

Impacto de recordatorios por mensajes de texto en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes pediátricos VIH positivos

Katherine Hernández Vásquez¹, Gabriela Arriaga¹, Oscar de León³, Julio Werner Juárez Lorenzana² & Brooke Ramay^{1,3}

¹Departamento de Química Farmacéutica/Facultad de Ciencias y Humanidades; ²Clínica de Enfermedades Infecciosas de Pediatría, Hospital Roosevelt;

³Centro de Estudios en Salud, Instituto de Investigaciones, Universidad del Valle de Guatemala

bramay@uvg.edu.gt

RESUMEN: El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) presenta una serie de desafíos para los pacientes infectados, trabajadores e investigadores de salud. El tratamiento exitoso requiere un riguroso monitoreo de la carga viral del VIH, de las células CD4 +, y la cuantificación de adherencia al Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) del paciente. El tratamiento antirretroviral en áreas con recursos escasos se complica aún más por el escaso acceso a los servicios de salud y medicamentos. El uso de teléfonos móviles facilita la comunicación y tiene el potencial de mejorar la adherencia al TARGA de pacientes infectados por el VIH, y por ende disminuir la progresión de la enfermedad del VIH. Este estudio tiene como objetivo medir el impacto de recordatorios por medio de mensajes de texto sobre la adherencia a la terapia antirretroviral. Se realizó un estudio descriptivo de pre-intervención y post-intervención en pacientes pediátricos infectados con VIH en la Clínica de Enfermedad Infecciosas del Hospital Roosevelt, Ciudad de Guatemala. Se estimó el cambio en el porcentaje de adherencia al tratamiento antes y después de la intervención, utilizando un cuestionario de adherencia y el recuento de comprimidos. Además, se monitoreó el cambio en la carga viral y linfocitos T CD4 + durante el período de estudio. Durante junio y julio de 2015, se reclutaron treinta y ocho niños infectados por el VIH que cumplían los criterios de inclusión. De los 38 participantes, 8 pacientes respondieron al cuestionario de adherencia y recibieron mensajes de texto ellos mismos, mientras para los 30 participantes restantes tutores legales de los niños atendidos en la clínica, fueron los responsables de recibir los mensajes de mensajes de texto y de responder los cuestionarios de adherencia. Se enviaron mensajes de texto personalizados, una vez al día durante 4 meses; para un total de 116 mensajes. Treinta y tres participantes respondieron el cuestionario antes y después del estudio. Se documentó el recuento de comprimidos, carga viral y recuento de células CD4+, de los 38 pacientes durante el período de estudio. La adherencia al cuestionario se incrementó en un 12% ($p < 0.05$), mientras que la adherencia de acuerdo con el recuento de comprimidos se mantuvo en 100% durante todo el período de estudio. El porcentaje de pacientes con carga viral indetectable tuvo un aumento no significativo de 16% después de la intervención ($p > 0.05$). En pacientes mayores de 6 años los conteos de células CD4+ mejoraron en un 12% (> 500 CD4 / ml) después de la intervención. Los recordatorios por mensajes de texto demostraron ser un método potencial y complementario para apoyar la adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes pediátricos infectados por el VIH que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt en Guatemala. Se necesitan más estudios para determinar la causalidad y el impacto de esta intervención en la población estudiada en Guatemala.

PALABRAS CLAVE: adherencia, mensajes de texto, virus de inmunodeficiencia humana.

Effect of text message reminders in the adherence to antiretroviral therapy in pediatric HIV positive patients

ABSTRACT: The Human Immunodeficiency Virus (HIV) presents many challenges for infected patients, health care workers, and health-care researchers. Successful treatment requires intense monitoring of HIV viral load, CD4+ T cells count, and patient-adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART). HIV treatment in limited resource settings is further complicated by limited access to health care services and medications. The use of mobile phones facilitates communication and has the potential to improve adherence of HIV-infected children using HAART, thus improving overall HIV outcomes. This study aims to measure the impact of text-message (SMS) reminders on adherence to HAART. We carried out pre-test and post-test descriptive studies in HIV infected pediatric patients or their legal guardians receiving care at the Clinic of Infectious Diseases located at the Roosevelt Hospital in Guatemala City. We estimated

the change in the percentage of adherence to treatment before and after SMS text message intervention using an adherence questionnaire and pill count. Additionally, we monitored the change in viral load and CD4+ T cells count during the study period. Thirty-eight HIV infected children meeting inclusion criteria presented to the clinic during June and July of 2015. Eight patients received SMS messages and responded to adherence questionnaire personally. For the remaining 30 participants, their legal guardians were responsible for receiving SMS messages and completing the adherence questionnaire. Personalized text messages were sent to all 38 participants once a day for 4 months, totaling 116 text messages during the study period. Thirty-three participants responded the questionnaire before and after the study. Pill count, viral load and CD4+ T cells count were documented for all 38 patients during the entire study period. Adherence, as measured by questionnaire responses, increased by 12% ($p < 0.05$) whereas adherence according to pill count remained at 100% throughout the study period. There was a non-significant increase of undetectable viral load to 16% ($p > 0.05$) after the intervention. In patients older than 6 years old, the CD4 count increased by 12% (> 500 CD4 / ml) after SMS text message intervention. SMS text message reminders have demonstrated the potential of being used as a complementary method to support adherence to HAART in HIV-infected children attending the Infectious Disease Clinic at the Roosevelt Hospital in Guatemala. Future studies are needed in order to determine the causality and significance of this intervention in larger pediatric populations in Guatemala.

KEYWORDS: adherence, text messages, human immunodeficiency virus.

Introducción

El VIH es el Virus de Inmunodeficiencia Humana que ataca directamente al sistema inmunológico de la persona, de forma que la debilita y la hace vulnerable a infecciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente (OARAC, 2015). A pesar de los avances en la investigación de tratamientos antirretrovirales (ART), en la actualidad no se ha podido determinar una cura, sin embargo se ha logrado controlar la enfermedad administrando triple terapia para suprimir la carga viral (< 20 copias/ml) y aumentar los linfocitos T CD4 (> 500 células/mm³) mejorando así la calidad de vida de los pacientes infectados por VIH (Miranda & Gutiérrez, 2006). La carga viral indica la cantidad de virus que se encuentra a nivel sanguíneo de manera que cuanto menos virus se detecte, mejor controlado está el paciente. Por su parte los linfocitos T CD4+ indican el estado del sistema inmunológico del paciente; cuando éstas han disminuido a < 500 cel/ml el sistema inmune se debilita, lo cual aumenta el riesgo de padecer infecciones oportunistas (OARAC, 2015).

En Guatemala se han detectado casos de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) desde 1984. En el 2014 se identificaron 32,858 casos acumulados de personas infectadas con VIH, de las cuales el 39% eran mujeres (MSPAS, 2014). La Clínica de Enfermedades Infecciosas, una institución del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), es una de varias clínicas nacionales a la cual asisten personas infectadas con VIH. El equipo multidisciplinario brinda el tratamiento antirretroviral a los pacientes de la capital de Guatemala y áreas aledañas (García, 2013). Parte del éxito de la Clínica de Enfermedades Infecciosas se basa en el alto nivel del equipo multidisciplinario apoyado por profesionales médicos, farmacéuticos, psicólogos, nutricionistas, trabajadores sociales y enfermeras. Esta clínica es el claro ejemplo a nivel nacional donde los farmacéuticos apoyan a los pacientes en la toma de medicamentos antirretrovirales. El tratamiento de primera línea para la población pediátrica consiste de los siguientes medicamentos: 200 mg de zidovudina cada 12 horas, 150 mg de lamivudina cada 12 horas y 200 mg de nevirapina cada 12 horas; sin embargo es

importante mencionar que estos medicamentos pueden cambiar dependiendo del paciente en particular (Villavicencio et. al, 2013). El manejo de estos medicamentos es de particular importancia en el control de VIH ya que al dejar de tomar una sola dosis al mes, se pueden crear cepas resistentes del virus (Miranda & Gutiérrez, 2006). En casos de resistencia, los medicamentos antirretrovirales carecen tener un efecto clínico, obligando al paciente a cambiar de régimen antirretroviral. Para Guatemala, un cambio de régimen terapéutico puede complicarse debido a que es un país de recursos y medicamentos limitados (Villavicencio et. al, 2013).

Dada la alta probabilidad de resistencia, combinado con el pobre acceso a medicamentos y servicios de salud, es de suma importancia apoyar al paciente VIH positivo en la toma de sus medicamentos antirretrovirales. Se monitorea la toma de medicamentos a través de la "adherencia". La buena adherencia, o la frecuencia correcta con la que el paciente toma sus medicamentos, es una medida comprobada para evitar la resistencia (AIDS, 2015). El farmacéutico de la clínica educa al paciente acerca de la importancia de tomar los medicamentos, efectos secundarios, interacciones, horario para tomar los medicamentos e incluso con qué tipo de comida es más adecuado tomar el medicamento (García, 2013). Puede que la toma incorrecta de los antirretrovirales de lugar a que el tratamiento no consiga disminuir la carga viral según se esperaba y que los linfocitos T CD4 (células de defensa) disminuyan, lo cual aumenta la probabilidad que el paciente padezca de infecciones oportunistas (Podzamezer, 2008).

La adherencia en pacientes con VIH es de particular importancia en los niños durante su crecimiento, sobretudo al pasar a la adolescencia (después de los 10 años). Los adolescentes atraviesan periodos de crisis que se añaden al diagnóstico de VIH presentando aversión al TARGA debido al comportamiento típico de su edad, que afecta negativamente a la adherencia (WHO, 2013). Ese es el caso cuando los pacientes no quieren ser diferentes a otros niños de su edad (Pavia-Ruz, Tovar & Muñoz, 2003). Por ello es importante utilizar formas creativas

para resolver problemas relacionados a la adherencia, tomando en cuenta las necesidades de los pacientes pediátricos. Un ejemplo es el uso de los mensajes de texto, que según estudios realizados en Camerún (Mbuagbaw et al, 2011) es un método eficiente y útil para mejorar adherencia en un entorno de recursos limitados. En los países de bajos recursos, éste método puede ser una valiosa alternativa para disminuir los problemas de adherencia. Sobretudo, en Guatemala en donde 8, de cada 10 habitantes cuentan con acceso a teléfonos móviles (Bolaños, 2015). A pesar de las limitaciones económicas, el incremento de teléfonos móviles es un fenómeno a nivel mundial debido a las facilidades de adquisición del mismo (promociones, mercadeo, pago a plazo, etc) (Bolaños, 2015). Según el estudio de Sarkar (2015) el uso de mensajes de texto para mejorar adherencia en países en vías de desarrollo tiene un atractivo especial ya que se ha dado un crecimiento rápido en telecomunicaciones y con mayor acceso a teléfonos móviles.

Existen diversos métodos para medir el nivel de adherencia de pacientes, pueden ser directos e indirectos. En la clínica de enfermedades infecciosas se utiliza varios métodos para medir la adherencia como: método de conteo de tabletas, y el cuestionario de adherencia como segundo método (Tafur-Valderrama, E., Ortíz, et al. 2008). El método de conteo de medicamentos proporciona un valor cuantitativo, mientras que el cuestionario de adherencia es un identificador de los factores que afectan la ingesta de medicamentos al paciente. La determinación del porcentaje de adherencia no es la única forma de saber el comportamiento del paciente al TARGA, ya que por medio de la carga viral (CV) y conteo de linfocitos T CD4+ (CD4+) es posible monitorear el mantenimiento o progresión de la enfermedad. Aunque la correlación entre CV, y la adherencia es una mejor medida en pacientes con buena adherencia (Intasaa et., al. 2014), nos da una forma viable de ver el control clínico del paciente VIH positivo en casos de buena y mala adherencia.

La cuantificación de adherencia puede tener baja sensibilidad o posibilidad de sesgo, por ello estudios han demostrado que es necesario utilizar 2 métodos para brindar mejores resultados (Miranda & Gutiérrez, 2006). Dos métodos indirectos utilizados son: conteo de tabletas y volumen de jarabe, y cuestionarios verbales de adherencia. Es importante usarlos en conjunto ya que proporcionan valores más certeros. El conteo de tabletas y volumen de jarabe consiste en cuantificar la cantidad de tabletas que el paciente debió haber administrado en cierto tiempo, tomando en cuenta que la puntuación más alta es el total de tabletas consumidas, representando el 100%. Por otro lado, el jarabe se cuantifica sumando el total de dosis teóricamente consumidas en mililitros y verificando si en realidad el paciente lo administró. Sin embargo, un paciente que conozca la lógica del método puede manipular el resultado final de adherencia escondiendo los sobrantes de los medicamentos para que eso se ajuste a una buena adherencia (OPS, 2011). La medición de jarabe y conteo de tabletas son métodos utilizados en la Clínica de Enfermedades Infecciosas (García, 2013). Asimismo se han utilizado un cuestionario de adherencia, basado en el instrumento "Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+" escrita por Eduardo Remor (2001) y validado

en Perú (Tafur-Valderrama, E., Ortíz, et al. 2008). Arriga (2014) adaptó 20 preguntas para evaluar la adherencia al tratamiento en la Clínica de Enfermedades Infecciosas y validó la utilidad del cuestionario en la población Guatemalteca. El empleo del instrumento es funcional, tomando en cuenta que combinarlo con el método de conteo de medicamento, proporciona un valor de adherencia más cercano a la realidad; así como identifica diferentes causas de falta a la adherencia.

Existen muchas formas de apoyar a las personas en la toma de medicamentos como respuesta a la mala adherencia. Las nuevas tecnologías como el uso de teléfonos móviles ha incrementado como forma favorable para proveer adherencia, recordando a las personas por mensaje de texto la toma de sus medicamentos (OPS, 2011). Estas se han convertido en un instrumento funcional y fácil de utilizar, apoyando la comunicación en tiempo real o inmediata entre salubristas y pacientes. Los teléfonos móviles cuentan con aplicaciones ya incorporadas que les permite ser usados diariamente, como las llamadas, mensajes de texto, reloj, entre otros, para apoyar en la toma de medicamentos. Éstas funciones pueden ser útiles en el área de salud, sobretudo en enfermedades en donde la adherencia es fundamental para la sobrevivencia (Barboza, 2013). Por lo tanto son potencialmente funcionales como un medio factible para promover la adherencia en los pacientes. Revisiones realizadas por la "Cochrane Collaboration" evidencia que al enviar mensajes de texto diarios, como "esfuérate y se valiente, nos preocupamos por ti" pueden incrementar la adherencia de los pacientes (Horvath 2012).

El objetivo del presente proyecto es comprobar si el recordatorio de medicamento vía mensajes de texto tiene un impacto sobre la adherencia en pacientes pediátricos infectados por VIH con TARGA que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Por primera vez se probó en Guatemala la metodología de enviar mensajes de texto para mejorar la adherencia al TARGA en pacientes pediátricos.

Métodos

El presente estudio se realizó en una población de pacientes pediátricos infectados por VIH, recibiendo TARGA, y que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas de Pediatría del Hospital Roosevelt. La intervención incluyó un recordatorio diario de toma de tratamiento por medio de mensajes de texto durante un periodo de 4 meses. Se utilizó un diseño descriptivo de pre intervención - post intervención para estimar el porcentaje de adherencia al tratamiento mediante el uso de un cuestionario aplicado al inicio del estudio y después de la intervención. Se calculó un tamaño de muestra de 35 pacientes para el método de comparación de proporciones pareadas con el software EPIDAT 3.1 asumiendo una proporción inicial de 60% (pacientes adherentes antes de la intervención), proporción final 90% (pacientes adherentes después de la intervención), con un nivel de confianza del 95% y un poder del 80%. Se incluyó a pacientes pediátricos entre 3 a 19 años de edad, alfabetos, con disponibilidad de un teléfono móvil, acceso a mensajes de texto en área de cobertura y manejo del idioma español. Se incluyó

únicamente a los pacientes con cita programada para junio y julio de 2015, que contaran con documentación de linfocitos T CD4+, carga viral, datos de cuestionario de adherencia y porcentaje de adherencia por conteo de tabletas o volumen de jarabe obtenido en diciembre de 2014 (población total de 136 pacientes).

Se realizó un estudio de validación con el objetivo de determinar la logística para mandar los mensajes de texto y medir la adherencia por cuestionario y conteo de tabletas. Diez pacientes participaron en la validación y eran los que asistieron el mes de mayo a su cita, que eran previamente identificados por ser bien adherentes, no presentaron cepas resistentes, y tenían un conteo de linfocitos T CD4+ mayor de 500, y carga viral menor de 20 copias. Posterior al estudio de validación, se realizó el reclutamiento del estudio durante un mes. Al aceptar participar en el estudio se realizó el consentimiento informado con el tutor legal y el asentimiento informado a los pacientes que estaban en rango de 7 a 16 años. De igual manera se les entregó un consentimiento informado a los pacientes mayores de 16 años que eran responsables de su medicina y poseían teléfono celular. Después del consentimiento informado, se recolectó información

demográfica y las preferencias de mensajes de texto preguntando sobre el horario en que les gustaría recibir el recordatorio. Los números telefónicos fueron almacenados por código del participante, y la clave del código-participante fue guardado bajo llave en las instalaciones de la UVG.

Los mensajes de texto fueron enviados manualmente a los participantes todos los días durante 4 meses consecutivos por la investigadora basándose en la metodología de Maduka (2013) (ver Figura. 1). Los pacientes estuvieron en libertad de comunicarse con la clínica cuando les surgió alguna duda, pero tuvieron restringidas las llamadas hacia el teléfono móvil de la investigadora. Además, se presentaron a su cita en donde se les dio seguimiento y se resolvió cualquier duda. Durante el ensayo se obtuvieron datos de los pacientes conforme fueron asistiendo a sus citas, donde se midió la adherencia hasta completar el estudio. Al comenzar el estudio, no se les solicitaba responder los mensajes de texto debido a las limitaciones económicas de la población de estudio. Sin embargo se les invitó de responder como mínimo un mensaje de texto, si estaba dentro de sus posibilidades.

Septiembre 2015						
Domingo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado
		1	2	3	4	5
		Si tomas bien tu medicina no te enfermarás siempre estarás muy guapo/a. Feliz día	Como te ha ido hoy? Estas cumpliendo con tus dosis? Queremos lo mejor para ti :)	Animo, ya casi termina la semana! Tu cuerpo agradecerá que sigas tomando bien tu medicina	Arriba el animo	Tu eres tan importante para tu salud, como ella lo es para ti.
6	7	8	9	10	11	12
Para asegurar una vida saludable: vive moderadamente, cultiva la alegría, no olvides tu medicina y mantén un interés en la vida (si desea puede responder al mensaje)	No tienes que comer menos, solti tienes que comer correctamente. Cuida tu dieta. Feliz inicio de semana.	Nos importa tu salud y queremos siempre verte bien. Que pases un buen día.	No lo olvides, queremos felicitarte por tu adherencia de 100%	Te has dado cuenta que es más facil tomar tu medicina cuanto tienes buena actitud? Asi que a empezar el día con la mejor actitud!!!	Para Dios no hay imposibles y si tu fe en Él es tan grande como la que Él tiene en ti, verás milagros	Evita comer ajo, toronja y te de hiperico. Recuerdas que son interacciones? Pues estos no dejan que la medicina funcione bien. Preguntanos en tu proxima cita
13	14	15	16	17	18	19
Eres una persona importante, única y valiosa	Ser puntual y tomar la dosis correcta es la clave para el éxito con tu medicamento. Feliz inicio de semana	Aprende del ayer, vive para hoy y ten fe para el mañana. No olvides tomar tu medicina (puede contestar al mensaje si desea)	Los esforzados y valientes obtienen recompensas. No te detengas. Estamos pendientes de ti	Cuanto más responsable te hagas de tu medicina, mejores resultados obtendras	¿Por qué insistimos tanto con la adherencia? Porque tomar bien tu medicina te hace vivir bien	La adherencia tiene su recompensa. Espero que esta semana no hayas olvidado ninguna dosis
20	21	22	23	24	25	26
Recuerda nunca darle por vencido y nunca dejar de señalar. Dios te bendiga	"Recuerda, así como no puedes dejar de comer, tampoco debes dejar de tomar tu medicina" (favor escribirme en caso cambie de celular)	Te has dado cuenta que es más facil tomar tu medicina cuando tienes actitud? Siempre deber tener esa buena actitud	Para vivir mas saludable, no olvides tomar tu medicina. Es muy importante	2 cosas son necesarias para estar bien: medicina y actitud positiva. No lo olvides. Nos preocupamos por ti	"¿Para qué tu medicina? Para que tus soldaditos luchen muy fuerte y no te enfermes"	La perseverancia tendrá su recompensa, no te rindas.
27	28	29	30			
Recordandote lo importante que es para nosotros verte sano	Arriba el animo	Si tomas bien tu medicina, cada día serás más grande y fuerte	Recordándote lo importante que es para nosotros verte sano.			
Notas:						

Figura 1. Mensajes de texto enviados a pacientes pediátricos o tutor legal del paciente, que asisten a Clínica de Enfermedades Infecciosas de Pediatría del Hospital Roosevelt durante el mes de septiembre 2015

Medida de adherencia a lo largo del estudio

Para determinar el impacto de la intervención mediante recordatorio por mensaje de texto, se recolectó información sobre la adherencia del participante a lo largo del tiempo: a) se colectó información retrospectivamente sobre la adherencia por cuestionario y conteo de tabletas y/o volumen de jarabe recolectado y documentado en diciembre 2014, b) se realizó un cuestionario verbal de adherencia, además se obtuvo adherencia por conteo de tabletas y/o volumen de jarabe en el momento de reclutar a los participantes para el presente estudio (junio/julio 2015) y c) se realizó el cuestionario verbal por teléfono de adherencia al terminar la fase de mandar mensajes de texto e información del conteo de tabletas y/o volumen de jarabe (diciembre 2015). De forma paralela, se colectó de forma retrospectiva el recuento de linfocitos T CD4+ y carga viral en los 3 diferentes tiempos: diciembre 2014, junio/julio 2015 y diciembre 2015. Estos son datos rutinarios obtenidos por la Clínica de Enfermedades Infecciosas de Hospital Roosevelt.

El cuestionario de adherencia utilizado fue creado por Arriaga y colegas en el año 2014. El cuestionario fue adaptado del estudio de Eduardo Remor (2001), validado en Perú (E, T.-V., Ortiz, C., et, al. 2008) y validado posteriormente en Guatemala. El cuestionario de adherencia constaba de 20 preguntas en escala Likert realizado de forma verbal por la investigadora con el paciente, el custodio legal o ambos. Las respuestas a estas preguntas tenían un total de 89 puntos como máximo y 17 puntos el mínimo y los resultados se clasificarán como baja adherencia (< 73 puntos o 82%), adherencia insuficiente (74 - 80 puntos o 83-90%), adherencia adecuada (81 - 85 puntos o 91 - 95%) y adherencia estricta (> 85 puntos o 95%). Se distribuyeron los puntos considerando que la puntuación más alta es de 89, representando el 100% (Remor, 2001). De ésta forma la clínica de enfermedades infecciosas proporciona una forma de vigilar la adherencia de los pacientes pediátricos VIH positivos.

Se efectuó un análisis descriptivo de variables a través de tablas de frecuencias absolutas y relativas, cálculo de medianas y cuartiles para variables cuantitativas. Adicionalmente, se realizó la prueba de Friedman para determinar si la adherencia cambiaba significativamente de una etapa a otra, donde la intervención por mensajes de texto podría influir.

Recolección, manejo y análisis de datos

Se utilizó el set de herramientas ODK (Hartung et., al. 2010) para recopilar datos por medio de un teléfono con sistema operativo Android (bloqueado con contraseña) y enviados a un servidor. Luego se descargó la información en formatos útiles para el análisis, como hojas electrónicas (protegido con contraseña). Esta herramienta permitió registrar las respuestas a las preguntas directamente en el dispositivo electrónico, obviando así pasos adicionales de ingreso de datos desde formularios y la posibilidad de introducir errores de digitación. Otros beneficios de esta herramienta son el manejo y tabulación de información, así como la privacidad de la información debido a que se encuentran en un servidor que solamente la computadora

seleccionada tenía instalado, de manera que nadie más tiene acceso a la información.

Consideraciones éticas

El trabajo de campo del estudio inició luego que el comité de ética de la Facultad de Ciencias y Humanidades de la Universidad del Valle de Guatemala y el comité de ética del Hospital Roosevelt aprobaran la metodología, materiales y documentos utilizados en el estudio con los pacientes. Al momento de reclutar a los pacientes, no se colectó ningún dato de identificación, únicamente el código de paciente que asigna el Hospital Roosevelt. A partir de esto, se creó un código correlativo para el estudio (sin ningún identificador del paciente) y se guardaron los números telefónicos de acuerdo al código del participante. Al aceptar participar en el estudio se leyó el consentimiento informado a los pacientes que estaban en rango de 7 a 16 años, así como el consentimiento informado a los tutores legales. De igual manera se les entregó un consentimiento informado a los pacientes mayores de 16 años que ya se hacen responsables de su medicina y poseen teléfono celular.

Resultados

Cuarenta y nueve pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 4 no se presentaron a su cita, 4 no asistieron el día programado, 2 no iban acompañados por el tutor legal y a uno no tenía celular. En total, se tomaron en cuenta 38 participantes que se presentaron a consulta en los meses de junio/julio 2015. Al finalizar el estudio se contó con 33 pacientes que respondieron al último cuestionario de adherencia post intervención.

Datos demográficos

De los 38 participantes, 8 pacientes pediátricos respondieron directamente al cuestionario de adherencia y asumieron la responsabilidad de recibir los mensajes de texto dado que ya eran responsables de administrar su medicamento y poseían teléfonos celulares (21.1%). Treinta de los participantes eran los tutores legales de los pacientes pediátricos (78.9%) y asumieron la responsabilidad de responder al cuestionario de adherencia y recibir los mensajes de texto.

Se midió el nivel educativo de los tutores legales (n = 30, 78.9%) de los cuales el 13.3% (n = 4) no habían recibido estudios, el 56.7% (n = 17) estudió nivel primaria, el 16.7% (n = 5) recibió educación hasta básicos y el 13.3% (n = 4) se graduaron de diversificado. De esta población el 83.3% (n = 25) eran tutores de sexo femenino con una edad promedio de 38.0 años y 16.7% (n = 5) del sexo masculino con edad promedio de 36.3 años. El 70.0% (n = 21) de tutores legales eran madres, el 16.7% (n = 5) padres y el resto de la población se comprendía de abuela, madre adoptiva, tíos o tía abuela (n = 4, 13.3%). En el caso de los pacientes que se eran responsables de su medicamento (n = 8, 21.1%), ningún participante se

Cuadro 1. Distribución univariada de frecuencia de nivel educativo del tutor legal, parentesco de tutor y paciente, nivel educativo del participante-paciente, de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (n = 38)

	Variables	Frecuencia	%
Nivel educativo de tutor legal (n = 30)	Sin estudios	4	13.3
	Primaria	17	56.7
	Básicos	5	16.7
	Diversificado	4	13.3
	Total	30	100.0
Parentesco tutor y paciente (n = 30)	Abuela	1	3.3
	Madre	21	70.0
	Madre adoptiva	1	3.3
	Padre	5	16.7
	Tíos	1	3.3
	Tía abuela	1	3.3
	Total	30	100.0
	Nivel educativo del participante- paciente (n = 8)	Sin estudios	0
Primaria		3	37.5
Básicos		4	50.0
Diversificado		1	12.5
Total		8	100.0

Cuadro 2. Encuesta de actitudes y opiniones sobre los recordatorios por mensajes de texto a pacientes o tutores respectivos, que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas de Pediatría del Hospital Roosevelt, antes de la intervención (n = 38)

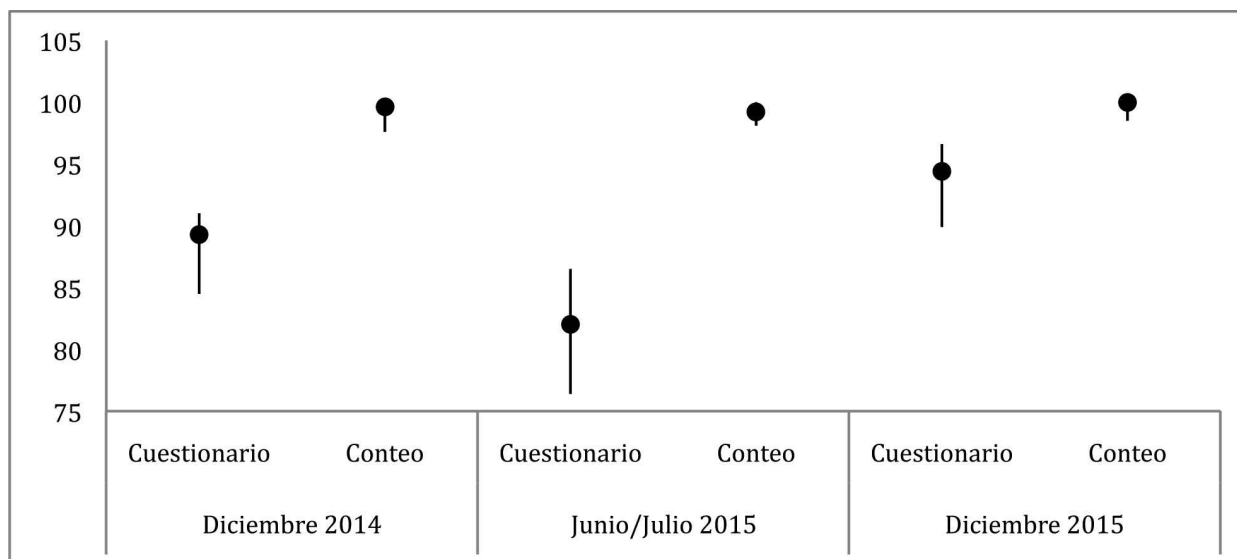
Mensaje	Opciones	Frecuencia	%
Recibir mensajes de texto podría ser	Bastante útil y funcional	33	86.8
	No es útil, molesto	1	2.6
	Indiferente	4	10.5
Recibir mensaje pone en riesgo la privacidad del diagnóstico	De acuerdo	7	18.4
	Desacuerdo	31	81.6
Información que considera útil	Recordatorio diario	30	42.9
	Recordatorio de citas con médico	23	32.9
	Información sobre ETS	17	24.3
Mejor horario para recibir recordatorio	Mañana	12	31.6
	Tarde	4	10.5
	Noche	8	21.1
	Cualquier hora	14	36.8

* ETS: enfermedades de transmisión sexual.

encontró sin estudios. No obstante, 37.5% (n = 3) de esta población eran pacientes con estudio en primaria, 50.0% (n = 4) con estudios en básicos y el 12.5% (n = 1) eran pacientes graduados de diversificado. El 50% de pacientes responsables de su medicamento (n = 4) era del sexo femenino y el resto de sexo masculino (n = 4). Los detalles de los datos demográficos están en el Cuadro 1.

Resultados del cuestionario de preferencia de mensajes de texto

En la etapa de tamizaje se llevaron a cabo una serie de preguntas de actitudes y opiniones sobre los recordatorios por mensajes de texto. Esta información también fue utilizada para establecer el mejor horario de enviar el recordatorio. Al finalizar la intervención se realizó el mismo cuestionario. El Cuadro 2 indica la opinión de los participantes antes de la intervención diaria.



Gráfica 1. Resumen de impacto en adherencia al TARGA según cuestionario y conteo de medicamento, en pacientes pediátricos o tutores legales que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt conforme el tiempo (n = 33)

Antes de la intervención se determinó que el 86.8% (n = 33) de la población total (n = 38) le sería útil y funcional recibir el recordatorio, el 2.6% (n = 1) consideró que podría ser molesto y el 10.5% (n = 4) mencionó que les era indiferente el recordatorio. El 81.6% (n = 31) de los pacientes no consideraban que el uso de mensajes pudiera poner en riesgo la privacidad sobre el diagnóstico de VIH, pero el 18.4% (n = 7) sí temía que esto ocurriera. Así mismo se les consultó el horario de mensajes para que ellos pudieran estar pendientes del mismo, donde el 31.6% (n = 12) de la población indicó que por la mañana sería agradable recibir el recordatorio, el 36.8% (n = 14) indicó que a cualquier hora del día estaría bien recibir el mensaje. De esta manera ellos pudieron conocer de que manera sería la intervención para que al momento de recibir los mensajes los participantes supieran que implicaba participar del estudio.

Mensajes de texto enviados

Se utilizó un teléfono móvil de uso únicamente para el propósito del estudio, con suficiente crédito para mandar todos los mensajes necesarios. Se enviaron un total de 116 mensajes de texto a cada uno de los pacientes, los cuales no hacen referencia directa al diagnóstico, por razones de privacidad y al mismo tiempo para asegurarnos que el paciente se sintiera a gusto con el estudio (ver Figura 1). Estos fueron enviados a las 7:00 am y se seleccionaron días al azar para enviar el mensaje de texto en otro horario.

Resultados de adherencia

Para analizar el impacto de la intervención, se utilizó la prueba de Friedman para determinar si se presentaba una diferencia estadísticamente significativa en adherencia antes y después de la intervención. El valor p se ajustó mediante la corrección de Bonferroni (Armstrong, 2014) para tomar en cuenta que se

realizaron dos comparaciones, cuando el cálculo de tamaño de muestra se hizo solo para una (ver Cuadro 3). La totalidad de la población (n = 38) respondió al cuestionario de adherencia en las dos mediciones antes de mandar los mensajes de texto, pero solo 33 (86.8%) participantes respondieron al cuestionario de adherencia pos-intervención. En las gráficas a continuación se observa la adherencia medida por las metodologías de adherencia según cuestionario (aumento de 12.4%), adherencia por conteo de tabletas/volumen de jarabe, monitoreo de carga viral, y conteo de células CD4+, estimados antes de la intervención (Junio/Julio 2015) y después de la intervención por mensajes de texto (diciembre 2015). En las gráficas se incluye como referencia los estimados retrospectivos (diciembre 2014) para cada método.

Adherencia por el cuestionario

Los pacientes mostraron una adherencia según cuestionario insuficiente (mediana de 89.3%) en la etapa sin intervención (n = 38), y según el Cuadro 3, adherencia baja antes de la intervención (n = 38), y adherencia adecuada después de la intervención (n = 33). Se observa que la adherencia descendió de diciembre de 2014 a junio/julio 2015 y luego aumentó para diciembre de 2015, después de la intervención (Gráfica 1). Se efectuó la prueba de hipótesis, donde el valor p de la prueba de Friedman es < 0.001, lo cual indica que la adherencia según cuestionario presenta una variación estadísticamente significativa entre las mediciones anterior y posterior a la intervención por mensajes de texto (Cuadro 3).

Los pacientes que conformaron la mediana (Gráfica 1), aumentaban su adherencia conforme el tiempo hasta llegar a un 100% en el mes de diciembre de 2015 (después de la intervención). A partir de esto se evidenció la mejoría en la adherencia de los pacientes, medida por conteo puede mejorar

Cuadro 3. Valor p para prueba de Friedman y corrección de Bonferroni

		Mediana	Valor p Prueba de Friedman	Valor p ajustado*
Adherencia por conteo de tabletas o volumen de jarabe	Diciembre 2014	99.6	0.302	0.905
	Junio/Julio 2015	99.2		
	Diciembre 2015	100.0		
Adherencia por cuestionario	Diciembre 2014	89.3	1.253 x 10 ⁻¹⁰	3.760 x 10 ⁻¹⁰
	Junio/Julio 2015	82.0		
	Diciembre 2015	94.4		

* Corrección de Bonferroni

y puede deberse en gran parte a la intervención por mensajes de texto. Por su parte los pacientes que se encontraban en el percentil 25, aumentaron la adherencia, aún sin lograr llegar al 100%. Se hizo la suposición que estos pacientes eran bien adherentes, pero olvidan administrar algunas dosis esporádicamente, aún recibiendo mensajes de texto. A partir de ello se supuso que los pacientes bien adherentes mantienen la adherencia en el tiempo, pero los pacientes que no se encuentran con 100% de adherencia, lograron mejorar a lo largo del tiempo al recibir recordatorios por mensajes de texto. Se pueden buscar diversas formas para mejorar la adherencia o ayudar al paciente con la ingesta del tratamiento, como la estrategia que se sugiere en el presente estudio, pero la decisión está en el paciente si quiere mejorar o no su adherencia.

Adherencia medida por conteo de tabletas/medición de jarabe

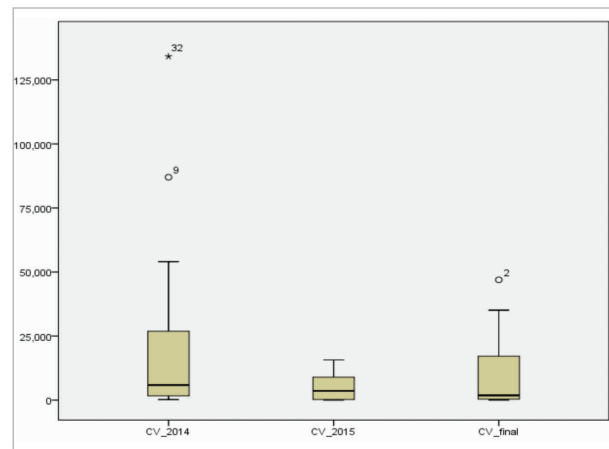
En la adherencia por conteo, la etapa sin intervención tenía una mediana de 99.5%, antes de la intervención de 99.2% y después de la intervención es de 100%; donde las tres mediciones se encontraban en la clasificación de adherencia estricta (ver Gráfica 1). Así mismo se realizó la prueba de hipótesis de Friedman para mediciones repetidas la cual presentó un valor p de 0.302 (Cuadro 3), indicando que no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las tres mediciones de adherencia por conteo de tabletas y volumen de jarabe a lo largo del tiempo.

Monitoreo de terapia TARGA por carga viral

En diciembre de 2014 el 35.1% (n = 13) de los pacientes se encontraban en la categoría con riesgo de producir cepas resistentes debido a que presentaron una carga viral mayor a 1000 copias/ _L, en junio/julio 2015 disminuyó al 28.9% (n = 11) y en diciembre de 2015 disminuyó hasta 21.6% (n = 8) (ver Gráfica 2). Así mismo, se aumentó el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable dado que en diciembre de 2014 el 43.3% (n = 16) de la población contaba con carga viral indetectable, pero en diciembre de 2015 el 59.9% (n = 22) de la población contaba con carga viral indetectable. La mejoría en la carga viral coincide con la intervención diaria de mensajes de texto.

Monitoreo de terapia TARGA por linfocitos T CD4+: Niños menores o igual a 5 años

Para este estudio se presentan los recuentos de linfocitos T CD4+ para la población igual o menor a 5 años y mayor a 5, por individual. Esto con el objetivo de eliminar el sesgo de presentar valores altos de linfocitos T CD4+ en general, cuando pueda deberse a la población menor de 5 años.



Gráfica 2. Resumen de impacto de intervención al TARGA según carga viral de pacientes pediátricos que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante junio y julio de 2015, conforme el tiempo.

Los pacientes menores o igual a 5 años mostraba mejoría en su estado de salud al tener linfocitos T CD4+ arriba de 1000 cel/ml. En diciembre de 2014, no se presentaba ningún niño con linfocitos T CD4+ menores a 500 cel/ml, en junio/julio de 2015 el 11.1% (n = 1) presentaba con linfocitos T CD4+ menores a 500 cel/ml, y en diciembre de 2015 ninguna presentaba con linfocitos T CD4+ menores a 500 cel/ml. Por su parte se observó una disminución en la población de niños con células CD4+ mayores a 1000 cel/ml, de diciembre de 2014 un 66.7% (n = 6) a diciembre de 2015 a 62.5% (n = 5)

Cuadro 4. Encuesta de actitudes y opiniones sobre los recordatorios por mensajes de texto a pacientes o tutores legales que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas de Pediatría del Hospital Roosevelt, después de la intervención (n = 33)

Mensaje	Opciones	Frecuencia	%
Recibir mensajes de texto podría ser	Bastante útil y funcional	33	100.0
	No es útil, molesto	0	0.0
	Indiferente	0	0.0
Recibir mensaje pone en riesgo la privacidad del diagnóstico	De acuerdo	4	12.1
	Desacuerdo	29	87.9
Información que considera útil	Recordatorio diario	26	40.6
	Recordatorio de citas con médico	24	37.5
	Información sobre ETS	14	21.9
Mejor horario para recibir recordatorio	Mañana	3	9.1
	Tarde	2	6.1
	Noche	0	0.0
	Cualquier hora	28	84.8

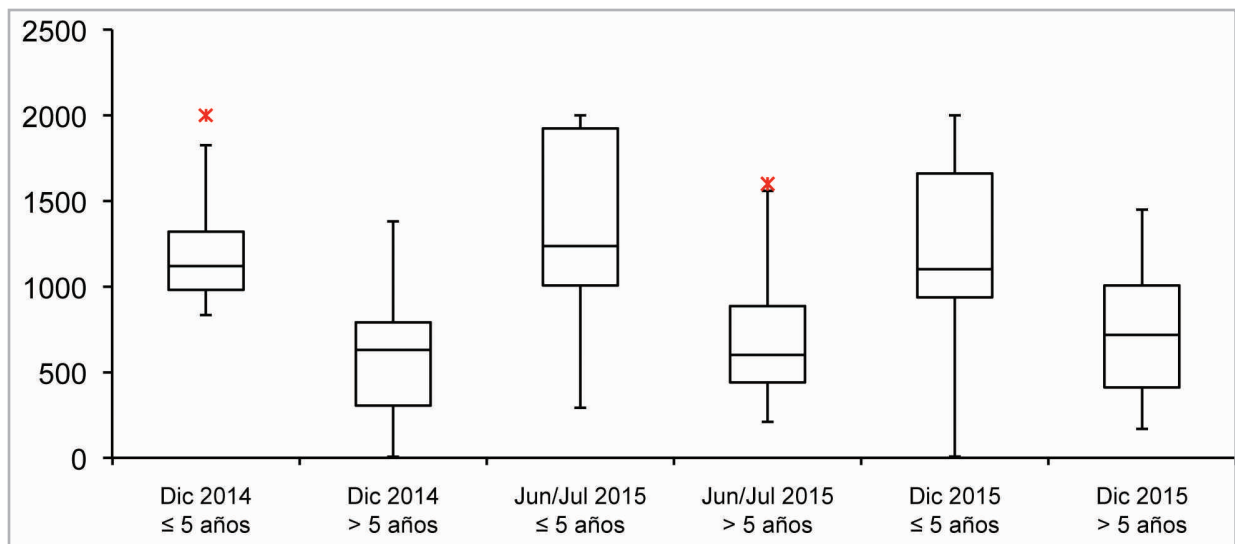


Gráfico 3. Resumen de impacto de intervención al TARGA, según linfocitos T CD4 de pacientes pediátricos menores o igual de 5 años (n = 8) y mayores de 5 años (n = 28) que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante junio y julio de 2015, conforme el tiempo.

aunque no existe era una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, es importante mencionar que los valores de linfocitos T CD4+ en niños menores o igual a 5 años son mucho más altos que para un adulto, lo cual no indica que los linfocitos T CD4+ se encuentren en buen estado, debido a que la función de estas células no ha madurado a esa edad (ver Gráfica 3).

Monitoreo de terapia TARGA por linfocitos T CD4+: Niños mayores de 5 años

Los pacientes mayores a 5 años mejoran su estado de salud al tener linfocitos T CD4+ por encima de 500 cel/ml y tienen riesgo de presentar infecciones oportunistas cuando los linfocitos

empiezan a disminuir y se encuentran debajo de 200 cel/ml. En la Gráfica 3 se observa que el rango de 200 - 499 CD4+ se presenta un 21.4% (n = 6) de pacientes sin intervención, antes de la intervención 34.5% (n = 10), y 24.1% (n = 7) de pacientes luego de la intervención. Presentan mas personas con menor riesgo a padecer infecciones oportunistas después de la intervención. Sin embargo, 2 personas (6.9%) pasaron a formar parte del rango < a 200 CD4/ml después de la intervención. En términos de pacientes con buen control (CD4+ mayores a 500 cel/ml), sin intervención un 57.1% (n = 16) de pacientes que se encontraba con CD4+ mayores a 500 cel/ml, antes de la intervención un 65.5% (n = 19), y después de la intervención un 69.0% (n = 20) de pacientes.

En general, los pacientes mejoraron el recuento de linfocitos T CD4+ luego de la intervención, aunque no fue posible realizar un análisis estadístico de correlación del mismo debido al tamaño de la población y por falta de un grupo control. Es probable que los pacientes mejoraran los linfocitos T CD4+ más por el tiempo del TARGA que por la adherencia, ya que el recuento de células CD4+ es un parámetro tardío para evaluar adherencia y por el tiempo del estudio no pudo haber suscitado cambios importantes. En la gráfica 3 se observa que la cantidad de pacientes con linfocitos T CD4 mayor a 500 CD4/ml o 1000 CD4/ml aumentó y los que se encuentran en el rango de 200 - 499 CD4/ml disminuyó. Los pacientes que se encuentran en el rango de 200 - 499 CD4/ml aumentaron de rango, incluyéndose en el de mayor de 500 CD4/ml o 1000 CD4/ml. Sin embargo, los pacientes que tienen linfocitos T CD4+ bajos, se mantienen en el rango de linfocitos T CD4+ bajo.

Luego del envío de mensajes de texto durante 4 meses, se generó la última medición de adherencia, realizando llamadas telefónicas y usando el cuestionario previamente validado. Durante las conversaciones telefónicas, se realizaron nuevamente las preguntas de aptitudes y opiniones sobre los mensajes recibidos (ver Cuadro 4).

Discusión

El estudio demostró una mejoría en la adherencia en mediciones por conteo y por cuestionario después de la intervención de mensajes de texto. El cuestionario de adherencia al ser un método subjetivo podría proporcionar baja sensibilidad y en consecuencia resultados no verdaderos (Miranda & Gutiérrez, 2006). Sin embargo es una herramienta útil para conocer mejor al paciente en comparación a la adherencia por conteo, ya que las respuestas al cuestionario de adherencia proporciona más información sobre la administración de medicamento que el conteo de tabletas y volumen de jarabe. La medición de adherencia por conteo tiene ciertas desventajas; una adherencia al 100% no refleja si el paciente ha administrado su medicamento a la hora correcta dado que no brinda información del horario de administración, sino únicamente la cantidad de tabletas que pudo haber tomado por día. Un paciente que conozca la lógica del método puede manipular el resultado final de adherencia escondiendo los sobrantes del medicamento para que eso se ajuste a una buena adherencia (OPS, 2011). Este método no toma en cuenta variables relacionadas directamente al comportamiento del paciente. En los dos tipos de mediciones, los pacientes mostraron una mejoría en la adherencia que coincidía con la intervención de mensajes de texto.

La Universidad del Valle de Guatemala, junto con la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt realizó este estudio, para comprobar que puede implementarse el apoyo a la adherencia por medio de mensajes de texto, aún siendo un país con recursos limitados. La adherencia medida en ambos métodos (por conteo y según cuestionario) mejoraron después de la intervención por mensajes de texto y por tanto se puede atribuir tal mejoría a la intervención. A pesar de tener un tamaño

de muestra pequeña, el tamaño del efecto en la adherencia podría representar que, al realizar rutinariamente la intervención, aproximadamente 16 de cada 100 pacientes mejorarían su adherencia. El tamaño del efecto parece ser bueno y presenta un efecto importante en el cuidado de esta población, dado que aumenta la adherencia según cuestionario en 12.4%.

Además a la mejoría en la adherencia, los pacientes aumentaron la cantidad de linfocitos T CD4+, y mostraron una disminución en la carga viral, lo cual coincide con la intervención vía mensajes de texto. El estudio indica datos parecidos por la mejoría en la carga viral y linfocitos T CD4+, no obstante por el tamaño de la muestra, y falta por el grupo control no se puede concluir que la mejoría era correlacionada a los mensajes de texto, por ello se recomienda para futuros estudios, utilizar grupo control. La Universidad de Port Harcourt Teaching Hospital efectuó un ensayo aleatorizado de control entre los pacientes mal adherentes, para demostrar que la intervención por mensajes de texto, como recordatorio de medicamentos, produce una mejora en la adherencia de los pacientes con terapia antirretroviral (Maduka, Tobin-West, 2013). Se determinó que luego de la intervención un 76.9% de los pacientes logró mejorar su adherencia, mientras que el grupo control únicamente el 55.8% lo mejoraron. Así mismo, el recuento de células CD4+ del grupo de intervención aumento de 193 a 575.0 células/mL contra 131.0 células/mL a 361.5 células/mL del grupo control. En base a esto se concluyó que los recordatorios por mensajes de texto en pacientes con VIH mejoran la adherencia (Maduka, Tobin-West, 2013). Nuestro estudio proporciona una base y una metodología con que se puede trabajar a una escala mas grande para comprobar la validez estadística de estas inferencias.

A partir de las investigaciones y estudios, se ha demostrado que la tecnología móvil en combinación con los mensajes de texto son una herramienta aceptable y potencial para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH. A pesar de ser un país en vías de desarrollo que cuenta con limitantes económicas, de acceso a salud, acceso a tecnología, y población analfabeta; fue posible realizar la intervención de mensajes de texto con éxito. Esta metodología puede replicarse en otros países, debido a que a pesar de las limitantes pudo llevarse a cabo. Se recomienda trabajar con un grupo homogéneo (considerar la relación de edad y linfocitos T CD4+ del paciente pediátrico) y decidir al inicio del estudio una población con tutores legales o pacientes que administran su medicamento por ellos mismos, tomando en consideración el tipo de mensajes que se estarán enviando. Se sugiere hacer un flujograma tomando en cuenta diferentes temas como: adherencia, interacciones, información y motivacionales (a. Argumentos emocionales, b. Argumentos teóricos)

Aunque la metodología presentó algunas debilidades, como el tamaño de la población, un grupo no homogéneo y la falta de un grupo control, se logró un resultado positivo, tomando en cuenta la respuesta del paciente y el impacto que generó al contribuir en mejorar la adherencia, carga viral y recuento de células CD4+.

Conclusión

Los participantes del estudio representan una fracción de la población de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, donde se evidenció un aumento en la adherencia al TARGA y una disminución de la carga viral después de la intervención con mensajes de texto. Los resultados de este estudio proveen una metodología que podría implementarse para un manejo más efectivo de los pacientes pediátricos VIH positivos en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, Guatemala.

Agradecimiento

Al Licenciado André Chocó quien contribuyó a la elaboración de los cálculos estadísticos del estudio y a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt por abrirnos las puertas a los representantes de la Universidad del Valle de Guatemala.

Bibliografía

- Armstrong R. (2014) *When To Use The Bonferroni Correction* Ophthalmic & Physiological Optics 34: 502-508.
- Barboza A. *Uso de Tecnologías Móviles en Salud* Universidad Autónoma de Centro América, Ad Sapientiam Et Honorem. Escuela de Medicina.
- Bolaños R. (2015) *Ocho de cada 10 guatemaltecos tiene acceso a teléfono móvil* Prensa Libre. 13 de Diciembre de 2015.
- García S. (2013) *Vigilancia de la Terapia Antirretroviral del paciente VIH positivo que asiste a la clínica de enfermedades infecciosas de pediatría del Hospital Roosevelt durante el periodo de enero 2009 a mayo 2013. Trabajos Finales Nivel Intermedio. Cohorte 2013. Especialización en Epidemiología de Campo* Universidad del Valle de Guatemala. Facultad de Ciencias y Humanidades. Pág. 73.
- Hartung C., Lerer A. et al. (2010) *Open Data Kit: Tools to Build Information Services for Developing Regions* University of Washington, Seattle.
- Horvath T., Azman H., Kennedy G.E., Rutherford G.W. (2012) *Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection* Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3. Art. No.: CD009756.
- Intasaa J. Bunupuradah T., et al. (2014) *Comparison of Adherence Monitoring Tools and Correlation to Virologic Failure in a Pediatric HIV Clinical Trial* Aids Patient Care and STDs 28: 296-302.
- Maduka O., Tobin-West C. (2013) *Adherence Counseling and Reminder Text Messages Improve Uptake of Antiretroviral Therapy in a Tertiary Hospital in Nigeria* Nigerian Journal of Clinical Practice 16, 3: 302 doi:10.4103/1119-3077.113451.
- Mbuagbaw L., Thabane L. et al. (2011) *The cameroon mobile phone sms (CAMPS) trial: a protocol for a randomized controlled trial of mobile phone text messaging versus usual care for improving adherence to highly active anti-retroviral therapy* Trials 12: 5, Disponible en: <http://www.trialsjournal.com/content/pdf/1745-6215-12-5.pdf>
- Mills E.J., Kariri A. et al. (2010) *Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomised trial* Lancet 376: 1838-45.
- Miranda, Gutiérrez E. (2006) *Evaluación del Programa de Atención Farmacéutica sobre la Adherencia de PVVS con terapia antirretroviral en el Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel. El Salvador, Centro América* Universidad de El Salvador. Facultad de Química y Farmacia.

- Organización Panamericana de la Salud (2011) *Experiencias Exitosas en el Manejo de la Adherencia al Tratamiento Antirretroviral en Latinoamérica* Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud ISBN: 978-92-75-33217-7. Washington D. C. Pag. 57.
- Pavia-Ruz N, Tovar-Larrea P., Muñoz-Hernández R. (2003) *Trastornos Psicológicos en Niños y Adolescentes Infectados Perinatalmente Por el VIH* Enfermedades Infecciosas y Microbiología 23 (4): 126-32.
- Podzamezer D. (2008) *Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad* Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona, España. Panel de expertos de BESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento de las infecciones oportunistas en VIH con la era del TARGA. 26 (6): 356-79.
- Remor E. (2002) *Valoración de la Adhesión al Tratamiento Antirretroviral en Pacientes VIH+* Universidad Autónoma de Madrid, España.
- Sarkar S. (2015) *Mobile SMS Reminders for Increasing Medication Adherence* Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 32 (1): 228-237.
- Tafur-Valderrama E., Ortíz C., Alfaro C.O., García-Jimenez E., Faus M.J. (2008) *Adaptación del Cuestionario de Evaluación de la Adhesión al Tratamiento antirretroviral (CEAT-VIH) para su uso en Perú* Ars Pharm 49 (3): 183-98.
- Villavicencio J., Sandoval W., et al. (2013) *Guía de Tratamiento Antirretroviral y de Infecciones Oportunistas en Guatemala* MSPAS Departamento de Regulación a los Programas de Atención a las Personas. Pág. 9.
- WHO (2013) *Consolidated ARV guidelines. HIV/AIDS. Definition of Key Terms* Enlace: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/intro/keyterms/en/> Acceso: 07 de febrero de 2015.