se acaben tus ganas de mantener una buena salud. Así que come bien, haz ejercicio y recuerda tomar tus medicamentos. Pasa un buen día / Si puedes, responde a este mensaje. Gracias. 28 Abr 2017
- En este día del trabajo, trabaja con alguien en equipo para que tu medicamento sea dado todos los días, en las cantidades correctas y a la hora indicada. ¡Pasa una buena semana! 01 May 2017
- ¡Hola! Una buena idea para mejorar tu adherencia es utilizar una alarma y ponerla 5min antes. ¿Tú ya tienes la tuya? Recuerda siempre tomar tu medicamento. Pasa un buen día. 03 May 2017
- Sabías que... Hay veces en las cuales puede que te sobre medicamento y otras en las que no. En cualquier caso, cuida tus frascos y recuerda llevarlos de regreso. Y también recuerda tomar siempre tu medicamento. Feliz fin de semana. 05 May 2017

- El día de hoy no solo te recuerdo de tu medicamento, sino que siempre vas a contar con el apoyo de todo el personal de salud de la clínica. Ánimo, vamos con todo esta semana. 08 May 2017
- ¡Buenos días! Tu adherencia es muy importante para nosotros. Así que recuerda cuidar con esmero tus frascos llenos y vacíos. No los pierdas y guárdalos en un lugar seguro y seco. 10 May 2017
- Esperamos que hayas pasado una gran semana. Te recordamos tomar siempre tus medicamentos, a la hora correcta y con las instrucciones que te dimos. ¡Te deseamos un buen viernes y fin de semana! 12 May 2017
- Esperamos que estos mensajes te estén sirviendo cada día para recordarte que no estás solo con tu medicamento, y para que sepas que hay un equipo que se preocupa por ti. Te acuerdas de tomar tu medicamento también el día de hoy. Pasa una buena semana. 15 May 2017
- Ahora que el clima esta húmedo, es importante que guardes tus medicamentos en un lugar seco, donde la temperatura sea cálida. No solo es de tomarlo, sino también de cuidarlo. Pasa un buen día. 17 May 2017
- Sabemos que puede ser cansado estar pendiente siempre del medicamento, pero queremos que sepas que todo es para tu bien y para tu salud. Pasa un buen día y recuerda tomar tu medicamento. 19 May 2017
- ¡Buenos días! Hoy no solo te recordamos que sigas tomando siempre tus medicamentos, sino que también recuerdes cuidar de tus frascos. Guárdalos en un lugar seguro, mantenlos limpios y regrésalos cuando te toque consulta. Pasa un buen día. 22 May 2017
- Hoy puede ser un gran día, así que aprovéchalo al máximo y agradece por la salud que tienes. Recuerda tomar siempre tu medicamento. 24 May 2017
- ¿Sabías que... algunos alimentos interactúan con tu medicamento? Por eso te recomendamos que no consumas ajo, huevo sin cocer, cosas con grasa, toronja y él te de Hipérico. Fuera de eso... buen provecho :) 26 May 2017
- Queremos que empieces bien la semana y que seas puntual con tu medicamento 29 May 2017
- Para evitar que olvides tomar alguna dosis de tu medicamento, te recomendamos que apartes las dosis del día. 31 May 2017
- Un buen indicador de adherencia es recordar nombres. ¿Recuerdas cómo se llaman tus medicamentos? 02 Jun 2017

- Buenos días, ¿cuántas veces se te ha olvidado tomar tu medicamento desde tu última cita? Recuerda que queremos una adherencia del 100% siempre. Pasa una buena semana. 05 Jun 2017
- El día de hoy te recuerdo de lo importante que es tomar tu medicamento a la hora exacta. No antes ni después. Siempre a la hora en punto. 07 Jun 2017
- Los viernes y fines de semana siempre pueden ser un reto para tu adherencia. Solamente basta con ordenarse, organizarse y no perder el ánimo de tomar tu medicamento. Pásala muy bien. 09 Jun 2017
- ¡Hola! Recuerda que tus medicamentos pueden tener instrucciones especiales, como tomar antes o después de comer. Así que síguelas siempre. Pasa un buen día. 12 Jun 2017
- Hoy es un buen día para apreciar la salud que tienes. Así que haz ejercicio, come sano y recuerda tomar tu medicamento. ¡Pásala bien! 14 Jun 2017
- Recuerda que en ocasiones te puede sobrar medicamento. Por lo que debes de llevarlo de vuelta cuando sea tu cita. Esto también es adherencia. 16 Jun 2017
- Hoy te deseo una buena semana, así como perseverancia para tomar todos tus medicamentos. Recuerda, siempre estamos contigo. 19 Jun 2017
- Llegar a todas tus citas también es adherencia. Te animo a que te organices y llegues temprano a tu cita en la clínica. ¿Cuándo de toca la siguiente? Pasa un buen día. 21 Jun 2017
- Cosas que necesitas para mantener tu salud: comer sano, hacer ejercicio y tomar siempre tus medicamentos a la hora correcta. ¡Pasa un buen día! 23 Jun 2017
- Esta semana está hecha para ti. Disfruta de cada día, pero no olvides tomar tu medicamento para mantenerte sano. ¡Te esperamos pronto! 26 Jun 2017
- Así como es malo no tomar tu medicamento, es peligroso tomar de más. Así que ten un especial cuidado de no tomar más veces de las que es necesario. Pasa un buen día. 28 Jun 2017
- Aprovecha cada día para ser mejor en lo que haces. Eso incluye cuidar de tu salud y tomar bien tu medicamento. Solo es de ser ordenado y perseverar. 30 Jun 2017
- Queda poco tiempo para que este estudio termine. Nos gustaría saber si te ha funcionado. Y siempre esperamos que tomes tus medicamentos a la hora correcta y con las instrucciones adecuadas. 03 Jul 2017

- ¿Cuánto tiempo es lo más tarde que te has tomado tu medicamento? ¿Tienes alarma y le haces caso? ¡Pasa un buen día! 05 Jul 2017
- Ya casi termina la semana, y la constancia en tu tratamiento es lo mejor que puedes tener. Cuéntanos, ¿cuántas dosis has olvidado en este mes? 07 Jul 2017
- Cada medicamento tiene instrucciones especiales a tomar en cuenta cuando debe de tomarse. ¿Conoces cuáles son esas instrucciones? ¡Pasa una buena semana! 10 Jul 2017
- Sabemos que hay veces en las cuales puede ser cansado, aburrido o tedioso tomar medicamento. Pero es importante que sigas así para que no te enfermes. Animo, es por tu bien. 12 Jul 2017
- Un recordatorio rapido. ¿Ya tomaste tu medicamento hoy? Si sí, te felicito. Si no, que no se te pase la hora. Pasa un buen día :) 14 Jul 2017
- ¿Estas con la actitud necesaria para empezar la semana? Recuerda, el éxito también está en mantener tu salud. ¡Toma siempre tu medicamento! 17 Jul 2017
- Tu salud es prioridad. Así que toma tus medicamentos todos los días y no olvides también comer sano. ¡Pasa un buen día! 21 Jul 2017
- Confiamos en que puedes ser responsable y constante con tu medicamento. Animo, tú puedes. :) 24 Jul 2017
- Queremos saber si estos mensajes te han sido de utilidad. Si puedes, responde este. Y también te recordamos de lo importante que es para tu salud, que tomes tu medicamento a la hora correcta. Pasa un buen día :) 26 Jul 2017
- ¿Sabías que hay algunas plantas, como el pericón, que no puedes tomar, porque interactúan con el buen funcionamiento de tu medicamento? 28 Jul 2017
- Esta va a ser una gran semana. Depende de ti y de tu perseverancia y responsabilidad con tu medicamento. ¡Pasa un buen lunes! :D 31 Jul 2017
- Tomar agua es muy importante para mantener tu salud. Así que, además de tu medicamento, recuerda tomar 8 vasos de agua al día para estar bien hidratado. 02 Ago 2017
- A algunos les sirven las alarmas, a otros usar calendarios. ¿Qué usas para recordarte de tu medicamento? 04 Ago 2017
- Algunos medicamentos se toman antes de comer, otros después de comer. ¿Cómo te debes de tomar los tuyos? 07 Ago 2017
- Dato importante: Para que tu medicamento funcione bien, tienes que tenerlo en un ligar fresco, donde no le pegue el sol y bien tapado. 09 Ago 2017

- Sabemos que a veces puede ser aburrido o cansado tomar medicamento, pero ánimo. Dios está contigo y nosotros también. 11 Ago 2017
- Recuerda, es importante que tomes tu medicamento todos los días, a la hora correcta y las cantidades que te hemos dicho. ¡Pasa un buen inicio de semana! 14 Ago 2017
- Recuerda: para que tu medicamento funcione correctamente, es importante que no se te olvide tomarlo ni un solo día, ni que se te pase la hora. Pasa un buen día :) 16 Ago 2017
- Hay días en los que puede que cueste tomar tu medicamento. Pero ánimo, tu puedes superar esos días y cumplir al 100%. 18 Ago 2017
- Se persistente, paciente y mantén los ánimos en alto. Que tomar medicamento es importante para tu salud. Pasa una buena semana. 21 Ago 2017
- Recuerda tomar bastante agua durante el día, eso ayudara a tu cuerpo y hará que tu medicamento funcione mejor. Pasa un buen día :) 23 Ago 2017
- ¿Tienes alarma? Si no, recuerda tomar hoy tu medicamento a la hora correcta y con las instrucciones que te hemos dado. ¡Pasa un buen viernes! 25 Ago 2017
- Recuerda, si piensas desayunar o cenar huevos, hay que prepararlos bien cocidos, así no vas a alterar tu medicamento. ¡Buen día! 28 Ago 2017
- Hoy va a ser un gran día. Solo recuerda tomar tu medicamento, ser constante y no fallar en tu horario. ¡Buen día! 30 Ago 2017
- ¿Es fácil o difícil para ti tomar todos los días tu medicamento? Es un desafío, pero estamos para ayudarte. 01 Sep 2017
- Esta semana, recuerda hacerle caso a tus recordatorios y alarmas, y toma todo tu medicamento. Sabes que es para cuidar de tu salud. 04 Sep 2017
- Animo, te espera un gran día. Solamente recuerda tomar tu medicamento a la hora correcta. 06 Sep 2017
- ¿Cómo te ha ido esta semana con tu medicamento? Sabes que tu salud es lo más importante para nosotros. 08 Sep 2017
- Esperamos que pases una buena semana, y recuerda tomar siempre tu medicamento a las horas correctas. 11 Sep 2017
- No dejes que esta semana descomponga tus horarios y tu persistencia con tu medicamento. Animo, estamos siempre contigo. 13 Sep 2017
- Luego de un fin de semana de descanso, es hora de arrancar la semana con ánimo y estar pendiente de tu medicamento. ¡Pasa un buen día! 18 Sep 2017

- Para evitar efectos con tu medicamento, recuerda no consumir muchas grasas, y hacerle siempre caso a la nutricionista. ¡Y también tomar cada día tu medicamento! 20 Sep 2017
- En pocos días estaremos concluyendo con este sistema de mensajes. Si te han ayudado con tu medicamento, agradeceríamos leer tus comentarios. Pasa un buen día. 22 Sep 2017
- Te animamos a que seas constante con tu medicamento, a que lo tomes a las horas correctas y con las instrucciones que te hemos dado. ¡Pasa una buena semana! 25 Sep 2017
- Recuerda que para evitar problemas cuando seas grande, recomendamos que tomes 8 vasos de agua al día. Así tu medicamento funcionara mejor. ¡Feliz día! 27 Sep 2017
- Te agradecemos por haber sido parte de este estudio. Esperamos te haya servido y animado a tomar siempre tu medicamento. ¡Dios te bendiga y pasa un buen día! 29 Sep 2017

Se realizó una confirmación verbal de la recepción de los mensajes a los pacientes correspondientes al grupo intervención durante cada visita a la clínica. Esto se realizó como parte del seguimiento rutinario en cada consulta en el área de farmacia, luego de contestar el cuestionario para evitar sesgo en el método de medición de adherencia. Estas confirmaciones sirvieron también para descartar sujetos bajo intervención que no estuviesen recibiendo los mensajes.

C. Medición de adherencia

Luego de la consulta con el médico, cada paciente realizó el recorrido correspondiente por las áreas de la clínica de Enfermedades Infecciosas (nutrición, psicología, trabajo social) y concluyó la visita con una entrevista farmacéutica. Durante este tiempo, se confirmó, revisó y entregó la cantidad de medicamento antirretroviral correspondiente a la prescripción del médico pediatra. Al mismo tiempo, se pasó el cuestionario de medición de adherencia a los pacientes correspondientes a los grupos de intervención y control, integrando así este paso al procedimiento rutinario de entrevista farmacéutica. La forma de realizar el cuestionario fue estandarizada con el investigador (quien realizó las mediciones a tiempo 0 y 3 meses) y el farmacéutico encargado de la clínica (quien colaboró en las mediciones del tiempo 0 y 3 meses, y realizó las mediciones del tiempo 6 meses).

Esta estandarización incluyó la interpretación de respuestas comunes para poder realizar una ponderación adecuada, realizar explicaciones adicionales y el tiempo límite para realizar la medición (no mayor a tres minutos).

D. Impacto de intervención

Luego de concluir el estudio, se realizaron comparaciones entre el porcentaje de adherencia obtenido por cada uno de los métodos utilizado (cuestionario y conteo). Estas comparaciones se realizaron longitudinalmente para cada grupo de estudio.

Para determinar el impacto de la intervención, se realizaron mediciones de estadística descriptiva para establecer un marco de comportamiento de los pacientes. Se muestran a continuación los resultados globales para las tres mediciones de los grupos control e intervención. Para cada medición por grupo, y según el método de determinación de adherencia, se determinó el conteo (valor n), el promedio (media aritmética) y la desviación estándar (como medida de incertidumbre).

Cuadro 4, Resultados globales de adherencia por cuestionario

Grupo	Estadístico	Medición 1 t = 0 meses	Medición 2 t = 3 meses	Medición 3 t = 6 meses
Control	CONTEO (n)	50	50	50
	PROMEDIO	91.534 %	95.640 %	92.379 %
	DES. EST.	11.790 %	3.682 %	5.938 %
Intervención	CONTEO (n)	50	50	50
	PROMEDIO	91.843 %	94.894 %	95.977 %
	DES. EST.	6.1853 %	4.646 %	3.655 %

El Cuadro 4 indica los resultados globales de adherencia por cuestionario según cada uno de los grupos. Para ambos casos, se observa un conteo (n) de 50 pacientes con variaciones en el resultado promedio del cuestionario. Se observa el grupo control tuvo una progresión de adherencia correspondiente a 91.534%, 95.640% y 92.379% para las mediciones 1, 2 y 3 respectivamente. El grupo intervención tuvo una progresión de adherencia por cuestionario correspondiente a 91.843%, 94.894% y 95.977% en el tiempo. La primera medición del grupo control fue la que mayor

desviación estándar obtuvo (11.790%), mientras que la tercera medición del grupo intervención fue la que menos desviación registró (3.655%).

Cuadro 5, Resultados globales de adherencia por conteo

Grupo	Estadístico	Medición 1 t = 0 meses	Medición 2 t = 3 meses	Medición 3 t = 6 meses
Control	CONTEO (n)	29	38	30
	PROMEDIO	99.465 %	99.547 %	99.445 %
	DES. EST.	0.895 %	0.638 %	0.989 %
Intervención	CONTEO (n)	27	36	34
	PROMEDIO	99.437 %	98.986 %	99.629 %
	DES. EST.	1.195 %	2.442 %	0.614 %

El Cuadro 5 indica los resultados globales de adherencia por cuestionario según cada uno de los grupos. Se aprecia un conteo (n) variable para cada medición en cada grupo, tomándolo como un indicativo de inconsistencia en la medición de adherencia por este método, y por consiguiente, imposible de comparar entre sí. Se observa el grupo control tuvo una progresión de adherencia correspondiente a 99.465%, 99.547% y 99.445% para las mediciones 1, 2 y 3 respectivamente. El grupo intervención tuvo una progresión de adherencia por cuestionario correspondiente a 99.437%, 98.986% y 99.629% en el tiempo. La segunda medición del grupo intervención fue la que mayor desviación estándar obtuvo (2.442%), mientras que la tercera medición del mismo grupo fue la que menos desviación registró (0.614%).

La evaluación de la efectividad de la intervención se realizó a partir del cambio en el porcentaje de adherencia determinada usando el cuestionario. El muestra el cambio entre cada una de las mediciones (tiempo 0, 3 meses y 6 meses), siendo un porcentaje positivo si aumentó, o negativo si decreció.

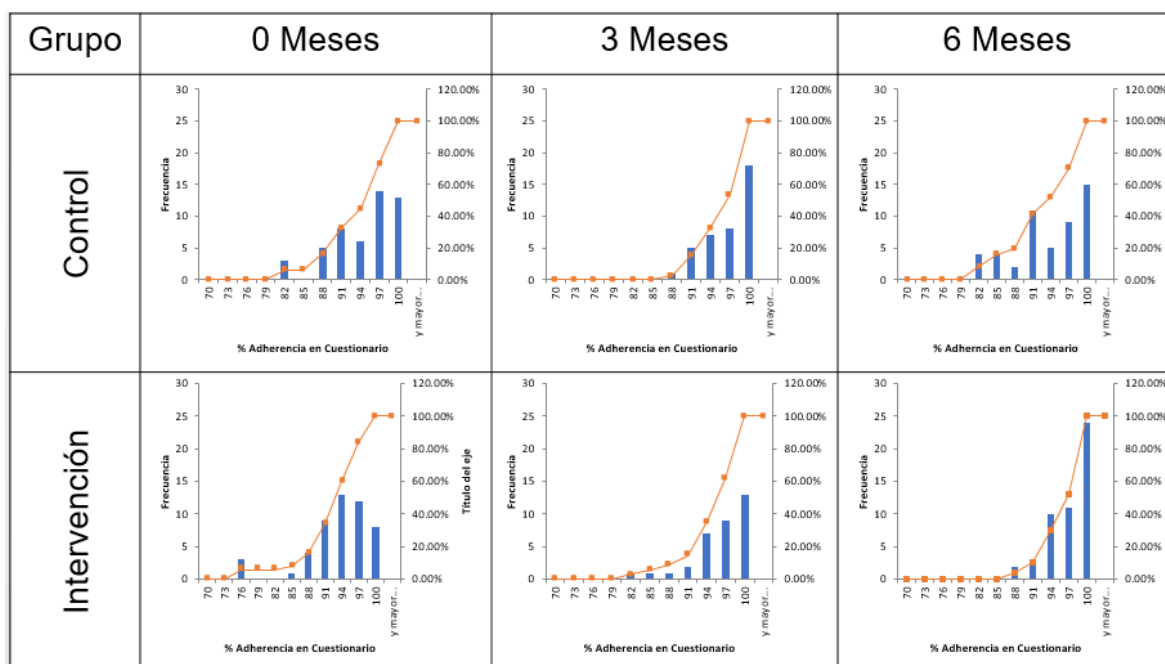
Cuadro 6, Comparaciones de mejora de adherencia por cuestionario

Diferencia entre el porcentaje de adherencia determinada por cuestionario entre medición			
Grupo	Medición 1 a 2	Medición 2 a 3	Medición 1 a 3
Control	4.106 %	-3.262 %	0.845 %
Intervención	3.051 %	1.083 %	4.134 %
Diferencia entre grupos	-1.055 %	4.344 %	3.289 %

El Cuadro 6 muestra que el grupo control mejoró su adherencia promedio cuantificada por el método de cuestionario, un 4.106 % entre los primeros 3 meses. Sin embargo, tuvo una reducción del 3.262% entre el mes 3ro y 6to, siendo una mejora total del 0.845%. El grupo intervención mejoró su adherencia promedio un 3.051% los primeros 3 meses, y un 1.083% adicional para el mes sexto, siendo una mejora total de 4.134%. En comparación, el grupo control fue 1.055% más adherente al TARGA en la primera medición, mientras que el grupo intervención fue un 4.344% más adherente en la segunda medición. La diferencia al final del estudio fue de 3.289% más adherencia al cuestionario en el grupo intervención.

Para evaluar el comportamiento longitudinal de cada grupo, se realizaron histogramas de frecuencia para determinar una tendencia de mejora, conforme el grupo intervención era expuesto a los mensajes de texto. La Figura 1 muestra la evolución de la muestra en cada grupo, durante cada etapa de medición de adherencia por cuestionario. Se representan como barras la frecuencia de datos, en rango de 3% y 10 clases por histograma. Se muestra en línea naranja el porcentaje acumulado de datos para cada gráfica.

Figura 1, Histograma de evolución de adherencia



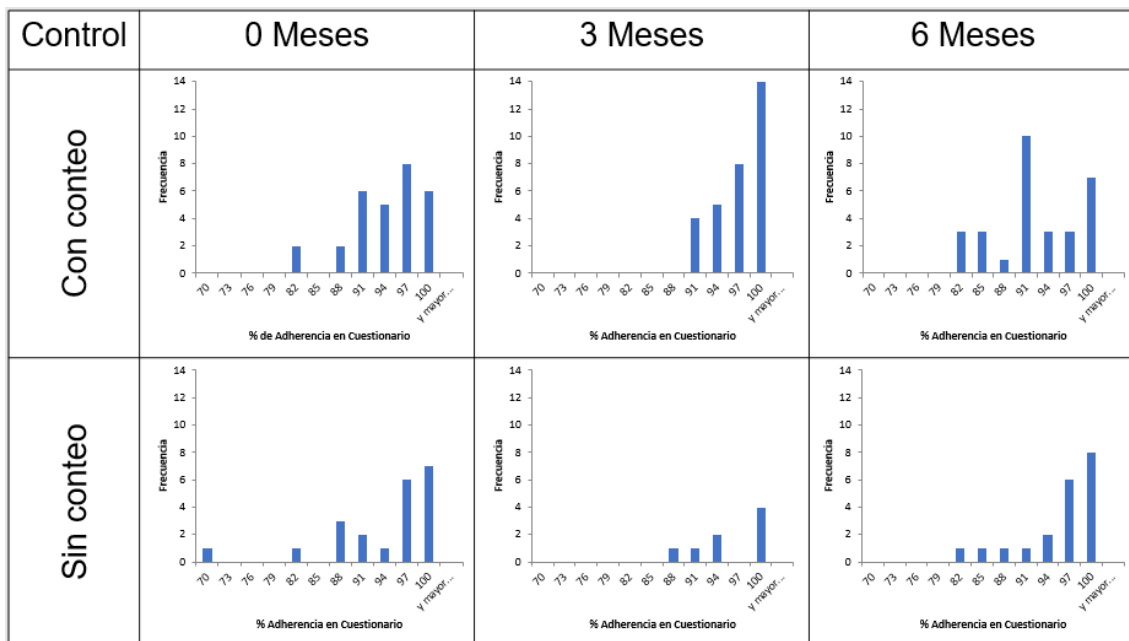
Para determinar la cantidad de pacientes por grupo (y entre etapa de medición) que presentaron medición de adherencia por método de conteo, se realizó un conteo de la cantidad de datos faltantes, o mediciones incompletas. El conteo (n) y porcentaje de datos se muestra en el siguiente Cuadro. Se indica como Adh. Por Conteo, a la cantidad de pacientes a los cuales sí fue posible medir la adherencia por conteo. Se indica como Sin Adh. Por Conteo, a la cantidad de pacientes a los cuales, por no devolver los frascos vacíos o no llevar consigo tabletas sobrantes, no fue posible determinar la adherencia por conteo. Se indica como “Datos Faltantes” la cantidad de pacientes a los cuales, sin importar si llevaban o no su medicamento sobrante, no fue posible medir la adherencia al TARGA por conteo, por razones externas al estudio, o no fueron registrados.

Cuadro 7, Variación en la determinación de adherencia por conteo

	Control						Intervención					
	Med. 1		Med. 2		Med. 3		Med. 1		Med. 2		Med. 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Adh. por Conteo	29	58%	38	76%	30	60%	27	54%	36	72%	34	68%
Sin Adh. por Conteo	7	14%	11	22%	19	38%	7	14%	13	26%	15	30%
Datos faltantes	14	28%	1	2%	1	2%	16	32%	1	2%	1	2%
Total	50	100%	50	100%	50	100%	50	100%	50	100%	50	100%

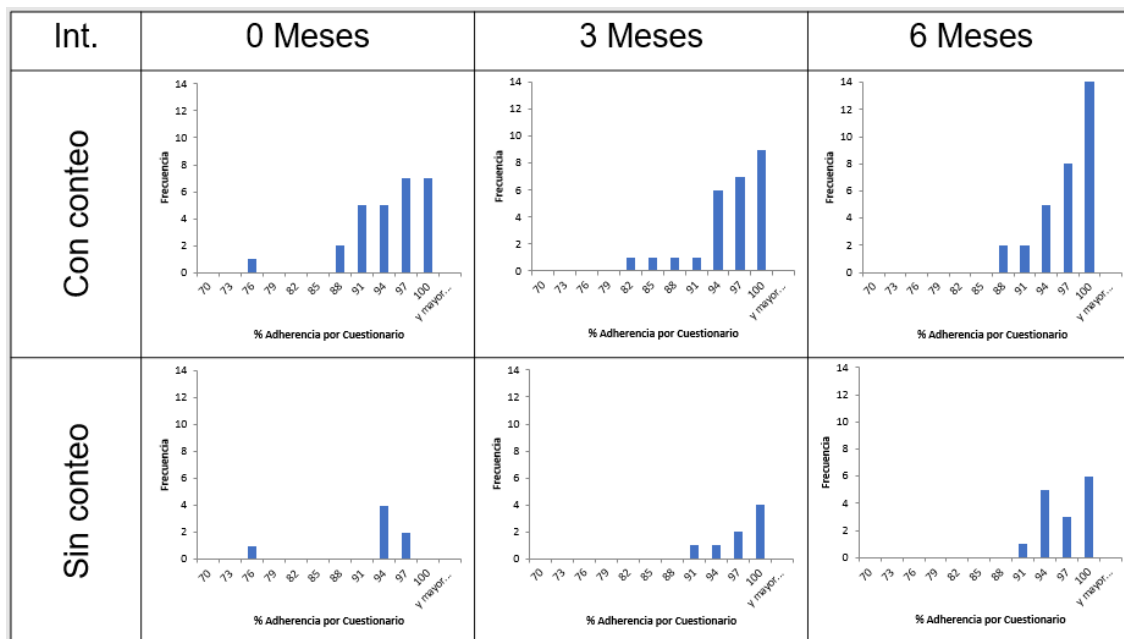
Para determinar si la intervención por mensajes de texto, no solo mejora la medición de adherencia por cuestionario, sino que puede afectar el comportamiento del paciente al mejorar su adherencia por conteo, se trazaron histogramas para evaluar el cambio. La Figura 2 muestra en dos filas los pacientes pertenecientes al grupo control a los cuales la adherencia por conteo pudo o no pudo ser determinada. Se representan como barras la frecuencia de datos, en rango de 3% y 10 clases por histograma. No se muestra el porcentaje acumulado, por no considerarse un valor representativo.

Figura 2, Variación del porcentaje de adherencia, según presencia de adherencia por conteo para grupo control



El proceso de análisis de datos se repitió para el segundo grupo de estudio. La Figura 3 muestra en dos filas los pacientes pertenecientes al grupo intervención a los cuales la adherencia por conteo pudo o no pudo ser determinada. Se representan como barras la frecuencia de datos, en rango de 3% y 10 clases por histograma. No se muestra el porcentaje acumulado, por no considerársele un valor representativo.

Figura 3, Variación del porcentaje de adherencia, según presencia de adherencia por conteo para grupo intervención



Con el objetivo de determinar si existe alguna relación de dependencia entre los métodos de medición de adherencia por conteo y el método de cuestionario, o si es posible realizar un pronóstico de un método a partir del otro, se realizaron gráficas de dispersión de datos. Las siguientes figuras muestran la distribución de los resultados de adherencia por conteo en el eje horizontal, y los resultados de adherencia por cuestionario en el eje vertical. Se muestran en tres colores cada una de las mediciones, siendo la 1 equivalente al tiempo 0, la medición 2 equivalente a 3 meses, y medición 3 equivalente a 4 meses. La Figura 4 corresponde al grupo control y la Figura 5 al grupo intervención.

VII. DISCUSIÓN

La distribución final de los grupos control e intervención, al ser realizada de forma aleatoria, demostró ser homogénea en cuanto a las variables controladas del estudio. La poca variación en los rangos de edades obtenidos, así como el porcentaje de pacientes en cada grupo responsables de administrar su propio medicamento y responder al cuestionario también es indicación de la homogeneidad entre ambos brazos.

El cuestionario empleado fue validado a través de una prueba piloto cognitiva, realizada a 10 pacientes seleccionados durante la revisión de expedientes y que no fueron parte de los grupos de estudio. El cuestionario fue modificado para realizar una medición de adherencia rápida y la redacción fue alterada para un mayor entendimiento por parte del paciente pediátrico, y así garantizar la validez del contenido, fiabilidad interna y reducción de la sensibilidad al cambio entre evaluadores (ver versión final en Anexo 1) (Arribas, 2004). Esta evaluación permite garantizar que los resultados del cuestionario son válidos, aun cuando se haya realizado un cambio de persona que realiza la medición de adherencia. Siendo este el caso para la tercera medición de los grupos de estudio.

El análisis descriptivo del comportamiento de la muestra se realizó con base en los resultados tanto de determinación de adherencia por conteo, como por la adherencia calculada según el cuestionario previamente validado. El Cuadro 4 muestra los primeros resultados del impacto de la intervención de forma global. El valor “conteo” muestra la cantidad de pacientes por grupo, correspondiendo a los 50 integrantes de cada uno de estos. Se observa que la cantidad varía entre los pacientes que tienen medición de adherencia por cuestionario y medición por conteo. Esta observación es un indicativo adicional de la falta de control de la adherencia del paciente, y la dificultad que presenta para el equipo farmacéutico cuando la medición depende completamente de la responsabilidad del paciente o encargado. Este aspecto se analizará más adelante.

En segunda instancia, se tiene el estadístico “promedio”, correspondiente a la media aritmética de la medición. Observando los seis valores de adherencia determinados para cada grupo, el aspecto de interés principal es que ninguna medición promedio se encuentra por debajo del 91% de adherencia por cuestionario, ni por debajo del 98% de adherencia por conteo. Esta observación indica dos aspectos importantes. Podría llegar

a confirmar la sobreestimación del método de conteo (Hernández, 2016), en donde los valores serían los esperados para una clínica con pacientes que han recibido la educación completa en cuanto a la administración del TARGA y no omiten dosis entre consulta. La cantidad inferior de pacientes con medición por conteo es el indicativo de que realizar esta suposición sería errónea. El otro aspecto importante es que el valor mínimo de 91% de adherencia por conteo en los grupos indica que solamente sería posible observar una mejora máxima del 9% de adherencia en cualquier momento del estudio. Este cambio resultaría pequeño, en comparación al 15% esperado. Este aspecto se analizará más adelante.

Finalmente, el estadístico correspondiente a la “desviación estándar” solamente indica un rango dentro del cual se encuentran los datos de la muestra. El valor pequeño de esta desviación para la adherencia por conteo (0.614 a 2.442%) también es un indicativo de la posible sobreestimación del valor real. Con base en estas observaciones, no se considera que el método de conteo sea confiable. A pesar de esto, se aprecia que existe una mejora entre el grupo intervención, luego de 6 meses de exposición a los mensajes de texto, superando al grupo control en la última etapa de seguimiento, por ambos métodos de medición de adherencia.

El Cuadro 6 muestra las comparaciones de mejora de adherencia determinada por cuestionario. Se observa que el grupo control tuvo su mejor porcentaje de mejora entre la primera y la segunda medición (4.106%). La reducción de la adherencia en un 3.262% entre la segunda y tercera medición influye en una mejora total de 0.804% entre el inicio y el final del estudio. Esto contrasta con la medición inicial y final del grupo intervención, que tuvo una mejora total de 4.134%, o 3.289% respecto al grupo control. De forma general, esta mejora podría atribuirse a la recepción de los mensajes de texto a lo largo del estudio, confirmando los beneficios de la intervención del estudio.

Para confirmar la hipótesis, la prueba de diferencia de proporciones debía de ser realizada. Sin embargo, la prueba estadística propuesta no pudo ser trabajada por no observarse ni el cambio mínimo propuesto, ni por haber completado el estudio con un tamaño de muestra igual a 140 pacientes. Con base en estas limitaciones, no es posible determinar que la mejora sea estadísticamente significativa. A pesar de no contar con una prueba determinante, se continuó con un análisis estadístico descriptivo para obtener más información del comportamiento de los grupos de estudio.

Empleando los resultados individuales de los cuestionarios de adherencia se realizaron histogramas de frecuencia para cada medición y por cada grupo. Una

comparación entre las distribuciones obtenidas demuestra la mejora observada en el Cuadro 6. La distribución de ambos grupos es positiva, teniendo la mayor cantidad de mediciones por encima del 90% de adherencia, siendo este el valor mínimo deseado en la clínica según las guías internacionales (AIDSinfo, 2016). A pesar de esto, se aprecia una tendencia de desplazamiento en el grupo intervención hacia una adherencia del 100% a lo largo de cada medición. En comparación, el grupo control no mostró una tendencia de mejora entre la primera y la tercera medición, siendo estas dos mediciones muy dispersas. Esta evidencia sirve como corroboración gráfica de la diferencia entre ambos grupos, observado en el Cuadro 5. Entendiendo que la mejora en el tiempo es un fenómeno global del grupo intervención, donde los pacientes tienen una tendencia a una adherencia total al TARGA.

Previamente se comentó la poca fiabilidad del método de adherencia por conteo, como único método de control de pacientes en TARGA (Hernández, 2016). Para determinar si la intervención por mensajes de texto podría ayudar a los pacientes o los encargados a ser responsables con llevar de vuelta sus frascos vacíos a la clínica, se midió la cantidad de ellos a los cuales sí se les pudo medir la adherencia por conteo. Actualmente, si un paciente no lleva tabletas sobrantes cuando sí le tenían que sobrar, o no llevan los frascos de jarabe del antirretroviral, no se puede determinar la adherencia. Esto reduce la cantidad de información disponible para trabajar y evaluar al paciente.

El Cuadro 6 muestra el porcentaje de pacientes por grupo a los cuales sí fue posible determinar una medición por conteo. Tanto el grupo control como intervención tuvieron una gran cantidad de datos faltantes durante la medición inicial por razones ajenas al estudio, por lo que los porcentajes respectivos no pueden ser indicativos de alguna relación. Sin embargo, si se realizan comparaciones entre ambos grupos, se observa que la cantidad de pacientes a los cuales sí se les pudo medir por conteo fue similar en cada etapa del estudio. Por lo que no se considera que el envío de mensajes sea genere un cambio de comportamiento suficientemente efectivo como para mejorar la responsabilidad del paciente con llevar sus frascos vacíos y tabletas sobrantes.

Para determinar si existe una relación entre la adherencia medida por el cuestionario y la existencia de una medición por conteo, se realizaron histogramas de frecuencia para cada grupo de estudio. La Figura 2 presenta la variación del porcentaje de adherencia medida por cuestionario en pacientes del grupo control, según el conteo fue realizado. Se observa una tendencia positiva en la adherencia, sin indicación de mejora en el tiempo. En la primera medición (tiempo 0), la dispersión fue mayor para los

pacientes a los cuales no se les pudo medir la adherencia. Luego de esto, las siguientes dos mediciones son parecidas.

Este fenómeno también parece repetirse en el grupo intervención, en la Figura 3. Se podría llegar a suponer que los pacientes a los cuales no se pudo realizar medición por conteo llevaron una mejor adherencia. La frecuencia en el histograma demuestra que el grupo es menor en comparación a los pacientes con medición por conteo. En ambos casos, el análisis sugiere que aun cuando el sujeto sea expuesto a la intervención de mensajes de texto, el cambio de comportamiento no se genera. Se requiere de un proceso educativo y reflexivo amplio y duradero (Dilla *et al.*, 2009).

Finalmente, se realizó un análisis de distribución entre los resultados de la medición de adherencia por conteo y por cuestionario. Se buscaba observar alguna relación proporcional, indicado la relación entre ambos métodos de medición. La Figura 4 muestra los resultados individuales de cada paciente del grupo control durante cada una de las 3 mediciones. La distribución no presenta ninguna tendencia específica ni entre variables, ni entre mediciones. Se aprecia la saturación de datos en el extremo derecho, correspondiente a una alta adherencia por conteo. Son pocos los datos que indican adherencias pobres por ambos métodos de medición.

En el grupo intervención, la Figura 5 muestra un comportamiento similar al grupo control, con un gran cúmulo de datos en los extremos de las mediciones. Esto se debe a la mejora en la adherencia por parte de este grupo conforme cada una de las mediciones fue realizada. A pesar de esto, ambas Figuras demuestran que no hay una relación directa entre los métodos de medición de adherencia, indicando que no son equivalentes. Cada uno tiene ventajas y desventajas, y se muestra que la sensibilidad entre ellos es diferente (Reynolds *et al.*, 2007).

Actualmente, el método de medición de adherencia por conteo es el método de preferencia por la Clínica de Enfermedades Infecciosas por su capacidad de evidenciar la omisión de dosis. Este tipo de método resulta útil para establecer un marco de trabajo con los pacientes de recién inicio de TARGA. Su uso fomenta la responsabilidad en el paciente y en el encargado, haciendo conciencia sobre la importancia de tomar el tratamiento. Sin embargo, la responsabilidad de trasladar gran cantidad de frascos entre casa y clínica puede resultar en un esfuerzo grande para el paciente. El esfuerzo se incrementa en pacientes pediátricos, cuya principal forma farmacéutica del antirretroviral

es el jarabe, el cual ocupa un gran volumen y su transporte es complicado (Dilla *et al.*, 2009).

Si se agregan variables adicionales como el viaje de largas distancias, el transporte público, los niveles de seguridad en el país, el movimiento diario del paciente o la coordinación entre padres para asegurar que su hijo pueda llegar a la consulta, dificultan llevar un control del medicamento. De esta forma, se observa que entre el 20 y 30% de los pacientes no llevan una buena medición de adherencia por conteo.

De forma adicional, la adherencia al tratamiento no se puede reducir solamente a la toma constante de los antirretrovirales. Para que el TARGA tenga el efecto deseado, el seguimiento completo de las instrucciones es imperativo (Dilla *et al.*, 2009) (Steele & Grauer, 2003). Otras instrucciones que son importantes de tomar en cuenta son las brindadas por el área de nutrición, siendo la dieta un factor importante en la aparición de posibles reacciones adversas, en la farmacocinética del medicamento y la salud general del paciente (Rosenbloom *et al.*, 2012). Finalmente, la adherencia al tratamiento también se ve reflejada en la constancia del horario de toma del antirretroviral. Debido a que el virus del VIH se mantiene en constante replicación, la facilidad de mutación del mismo se limita por la concentración plasmática del medicamento, la cual, a su vez, está determinada por el cumplimiento del horario. Si el paciente, a pesar de tomar su medicamento dos veces al día, no lo hace con el espacio de tiempo necesario, el tratamiento se vuelve ineficaz y requiere un cambio de TARGA (Rosenbloom *et al.*, 2012).

A pesar de las ventajas brindadas por el cuestionario, éste tipo de análisis se encuentra limitado a las respuestas brindadas por los pacientes, existiendo la posibilidad de perder objetividad en la medición de adherencia al TARGA. Para establecer una mejor relación, los resultados del laboratorio clínico, tales como CV y CD4+ serían necesarios. Sin embargo, una medición complementaria por carga viral y conteo de CD4+ no pudo ser realizada a todos los pacientes por razones ajenas al estudio.

Tomando en cuenta estas limitantes, se aprecia que la medición de adherencia debe de ser realizada desde un enfoque bidimensional, siendo el cuestionario y el método de conteo complementarios entre ellos. El método de conteo brinda la evidencia física de la adherencia, mientras que el cuestionario evalúa el resto de áreas competentes al seguimiento y apego al tratamiento. En ambos casos, la evaluación de adherencia es un proceso en el cual, tanto el farmacéutico como el paciente, poseen responsabilidad para asegurar un tratamiento efectivo y duradero (Dilla *et al.*, 2009).

Los datos recabados en esta investigación no resultan ser suficientes para concluir estadísticamente respecto al beneficio de una intervención para mejorar la adherencia de pacientes pediátricos con TARGA mediante mensajes de texto. El tamaño de la muestra final, en conjunto con el leve cambio observado, no permiten realizar el análisis de diferencia de proporciones planteado originalmente. A pesar de esto, sí se observan cambios de mejora en la adherencia, tanto por cuestionario como por conteo, en los pacientes que pertenecían al grupo intervención. Esto concuerda con los hallazgos de Hernández (2016) en su estudio de la misma población. Además, los resultados muestran los beneficios del uso de un control de adherencia a partir de instrumentos combinados, siendo esta una mejor estrategia para evaluar al paciente y su tratamiento. Esta evidencia es de utilidad para la Clínica de Enfermedades Infecciosas, ya que brinda información respecto a un método adicional de control de adherencia de antirretrovirales en pacientes pediátricos, así como sus potenciales beneficios. Con base en estos resultados, el seguimiento a través de investigaciones relacionadas al uso de SMS como método de recordatorio y mejora de adherencia, es necesario y recomendable, ya que es una herramienta de fácil acceso al sector de salud pública de Guatemala.

VIII. CONCLUSIONES

- La adherencia determinada por el cuestionario 3-4 Day Recall, entre la medición inicial y final del grupo control, mejoró en promedio un 0.845%. En comparación a la mejora de 4.134% observada en el grupo intervención. Siendo una diferencia entre grupos igual a 3.289%. Siendo este un posible indicador de la efectividad de la intervención por mensajes de texto.
- La mejora en la adherencia del grupo intervención se observó gráficamente como un desplazamiento positivo hacia un 90% de adherencia en el cuestionario, siendo este el valor mínimo como indicador de una buena adherencia al tratamiento. La distribución de los resultados del grupo control no tuvieron un desplazamiento evidente, y se considera como un comportamiento normal para pacientes con educación constante en la clínica sobre la importancia del TARGA.
- No se encontró evidencia de que el envío de mensajes de texto tuviera un impacto positivo en el cambio de comportamiento relacionado a la responsabilidad de llevar medicamento sobrante a cada consulta en la clínica. Esto fomenta la idea de que el traslado de medicamento y control de sobrantes es una responsabilidad grande para el paciente, y que no siempre representa un indicador directo de la adherencia.
- Se encontró un comportamiento similar en la distribución de pacientes pertenecientes al grupo control y al grupo intervención, a los cuales se les pudo y no se les pudo medir la adherencia por conteo. Afirmando nuevamente la independencia del cumplimiento de la instrucción con el nivel de adherencia que el paciente posee.
- No se encontraron relaciones de dependencia entre los métodos de medición de adherencia por conteo y por cuestionario en ninguno de los dos grupos. Indicando que los métodos no son predictivos entre sí, y por consiguiente deben de ser utilizados en conjunto.

- La limitación del cuestionario a la subjetividad del paciente es un indicativo de que la medición de la adherencia debe de realizarse desde un enfoque bidimensional. Donde la evidencia recabada por el conteo de medicamento, así como los resultados del laboratorio (carga viral y CD4+) son también indicadores de un correcto apego al tratamiento.
- Los datos recabados en esta investigación no resultan ser suficientes para concluir estadísticamente respecto al beneficio de una intervención para mejorar la adherencia de pacientes pediátricos con TARGA mediante mensajes de texto. El tamaño de la muestra final, en conjunto con la leve mejora observada en el grupo intervención, no permiten realizar el análisis de diferencia de proporciones planteado originalmente.

IX. RECOMENDACIONES

- Solicitar al menos un número de teléfono celular adicional, como condición inicial en el formulario de participación en el estudio. Así como realizar una confirmación mensual de la recepción de los mensajes de texto para evitar perder sujetos de estudio.
- Realizar de forma temprana una alianza estratégica con el personal de farmacia la Clínica de Enfermedades Infecciosas, la cual pueda garantizar el alcance completo de todos los sujetos, a pesar de la ausencia del investigador principal en el área de seguimiento.
- Para el desarrollo de estudios posteriores, es conveniente evaluar la sensibilidad del instrumento de medición para determinar el tamaño de la muestra. Es importante tomar en cuenta que la población actual de la clínica de enfermedades infecciosas no es mayor a 350 pacientes activos con TARGA, lo cual puede determinar un límite para el tamaño necesario de la muestra.
- Tomando en cuenta que el instrumento de medición de adherencia “3-4 day recall” ha sido validado para su uso en la Clínica de Enfermedades Infecciosas, y considerando que en sus ejes de evaluación también se incluyen aspectos de razón de prescripción médica (conteo de tabletas o volumen), resulta ser una herramienta de implementación factible y útil, con mayor sensibilidad al método actual de control de adherencia utilizado por el personal.
- Para evaluar de forma cualitativa la efectividad del envío de mensajes de texto, incluir en el grupo de estudio pacientes de recién inicio de tratamiento antirretroviral, los cuales tenga una mayor frecuencia de consulta en la clínica.
- Para reducir la incertidumbre por la identificación de la persona encargada de la administración del medicamento antirretroviral (sea el paciente o adulto), solamente incluir un grupo de pacientes.
- Para especificar el alcance del estudio, se recomienda evaluar los beneficios de la exposición a los mensajes de texto solamente en adolescentes con TARGA, y con teléfono celular, recurrentes a la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

- Evaluar los beneficios del envío de mensajes de texto sobre la adherencia utilizando un instrumento de medición que unifique los beneficios brindados por el método de conteo y el método de cuestionario 3-4 day recall. De esta forma, la evaluación de la adherencia será completa, tanto en la no omisión de dosis, como en el cumplimiento de instrucciones y horarios de administración.
- A pesar de no contar con una evaluación donde se demuestre una diferencia estadísticamente significativa, la mejora de los pacientes pertenecientes al grupo intervención podría ser evidencia suficiente para recomendar la implementación de un programa de recordatorios y mejora de adherencia por SMS en la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Adler, M. W. (Ed.). (2001). *ABC of AIDS* (5. ed). London: BMJ.
2. AIDSinfo. (2016). Title Page | Pediatric OI Prevention and Treatment Guidelines. Recuperado el 2 de septiembre de 2016, a partir de <https://aidsinfo.nih.gov/>
3. Arriaga, G. (2015). *Comparación de Dos Métodos de Adherencia al Tratamiento Antirretroviral en Pacientes Pediátricos en el Hospital Roosevelt de Guatemala* (Tesis de Graduación) (p. 197). Guatemala: Universidad del Valle de Guatemala.
4. Arribas, M. (2004). Diseño y Validación de Cuestionarios. *Matronas Profesión*, 5(17), 7.
5. Ballester, R. (2013). Adhesión terapéutica : revisión histórica y estado de la cuestión en la infección por VIH/SIDA. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 7(3), 151–175.
<https://doi.org/10.5944/rppc.vol.7.num.3.2002.3931>
6. Bartlett, J. G., Finkbeiner, A. K., & Johns Hopkins AIDS Clinic. (1996). *Guía para vivir con VIH y SIDA: desarrollada en la Clínica de SIDA de John Hopkins*. México, D.F.: Editorial Diana.
7. Bunupuradah, T., Wannachai, S., Chuamchaitrakool, A., Intasan, J., Nuchapong, T., Neiss, W., ... Ananworanich, J. (2006). Use of taste-masking product, FLAVORx, to assist Thai children to ingest generic antiretrovirals. *AIDS Research and Therapy*, 3, 30. <https://doi.org/10.1186/1742-6405-3-30>
8. Chesney, M. A., Ickovics, J. R., Chambers, D. B., Gifford, A. L., Neidig, J., Zwickl, B., & Wu, A. W. (2000). Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence

- instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS Care*, 12(3), 255–266. <https://doi.org/10.1080/09540120050042891>
9. Chokephaibulkit, K., Tarugsa, J., Lolekha, R., Leowsrisook, P., Manaboriboon, B., Naiwatanakul, T., ... Boon-yasidhi, V. (2015). Outcomes of a Comprehensive Youth Program for HIV-infected Adolescents in Thailand. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 26(6), 758–769. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2015.08.005>
 10. Chow, S.-C., Shao, J., & Wang, H. (2008). *Sample Size Calculation in Clinical Research*. New York: Marcel Dekker.
 11. Cupsa, A., Gheonea, C., Bulucea, D., & Dinescu, S. (2000). Factors with a negative influence on compliance to antiretroviral therapies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 918, 351–354.
 12. Dilla, T., Valladares, A., Lizán, L., & Sacristán, J. A. (2009). Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria*, 41(6), 342–348. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2008.09.031>
 13. Dowshen, N., Kuhns, L. M., Johnson, A., Holoyda, B. J., & Garofalo, R. (2012). Improving adherence to antiretroviral therapy for youth living with HIV/AIDS: a pilot study using personalized, interactive, daily text message reminders. *Journal of Medical Internet Research*, 14(2), e51. <https://doi.org/10.2196/jmir.2015>
 14. Fassinou, P., Elenga, N., Rouet, F., Laguide, R., Kouakoussui, K. A., Timite, M., ... Msellati, P. (2004). Highly active antiretroviral therapies among HIV-1-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS (London, England)*, 18(14), 1905–1913.

15. Foreman, K. F., Stockl, K. M., Le, L. B., Fisk, E., Shah, S. M., Lew, H. C., ... Curtis, B. S. (2012). Impact of a text messaging pilot program on patient medication adherence. *Clinical Therapeutics*, 34(5), 1084–1091. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.04.007>
16. FrontlineSMS. (2016). FrontlineSMS Overview. Recuperado el 14 de octubre de 2016, a partir de <http://www.frontlinesms.com/technologies/frontlinesms-overview/>
17. García, M., Cuenca, C., & Jiménez, G. (2016). Efecto de los mensajes cortos de texto sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH positivos. *Revista de la OFIL*, 26(1), 35–40.
18. Goujard, C., Bernard, N., Sohier, N., Peyramond, D., Lançon, F., Chwalow, J., ... Delfraissy, J.-F. (2003). Impact of a patient education program on adherence to HIV medication: a randomized clinical trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 34(2), 191–194.
19. Hernández, K. (2016). *Impacto de Adherencia Al Tratamiento Antirretroviral en Pacientes Pediátricos al Recibir Recordatorio por Mensajes de Texto* (Tesis de Graduación) (p. 110). Guatemala: Universidad del Valle de Guatemala.
20. InfoSIDA. (2016). El ciclo de vida del VIH | Hojas informativas | Materiales educativos | infoSIDA. Recuperado el 16 de septiembre de 2016, a partir de <https://infosida.nih.gov/education-materials/fact-sheets/19/73/el-ciclo-de-vida-del-vih>
21. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2013). *Farmacología básica y clínica: 12a edición*. México D. F.: McGraw Hill Interamericana.
22. Kikuchi, K., Poudel, K. C., Muganda, J., Majyambere, A., Otsuka, K., Sato, T., ... Yasuoka, J. (2012). High Risk of ART Non-Adherence and Delay of

- ART Initiation among HIV Positive Double Orphans in Kigali, Rwanda. *PLoS ONE*, 7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041998>
23. MSPAS. (2014). *Boletín 1-2014: Estadísticas de VIH y VIH Avanzado. Guatemala Enero 1984 - Septiembre 2014. Actualización Noviembre 2014* (p. 2). Guatemala.
 24. Nachman, S. (2011). Highly Active Antiretroviral Treatment and Children. *Clinical Infectious Diseases*, 53(10), 1035–1036. <https://doi.org/10.1093/cid/cir638>
 25. OMS. (2016). OMS | VIH/SIDA. Recuperado el 15 de septiembre de 2016, a partir de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>
 26. Paz-Bailey, G., & Sánchez, C. (2011). *Situación General de la Epidemia del VIH. Introducción a la Vigilancia Epidemiológica* (1ra ed., Vol. 1). Guatemala: CDC.
 27. Pinto, A., & Aldana, W. (2014). *Desarrollo de una aplicación móvil para la asistencia médica para usuarios con VIH, integrada con la plataforma de la red social Twitter, vinculada a ONUSIDA Guatemala*. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala.
 28. R Core Team. (2016). R: A language and environment for statistical computing (Versión 3.3.1). Viena, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Recuperado a partir de <https://www.R-project.org/>
 29. Reddi, A., Leeper, S. C., Grobler, A. C., Geddes, R., France, K. H., Dorse, G. L., ... Giddy, J. (2007). Preliminary outcomes of a paediatric highly active antiretroviral therapy cohort from KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Pediatrics*, 7, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-7-13>
 30. Reynolds, N. R., Sun, J., Nagaraja, H. N., Gifford, A. L., Wu, A. W., & Chesney, M. A. (2007). Optimizing measurement of self-reported adherence

- with the ACTG Adherence Questionnaire: a cross-protocol analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999), 46(4), 402–409.
31. Rosenbloom, D. I. S., Hill, A. L., Rabi, S. A., Siliciano, R. F., & Nowak, M. A. (2012). Antiretroviral dynamics determines HIV evolution and predicts therapy outcome. *Nature Medicine*, 18(9), 1378–1385. <https://doi.org/10.1038/nm.2892>
 32. Schinazi, R. F., & Nahmias, A. J. (Eds.). (1988). *AIDS in children, adolescents & heterosexual adults: an interdisciplinary approach to prevention*. New York: Elsevier.
 33. Steele, R. G., & Grauer, D. (2003). Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: review of the literature and recommendations for research. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 6(1), 17–30.
 34. Swain, S. L., McKinstry, K. K., & Strutt, T. M. (2012). Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses. *Nature Reviews Immunology*, 12(2), 136–148. <https://doi.org/10.1038/nri3152>
 35. Vreeman, R. C., Wiehe, S. E., Pearce, E. C., & Nyandiko, W. M. (2008). A Systematic Review of Pediatric Adherence to Antiretroviral Therapy in Low- and Middle-Income Countries: *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(8), 686–691. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31816dd325>
 36. WHO. (2013). WHO | Consolidated ARV guidelines 2013. Recuperado el 22 de agosto de 2016, a partir de http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/art/statartadolescents_rationale/en/
 37. Zhang, E., Wu, V., Chow, S.-C., & Zhang, H. (2013). *TrialSize: R functions in Chapter 3,4,6,7,9,10,11,12,14,15*. R package version 1.3. Recuperado a partir de <https://CRAN.R-project.org/package=TrialSize>

B. Consentimiento informado

Universidad del Valle de Guatemala
Departamento de Química Farmacéutica
Comité de ética de la Facultad de Ciencias y Humanidades
Dr. Élfego Rolando López

Hospital Roosevelt
Clínica de Enfermedades Infecciosas
Dr. Julio Werner Juárez, Asesor médico de la clínica de infecciosas
Comité de ética del Hospital Roosevelt

Dra. Brooke Ramay, Investigadora principal
Sergio Sánchez, Co-Investigador

Introducción

Esta es una invitación dirigida a su hijo(a) o a usted, como paciente de la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt, a formar parte de un estudio clínico de investigación que actualmente estoy realizando. En este documento usted encontrará información acerca del mismo. Por favor, lea detenidamente el documento completo y le invito a preguntar sobre aspectos que no le hayan quedado claros, previo a decidir si quiere participar o no.

Involucramiento del participante

Su hijo(a), o usted, ha sido invitado a participar, de forma voluntaria en la investigación titulada: Evaluación de la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes pediátricos mediante intervención de apoyo por SMS.

Antecedentes

En pacientes infectados con VIH es de suma importancia el consumo correcto y completo de los medicamentos recetados por el doctor. Cuando el paciente olvida tomar su medicamento, o no se lo toma correctamente, la cantidad del virus presente en su sangre aumenta (carga viral). La administración del medicamento, a la hora y cantidad correcta de veces por día, se llama adherencia. Seguir este régimen evita que la carga viral se eleve. Si la adherencia se mantiene entre un porcentaje del 95 al 100%, esta indica que el tratamiento es efectivo. Si no se encuentra a este nivel, el paciente está en riesgo de desarrollar un Cuadro viral más resistente o entrar en fallo viral (más de 400 copias del virus en sangre), haciendo que la terapia sea poco eficiente. Por lo que es necesario desarrollar estrategias para mantener al paciente con interés por su

tratamiento, haciendo que éste tome su medicamento de acuerdo al régimen establecido por el doctor (dosis, hora y forma de administración correcta). Esto se llama hacer que el paciente sea adherente a su tratamiento.

Diseño del estudio

El presente estudio busca determinar si enviar mensajes de texto a pacientes pediátricos o sus encargados, puede mejorar el funcionamiento de la medicina que actualmente utilizan. Esto, mediante recordatorios enviados varias veces a la semana sobre continuar con su terapia y los beneficios que esta le brindan. La intervención tendrá una duración de 8 meses, y la investigación durará 10 meses en total. Se realizará en conjunto con la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, incluyendo 70 pacientes en el grupo que recibirá los mensajes de texto, y otros 70 pacientes que no los recibirán. Todos los pacientes responderán un cuestionario para medir su adherencia.

Participación

Durante su participación (como paciente pediátrico o como encargado de uno), se pedirá un número de celular de uso cotidiano, al cual se le pueda contactar mediante mensaje de texto. Luego usted será asignado a uno de dos grupos de estudio. Si es ubicado en el grupo de intervención, recibirá tres veces a la semana un mensaje de texto relacionado con mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral suyo o del niño(a) del cual usted es encargado.

Además, durante la actual visita al médico, y durante dos visitas más que usted realice durante el tiempo que dure el estudio, recibirá un cuestionario respecto a la adherencia a su tratamiento antirretroviral o del niño(a) del cual usted es encargado. El cuestionario consiste en aproximadamente 7 preguntas y tardará alrededor de 15 minutos en completar. En total, cada paciente responderá el cuestionario 3 veces a lo largo del estudio.

Si usted, o el niño(a) del cual usted es encargado, no es asignado al grupo de intervención, solamente deberá de responder el cuestionario de adherencia durante su actual visita al médico, y durante dos visitas más que realice durante los 8 meses que durará la intervención en el estudio (un total también, de 3 veces). El cuestionario consiste en aproximadamente 7 preguntas y tardará alrededor de 15 minutos en completar

Posibles riesgos, estrés o incomodidad

Muchos pacientes con VIH pueden sentir incomodidad, estrés o pensar que se invade su privacidad al brindar información sobre su estado de salud, o sobre brindarlo respecto a un niño del cual está encargado. Si usted, en cualquier momento de la investigación, se siente incómodo al responder alguna pregunta del cuestionario y desea dejarla en blanco, puede escoger hacerlo. Además, si cualquier momento siente el deseo de abandonar el estudio, también puede hacerlo sin preocuparse por consecuencias negativas. Usted seguirá recibiendo la atención médica normal que se le da en esta clínica sin ningún problema.

Beneficios

El estudio que estoy realizando busca mejorar la adherencia de los pacientes a su tratamiento. Por lo que usted, como paciente o como encargado de un paciente pediátrico, se beneficiará en controlar de mejor forma su terapia. Recibiendo mensajes específicos a sus necesidades para mejorar su adherencia. Además, los resultados obtenidos en este estudio serán de utilidad en el desarrollo de herramientas de mejora en el tratamiento antirretroviral de pacientes pediátricos con VIH.

Participación voluntaria

Su participación en este estudio es completamente voluntaria, y puede negarse a ser parte del mismo o compartir su información sin ninguna consecuencia negativa. Al firmar este documento usted no pierde sus derechos como individuo, según la Constitución de la República de Guatemala

Compensación

El estudio no brinda ninguna compensación por participar.

Confidencialidad, almacenamiento y uso de los datos

Toda la información que usted brinde durante el estudio es confidencial, por lo que le pondré un código único a todos los datos y respuestas que usted me dé. Tanto el código como toda la información escrita que me entregue a lo largo del estudio, será almacenada bajo llave en la oficina de la asesora e investigadora principal: Dra Brooke Ramay, ubicada en la Universidad del Valle de Guatemala. Estos documentos serán almacenados durante un año, hasta la publicación final de la investigación. Punto en el cual se destruirán.

El número desde el cual usted recibirá los mensajes de texto es de uso exclusivo para esta investigación, manejado solamente por mí persona.

Para más información

Si desea más información en relación al resultado de la entrevista puede hablarle a la responsable del Proyecto de Investigación, Brooke Ramay al teléfono 2364 0336 extensión 21610. Para consultar dudas relacionadas con sus derechos como participante puede contactar al Dr. Rolando López, Presidente del Comité de Ética de la Facultad de Ciencias y Humanidades de la Universidad del Valle de Guatemala, donde se revisó y aprobó este estudio, al teléfono 2364 0336, extensión 21382 o al Dr. José Luis Chacón Montiel, Presidente del Comité de Ética del Hospital Roosevelt, al número 2321-7400, extensión 2500.

Consentimiento del paciente o encargado

Doy fe que he leído este documento y que se me ha permitido realizar todas las preguntas que consideré necesarias, estas preguntas fueron contestadas de manera adecuada. Acepto que mi niño (a) o yo participe en forma voluntaria en esta investigación y que se utilicen los datos obtenidos para un estudio en el 2017. Se me ha informado que debo dar respuestas honestas/verdaderas a las preguntas que me haga la investigadora. Además, no tendré ningún problema o consecuencia por retirarme del estudio si así lo decido.

Código del participante: _____
Nombre del participante: _____
Firma o huella digital _____
Fecha: _____

Firma o huella digital del niño _____
Nombre del niño (a): _____
Fecha: _____

Número de teléfono móvil: _____
Nombre de quien obtuvo el consentimiento: Sergio Sánchez _____
Firma _____
Fecha: _____

C. Asentimiento informado

Universidad del Valle de Guatemala
Departamento de Química Farmacéutica
Comité de Ética de la Facultad de Ciencias y Humanidades
Dr. Élfego Rolando López

Hospital Roosevelt
Clínica de Enfermedades Infecciosas
Dr. Julio Werner Juárez, Asesor Médico de la Clínica de Infecciosas
Comité de Ética del Hospital Roosevelt

Dra. Brooke Ramay, Investigadora Principal
Sergio Sánchez, Co-Investigador Principal

Evaluación de la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes pediátricos mediante intervención de apoyo por SMS.

Hola, mi nombre es Sergio y soy estudiante de Química Farmacéutica. Actualmente estoy iniciando una investigación que busca ver si enviar mensajes de texto a celulares hace que los pacientes se tomen siempre su medicina. Pero para poder hacer esta tarea, necesito de tu ayuda durante unos minutos. Nosotros, como equipo de salud, consideramos importante que siempre te tomes tu medicina. Y no solo tomarla todos los días, sino a la hora correcta y de la forma correcta. Hay pacientes que necesitan que alguien más les recuerde que lo hagan, o que les apoye cada día. Y el día de hoy estoy estudiando si enviar mensajes de texto a niños como tú, o a sus encargados, ayuda a que se acuerden de tomarse su medicina y a que esta funcione mejor con la enfermedad.

Si quisieras ayudarme y ser parte de esta investigación, te asignaré a un grupo con otros niños, o a tu encargado con otros encargados, y dependiendo de en qué grupo estén, les voy a enviar tres mensajes de texto a la semana. Todos, relacionados a recordarles de tomarse la medicina. Además te pediré que me respondas (o que tu encargado responda) unas preguntas que te haré respecto a la medicina que te dejó el doctor. Estas preguntas te las haré hoy y las siguientes dos veces que nos visites en la clínica (tres veces en total). Y no te preocupes, tu encargado ya me dio permiso para platicar contigo cada vez que vengas. Las preguntas no serán muchas y tampoco tomará mucho tiempo. Si no entiendes alguna de las preguntas, o algo de lo que estamos haciendo, puedes decírmelo y yo te ayudaré. No hay respuestas malas ni buenas. Si en algún

momento no quieres contestar, no te voy a obligar a hacerlo o continuar con las preguntas. Nadie se va a enojar contigo por hacerlo.

No le voy a contar a nadie que tú me estas ayudando a hacer esta tarea, ni voy a compartir la información que tú me des. Es más, te voy a dar un número con un código que solamente es tuyo durante esta investigación. Cuando termine de hacer esta tarea, voy a contarte a ti o a tu encargado qué logré aprender. También le voy a contar a otras personas qué aprendí, pero sin contarles qué respondiste tú en las preguntas o que participaste.

Si tienes alguna duda, puedes hacerme preguntas ahorita o pensarlo un rato antes de responder. También puedes hablar con tus papás o encargados antes de responder

¿Estás listo para ayudarme?

Código del participante: _____

Nombre del participante: _____

Firma o huella digital _____

Fecha: _____

Firma o huella digital del niño _____

Nombre del niño (a): _____

Fecha: _____

Número de teléfono móvil: _____

Nombre de quien obtuvo el consentimiento: Sergio Sánchez _____

Firma _____

Fecha: _____