



UNAP



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**FACTORES ASOCIADOS CON LA ADHERENCIA AL TARGA,
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VIH, ATENDIDOS EN
EL HOSPITAL IQUITOS, JULIO-DICIEMBRE 2019**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
MEDICINA HUMANA VIA RESIDENTADO MÉDICO CON MENCIÓN EN
PEDIATRÍA**

**PRESENTADO POR:
JESÚS MANUÉL SABARBURÚ FACHÍN**

**ASESOR:
M.C. EDWIN VILLACORTA VIGO; Dr.**

IQUITOS, PERÚ

2020



UNAP

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
"Rafael Donayre Rojas"
UNIDAD DE POS GRADO



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN N° 022-DUPG-FMH-UNAP-2020

En la ciudad de Iquitos, en **LA DIRECCION UNIDAD POS GRADOS** de la Facultad de Medicina Humana, a los 12 días del mes de noviembre del 2020 a horas 12:00; se dio inicio a la Ejecución del Proyecto de Investigación Titledo: **'FACTORES ASOCIADOS CON LA ADHERENCIA AL TARGA, EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VIH, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL IQUITOS, JULIO-DICIEMBRE 2019;** con Resolución Decanal N° 500- 2019-FMH-UNAP, del 09 de octubre del 2019, presentado por el Médico Cirujano **JESÚS MANUÉL SABARBURÚ FACHÍN** para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Medicina Humana, vía Residentado Médico, con mención en **Pediatría**, de la Facultad de Medicina Humana "Rafael Donayre Rojas" de la Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, en la modalidad presencial, que otorga la universidad de acuerdo a Ley y Estatuto.

El jurado calificador y dictaminador designado mediante Resolución Decanal N° 354 2019-FMH-UNAP, del 04 de julio del 2019, está integrado por:

Mg.SP. Wilfredo Martín Casapia Morales	Presidente
Mg. Diu Sergio Ruiz Tello	Miembro
Mc. Juan Raúl Seminario Vilca	Miembro

Luego de haber revisado y analizado con atención el Proyecto de Investigación; El Jurado después de las deliberaciones correspondientes, llegó a las siguientes conclusiones:

El Proyecto de Investigación ha sido: Aprobado por Unanimidad con la Calificación: dieciocho (18)

Estando el Médico Cirujano apto para obtener el Título de Segunda Especialidad Profesional en Medicina Humana Vía Residentado Médico con Mención en **Pediatría**.

Siendo las 13:00 horas, se dio por terminado el acto.


.....
Mg. Diu Sergio Ruiz Tello
Miembro


.....
Mg.SP. Wilfredo Martín Casapia Morales
Presidente


.....
Mc. Juan Raúl Seminario Vilca
Miembro


.....
Dr. Edwin Villacorta Vigo
Asesor

PROYECTO DE INVESTIGACION APROBADO EL 12 DE
NOVIEMBRE DE 2020, A LAS 13: 00 HORAS, EN LA DIRECCION DE
UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
HUMANA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA
PERUANA, EN LA CIUDAD DE IQUITOS, PERÚ



Mg.SP. Wilfredo Martín Casapía Morales
PRESIDENTE



Mg. DJU. Sergio Ruiz Tello
MIEMBRO



Mc. Juan Raúl Sentinero Vilca
MIEMBRO



Dr. Edwin Villacorta Vigo
ASESOR

INDICE DE CONTENIDO

	<u>Pág.</u>
Portada.....	01
Acta.....	02
Jurados.....	03
Índice	04
RESUMEN.....	05
Abstract.....	06
I Datos generales.....	07
II Plan de investigación.....	08
1 Antecedentes	08
2 Bases teóricas	11
3 Identificación y Formulación del problema.....	19
4 Justificación de la Investigación.....	20
5 Objetivos.....	21
5.1 General.....	21
5.2 Específicos.....	21
6 Hipótesis.....	22
7 Variables.....	22
8 Indicadores e índices.....	23
9 Metodología.....	25
9.1 Tipo de Investigación.....	25
9.2 Diseño de la Investigación.....	25
9.3 Población y Muestra.....	25
9.4 Procedimientos, Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos....	25
9.5 Procesamiento de la información.....	27
10 Protección de los derechos humanos.....	27
11 Cronograma de Actividades.....	27
12 Presupuesto.....	28
13 Referencias Bibliográficas.....	29
Anexos.....	31

RESUMEN

El VIH ha infectado a millones de personas desde que fue reportado por primera vez en 1981 y actualmente representa el sexto lugar de las 10 principales causas de muerte en todo el mundo; no obstante, se ha convertido en una enfermedad crónica y estable debido a la introducción de los fármacos antirretrovirales al esquema de tratamiento, sin embargo, a pesar de no erradicar la enfermedad pueden disminuir la carga viral hasta niveles séricos indetectables; esto significa que un régimen de tratamiento antirretroviral estricto disminuye la progresión clínica de la enfermedad y previene la resistencia a los medicamentos.

La buena adherencia al tratamiento TARGA en pacientes pediátricos con VIH resulta en la mejora de las manifestaciones clínicas, en la disminución del número de hospitalizaciones por esta causa y en el incremento de la tasa de supervivencia, por el contrario, muchos estudios coinciden en que existe una tasa de adherencia muy baja sobre todo en esta población y que los factores asociados a este evento están relacionadas a las características de los fármacos, al mismo paciente así como a sus apoderados o cuidadores.

La mala adherencia al tratamiento antirretroviral representa un problema de salud pública dado que en los últimos años se sigue observando un descenso en los valores de la adherencia al tratamiento, por lo tanto, el objetivo de este estudio es determinar los factores asociados con la adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), en pacientes pediátricos con VIH/SIDA, que son atendidos en el Hospital Apoyo Iquitos.

Se diseñó un estudio de tipo observacional, prospectivo y analítico. El tipo de muestreo será no probabilístico e incluirá solo pacientes atendidos por consultorio externo; la recolección de los datos serán a través de encuestas, revisión documentaria de las historias clínicas y para la medición de la adherencia al TARGA se tendrá como referencia el método indirecto de cálculo de adherencia según recuento de medicamento sobrante. Los datos recolectados en el estudio serán procesados en el programa estadístico SPSS versión 25.0, los resultados obtenidos serán presentados en tablas de frecuencia simple y porcentajes, y se aplicará la prueba estadística inferencial no paramétrica o de distribución libre Chi-cuadrada.

ABSTRACT

HIV has infected millions of people since it was first reported in 1981 and currently ranks sixth in the top 10 causes of death worldwide; However, it has become a chronic and stable disease due to the introduction of antiretroviral drugs to the treatment scheme. Nevertheless, despite not eradicating the disease, they can decrease the viral load to undetectable serum levels; this means that a strict antiretroviral treatment regimen slows the clinical progression of the disease and prevents drug resistance.

Good adherence to HAART treatment in pediatric patients with HIV results in an improvement in clinical manifestations, a decrease in the number of hospitalizations for this cause, and an increase in the survival rate; on the contrary, many studies agree that there is a very low adherence rate, especially in this population, and that the factors associated with this event are related to the characteristics of the drugs, to the patient himself, as well as to his parents.

Poor adherence to antiretroviral treatment represents a public health problem given that in recent years a decrease in the values of adherence to treatment has continued to be observed; therefore, the objective of this study is to determine the factors associated with adherence to treatment. highly active antiretroviral treatment (HAART), in pediatric patients with HIV / AIDS, who are treated at the Apoyo Iquitos Hospital.

An observational, prospective and analytical study was designed. The type of sampling will be non-probabilistic and will include only patients attended by an outpatient clinic; Data collection will be through surveys, documentary review of medical records and for the measurement of adherence to HAART, the indirect method of calculation of adherence according to the count of excess medication will be used as a reference. The data collected in the study will be processed in the statistical program SPSS version 25.0, the results obtained will be presented in tables of simple frequency and percentages, and the non-parametric inferential statistical test or Chi-square free distribution will be applied.

I.- DATOS GENERALES

1. Título:

FACTORES ASOCIADOS CON LA ADHERENCIA AL TARGA, EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VHI ATENDIDOS EN EL HOSPITAL IQUITOS, JULIO-DICIEMBRE 2019.

2. Área y Línea de Investigación:

Área: Atención de salud del Niño y del Adolescente

Línea: Enfermedades Infecciosas/Transmisibles

3. Autor: MC. Jesús Manuel Sabarburu Fachin

4. Asesor: Dr. Edwin Villacorta Vigo

5. Colaboradores

Institución: Hospital Iquitos “Cesar Garayar García”

Personas: Dr. Edwin Villacorta Vigo

6. Duración Estimada de ejecución: 6 meses

7. Fuente de Financiamiento: Propios del autor

8. Recursos Propios: Materiales de consumo

9. Recursos Externos en Gestión: Ninguno

10. Presupuesto Estimado: 2,858 soles

II.- PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. ANTECEDENTES

Werner ADJ, Lorenzana J, Pocón BAM. (2008), diseñaron un estudio que tenía por objetivo determinar los factores que intervienen en la adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), en pacientes pediátricos con VIH/SIDA; incluyó una muestra de 67 pacientes y encontró los siguientes resultados: el 92.5% presentó buena adherencia al tratamiento, mientras que el 7.5% evidenció una mala adherencia; del total de niños adherentes al régimen TARGA en su mayoría fueron menores de 7 años y ninguno presentó infecciones oportunistas, así mismo no recibieron tratamientos adicionales ni fue necesario la aplicación de terapias antirretrovirales complejas; también se evidenció que la mayoría de niños adherentes estaban bajo el cuidado de padres adoptivos, pertenecían a etnias no indígenas y los ingresos de las familias eran superior a la canasta básica. En relación a los niños no adherentes los cuidadores presentaron dificultades para su administración entre los más resaltantes fueron: se terminaron los medicamentos, cambios de rutina, se encontraban enfermos o lejos de casa. El estudio concluyó que no se demostró asociación significativa entre la adherencia al tratamiento y las características del paciente, cuidador, y del tratamiento⁽¹⁾.

Aguilar CML & López LEJ. (2015). desarrollaron un estudio de tipo transversal descriptivo que tenía por objetivo determinar los factores socio-demográficos que intervinieron en mala adherencia al TAR en pacientes pediátricos infectados por VIH; incluyó una muestra total de 31 pacientes donde encontró los siguientes resultados: en relación a la edad la mayor distribución fue de 64% para las edades comprendidas entre los 13-18 años; el parentesco del cuidador del niño con VIH fue de 63% para la madre seguido del 18% para el padre; las razones que se presentaron con frecuencia en la no adherencia al tratamiento fue de 35% para olvido, seguido del 12% para rechazo del niño a la medicación y en menor medida con un 2% para el cuidador enfermo; el 7% indicó sabor amargo del medicamento, mientras que el 4% indicó que no estaba al momento de tomar la medicación y el mismo valor se observa en el niño estaba ocupado. El estudio concluyó que la mayor prevalencia de la baja adherencia al tratamiento antirretroviral se presentó en la adolescencia y las razones principales son el olvido y el rechazo al medicamento⁽²⁾.

Rosas MA, et al (2015), llevaron a cabo un estudio de tipo transversal descriptivo que tenía por objetivo determinar el grado de adherencia al TARV y los factores que la modifican en pacientes pediátricos infectados por VIH; incluyó una muestra de 39 pacientes y encontró los siguientes resultados: el 53.84% fueron del sexo femenino mientras que el 46.14% se identificó como masculino; en relación a la frecuencia del Graffar la mayor proporción se distribuyó en el nivel III con 56.01% y en menor proporción el nivel V con 2.56%; para el test de Morisky el 53.8% fue poco adherente, el 35.9% fue no adherente y solo el 10.3% fue adherente; para el test simplificado el 48.7% fue adherente seguido del 28.2 y 23.1% para no adherente y poco adherente, respectivamente; según el test de Morisky el 25.7% de los niños no adherentes estuvieron bajo el cuidado de los padres mientras que para el test simplificado fue solo del 10%. El estudio concluyó existe una asociación significativa entre adherencia y evolución clínica, inmunológica y virológica óptima⁽³⁾.

Vreeman RC, et al, (2018), realizaron un estudio de tipo prospectivo que tenía por objetivo caracterizar la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes pediátricos infectados por el VIH en África Oriental; incluyó una cohorte de 3,304 niños infectados con VIH y encontró los siguientes resultados: el 20.2% de los niños se encontraban distribuidos entre las edades de 3 a 5 años e igual resultado se observó para niños de 1 a 3 años; la mayor proporción fue para el sexo masculino con 52% y para el femenino de 48%; en el 55 % se indicó al menos uno de los padres muertos al momento de iniciar la terapia antirretroviral; el 81.7% no manifestó tener tuberculosis al momento de iniciar la terapia; la media de las semanas una vez iniciado la terapia antirretroviral fue del 91 % semanas; la cohorte demostró una alta adherencia al tratamiento con un valor por encima del 90% durante los años de seguimiento. El estudio concluyó que un mayor tiempo en el régimen TARGA así como ser huérfano al inicio del tratamiento se asocian significativamente con una mayor adherencia⁽⁴⁾.

Navia AMR, Lara SLE, Hernández PAH (2009). Navia AMR, Lara SLE, Hernández PAH (2009), diseñaron un estudio de tipo experimental, transversal, descriptivo que tenía por objetivo describir y determinar el grado de adherencia al tratamiento en niños y niñas con VIH/SIDA; trabajó con una muestra de 6 pacientes de los cuales cinco eran niñas y uno era niño obteniéndose los siguientes resultados: la mayoría de las niñas tuvo una adherencia superior al 95% solo una de ellas obtuvo una adherencia del 80%, mientras que en relación al niño obtuvo una adherencia del 100%; en cuanto a la frecuencia de adherencia del total de la muestra: 5 de ellos son adherentes a las recomendaciones farmacológicas y todos los niños se realizaron exámenes de control. El estudio concluyó que los estados emocionales y el rol del cuidador son importantes en la adherencia al tratamiento antirretroviral ⁽⁵⁾.

Steele RG, Grauer D. (2003), llevaron a cabo un estudio que tenía por objetivo determinar la adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por VIH; así mismo, describió y comparó las investigaciones empíricas de la adherencia al tratamiento antirretroviral pediátrico (TAR) y los factores predictivos / correlativos de la adherencia con respecto a la metodología y el resultado. Identificaron trece estudios empíricos de la adherencia de los niños al TAR, realizados entre los años 1981 y 2002. Las investigaciones variaron según la edad del participante, el régimen de tratamiento farmacológico, el método de evaluación de la adherencia y el informe de predictores/correlatos de adherencia. Las conclusiones de la literatura están limitadas por la falta de características de muestra comunes y metodologías de evaluación de adherencia ⁽⁶⁾.

Trejos AM, Reyes L, Bahamon MJ, Alarcón Y, Gavina G (2015), diseñaron un estudio de tipo cuasi-experimental de series temporales que tenía por objetivo determinar los efectos en la adherencia al tratamiento y ajuste psicológico tras la divulgación del diagnóstico de VIH / SIDA con el modelo clínico “DIRÉ” en menores de 17 años; trabajó con una muestra de 31 pacientes encontrándose los siguientes resultados: la distribución para la edad fue igual para tres grupos de edad, menores de 8 años, de 9 a 10 años y de 11 a 12 años con un 25.8%; el 58.1% fueron del sexo femenino y el 41.9% del sexo masculino; el 48.4% de los niños tenían familiares indicaron que sus familiares tenían conocimiento de su estado actual; el 48.4% tenían una familia extensa, seguida del 41.1% a cargo de alguno de los padres, mientras que, el 6.5% tenía familia adoptiva; en relación al motivo del vínculo diferente al

padre o la madre el 32.35 indicó muerte de ambos padres seguido del 19.4% para muerte de la madre. El estudio concluye que el modelo clínico demostró eficacia para normalizar el ajuste psicológico y mantener el cumplimiento del tratamiento antirretroviral ⁽⁷⁾.

llevaron a cabo un estudio de tipo prospectivo, transversal, cuantitativo que tenía por objetivo evaluar la relación existente entre los factores psicosociales y la adherencia al tratamiento antirretroviral de los niños con infección por VIH; incluyó una muestra de 79 pacientes y obtuvo los siguientes resultados: la media de la edad fue de 10 años; el 51% estuvo representado por el sexo femenino y el 49% por el sexo masculino; el 33% tenía una familia extensa, seguida del 25% representada por una familia reducida; en el 41% al menos uno de los padres fallecieron y el 19% indicó que ambos padres fallecieron; el 71% desconocía su diagnóstico de VIH; el 100% de la muestra acudía a la escuela; en relación al inventario de sucesos de vida se observó mayor distribución para enfermedad seria que requiere hospitalización de los padres con un 17.7%, seguido de aumento de conflicto entre los padres con un 15.2%, de igual forma se observa el mismo resultado para aumento significativo de la ausencia del padre del hogar y un tercer adulto o niño se mudó a la familia; así mismo este estudio demuestra que el 40% de los niños evidencian puntuaciones indicativas de depresión y un elevado número de eventos estresantes de vida. El estudio concluye con la necesidad de evaluar y brindar apoyo al entorno familiar para optimizar la adherencia de los niños infectados por VIH ⁽⁸⁾.

Cruz DVM, Maradiaga DE, Castro DN, Valenzuela DR (2013), llevaron a cabo un estudio que tenía por objetivo determinar los factores que favorecen la no adherencia a los antirretrovirales en pacientes de 10 a 24 años; encontraron una prevalencia global del 59% de la no adherencia a al TARGA en el CAI del Hospital Escuela. Los adolescentes tempranos son los pacientes que presentan más problemas en las variables estudiadas de adherencia a al TARGA (olvido, horario, número de medicamentos). El vivir solo con un padre o con otros familiares se encontró en un porcentaje muy alto. El uso de drogas entre los pacientes de nuestro estudio no fue referido como una variable que afecte la adherencia al TARGA. El recurso económico es una limitante de importancia para la adherencia a al TARGA ⁽⁹⁾.

Balbaryski J, Simonte K, Urteneche I, Candi M, Gaddi E, Barboni G. (2013), desarrollaron un estudio de tipo prospectivo que tenía por objetivo evaluar la relación entre adherencia al tratamiento antirretroviral y subpoblaciones linfocitarias en la que incluyó una muestra de 28 niños encontrándose los siguientes resultados posterior a los 9 meses de seguimiento: un grupo conformado por 18 niños mostró una alta adherencia al tratamiento mayor al 95% además presentaron un incremento en el conteo de células CD4+ CD45RA+ CD62L+ y una disminución en las células de memoria central; no obstante, el grupo de niños que evidenciaron baja adherencia no se demostró diferencias entre los grupos de poblaciones celulares. El estudio concluyó una óptima adherencia al tratamiento antirretroviral disminuye significativamente la replicación viral y se asocia con buena respuesta inmune del organismo⁽¹⁰⁾.

2. BASE TEÓRICA

INTRODUCCIÓN

En 1981, en Estados Unidos, el *US Center for Disease Control And Prevención (CDC)* identificó la enfermedad denominada SIDA por primera vez. El VIH o virus de inmunodeficiencia humana tiene la capacidad de infectar a las células que componen el sistema inmunitario produciendo en estas una alteración en sus funciones o anulando las mismas lo que conlleva a un deterioro progresivo del individuo ⁽¹¹⁾.

El VIH pertenece a la familia de los Retroviridae y al género Lentivirus. Los Lentivirus producen infecciones persistentes ocasionando la incapacidad de respuesta del sistema inmune de poder erradicar o prevenir la diseminación del virus en el organismo el cual establece un problema importante para tratar estas infecciones ⁽¹¹⁾.

Se conocen 2 tipos de virus de inmunodeficiencia humana que se asocian al SIDA: VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 tiene una distribución global mientras que el VIH-2 presenta una distribución más endémica en el sur del Sahara, África occidental y de forma ocasional pueden presentarse casos aislados en otras partes del mundo ⁽¹¹⁾.

Los fármacos antirretrovirales (ARV) fueron desarrollados gracias a estudios de la estructura y el ciclo de replicación del virus que hicieron posible identificar puntos de inflexión vulnerables del mismo. La adherencia al tratamiento es uno de los pilares fundamentales para el éxito y eficacia de los ARV; un régimen terapéutico prescrito llevado de manera rigurosa representa un factor crucial en la respuesta al tratamiento (TARGA) para el individuo ⁽¹²⁾. El objetivo de la terapia antirretroviral es disminuir los niveles séricos de carga viral o en su defecto mantenerla indetectable de esta forma se consigue retrasar la progresión clínica de la enfermedad ⁽¹⁴⁾ y prevenir la resistencia a los medicamentos ^(12, 14).

Se presentan dos tipos de adherencia: la adherencia óptima o buena y la adherencia baja o mala. La primera se consigue con el cumplimiento exhaustivo de las pautas necesarias para el TARGA es decir un cumplimiento del 95% de las dosis indicadas mensualmente que ayudan a controlar la replicación viral ⁽¹⁵⁾; mientras que la baja adherencia hace referencia a un desorden en el horario y modo establecido del terapéutica antirretroviral no lográndose un efecto óptimo y generando resistencia a los medicamentos ^(3,15).

ESTRUCTURA VIRAL

La partícula viral madura tiene una forma esférica y un diámetro de 100nm, la cápside externa está cubierta por una bicapa lipídica externa con prolongaciones constituidas por dos glicoproteínas, la *gp120* y la proteína de transmembrana *gp41*, que se encuentran unidas mediante enlace no covalente. La envoltura viral puede admitir otras proteínas celulares además de tener origen en la membrana celular del huésped. El “core” es una proteína estructural densa que se ubica en el interior de la cápside y que externamente está conformada por la proteína *p24*, así mismo conforma la núcleo-cápside con funciones regulatorias al englobar 2 copias del genoma ARN de cadena simple y múltiples moléculas de la enzima viral transcriptasa inversa (TI) ⁽²¹⁾.

ORGANIZACIÓN DEL GENOMA

El VIH-1 está conformado por una sola cadena de ARN con polaridad positiva. Los viriones presentan 2 hebras genómicas completas, además, cada una de ellas tiene 9 genes que codifican diferentes productos proteicos. La transcriptasa inversa media la transcripción del ARN a ADN para la conformación del “molde genético” indispensable para que el virus logre replicarse y multiplicarse ⁽²¹⁾.

El VIH-1 se caracteriza por presentar un elevado número de genes y proteínas cuyas funciones son de regulación y condicionan a que el virus y la célula lleven a cabo interacciones complejas cuyo resultado final son observados en la patogénesis de la enfermedad ⁽²¹⁾.

Los genes del VIH-1 se dividen en dos categorías: estructurales y accesorios, no obstante las regiones codificantes del genoma están bordeadas por extremos repetidos largos (Long terminal repeat), que envían señales para la iniciación o terminación de la transcripción ⁽²¹⁾.

GENES ESTRUCTURALES:

Los tres genes estructurales son homólogos a los encontrados en todos los retrovirus.

Gag: hay cuatro polipéptidos diferentes que conforman el *core* de la partícula del VIH-1 que resultan de la traducción del gen *gag* las cuales son: *p17* (matriz, MA) *p24* (cápside, CA), *p7* (nucleocapside, NC) y *p6* ⁽²¹⁾.

Pol: la proteasa (PR), la transcriptasa inversa (TI) y la integrasa (IN) resultan de una gran poliproteína que es un precursor codificado a partir de este gen. El procesamiento de las partículas virales es llevado a cabo por la proteasa; la transcriptasa inversa interviene en la retro-transcripción del material genómico; mientras que la integración de los genes del virus a los genes de la célula huésped es llevado a cabo por la integrasa ⁽²¹⁾.

Env: la *gp120* y *gp41* son glicoproteínas codificadas por este gen y se encuentran en estrecha relación con la envoltura del VIH-1. Al dar inicio a la transcripción del gen *env* se sintetiza la glicoproteína llamada *gp160* que es procesada por las proteasas celulares y que tiene como producto a la *gp120* y *gp41* que son las proteínas de envoltura con un papel importante en la unión del virus a los receptores, correceptores y los procesos de infección de la célula. ⁽²¹⁾

Genes accesorios:

Los genes no estructurales del VIH-1 tales como *tat*, *rev*, *vpr* y *nef* regulan el ciclo de replicación del VIH-1, no obstante, *nef* y *vif* están asociados con la infectividad del virus mientras que *vpu* está vinculado con la maduración del mismo ⁽²¹⁾.

El transactivador (*tat*) al ser un gen temprano y mediante la expresión de todos los genes del virus incrementa su propia síntesis y la de las proteínas acelerando de esta forma la replicación del virus; mientras que el *rev* es un gen tardío y regulador de la expresión de las proteínas virales ⁽²¹⁾.

En la replicación del VIH-1 interviene el gen *rev* transportando múltiples secuencias de ARNm mientras que el gen *nef* actúa como regulador sin embargo no es indispensable para la replicación viral; no obstante, durante el comienzo de la infección puede ser expresada en forma abundante como la proteína p57, así mismo actúa como un factor de virulencia e incrementa la infectividad ⁽²¹⁾.

CICLO REPLICATIVO DEL VIRUS

Adsorción y entrada:

La glicoproteína de envoltura gp120 y las moléculas de CD4 que se encuentran distribuidas ampliamente en la superficie celular de los linfocitos T CD4+ tanto inmaduros como helper intervienen en la adsorción del virus de inmunodeficiencia humana a las células diana. Se encuentran en menor proporción en monocitos, macrófagos y células dendríticas presentadoras de antígeno. Cuando se da comienzo a la adsorción seguidamente se produce el proceso de fusión del virus hacia la célula diana a través de las proteínas de membrana en las que participa la glicoproteína gp41 y los correceptores CXCR4 y/o CCR5. Las poblaciones de macrófagos expresan sobre su superficie los receptores CCR5 mientras que la de linfocitos expresan los receptores CXCR4 o ambos, por lo tanto las variantes virales se suelen clasificar por su afinidad a cualquiera de estas células en linfotrópicas y macrofagotrópicas. Al unirse a los correceptores se producen cambios conformacionales que dan inicio a la interacción de la gp41 sobre la superficie celular, seguidamente de la fusión de membranas y posteriormente el ingreso del core viral a la célula ⁽²¹⁾.

Las células foliculares dendríticas evidencian mecanismos de ingreso independiente de los CD4 y correceptores. El receptor ligando de moléculas de adhesión linfocitarias o DC-SIGN interactúa con el virus de inmunodeficiencia humana por medio de endosomas teniendo vital importancia en la diseminación del virus a través de los órganos linfoides ⁽²¹⁾.

Síntesis de ADN:

Una vez el core viral se encuentra en el interior de la célula, el ARN de cadena simple es transformado a ADN de doble cadena por medio de un proceso denominado retrotranscripción que es mediado directamente por la transcriptasa inversa. El ADN como producto de este proceso es llevado hacia el núcleo en un estado llamado Provirus ⁽²¹⁾.

Integración:

El ADN proviral se une covalentemente al ADN celular formando el complejo de integración en la que intervienen componentes del core viral y la integrasa del VIH-1. El proceso de integración ocurre en lugares aleatorios del ADN celular y participa en reacciones biológicas indispensables de los retrovirus como por ejemplo en la infección persistente en el hospedador ⁽²¹⁾.

Transcripción:

Para que se lleve a cabo el proceso de transcripción es necesario la intervención de mecanismos complejos en la que participen factores virales y celulares. La unión entre los

factores de transcripción al LTR proporciona señales de activación y proliferación de la célula y conllevan a dar inicio a la transcripción viral. Las proteínas virales *Tat* y *Rev* regulan de manera positiva la expresión de los genes virales y de replicación ⁽²¹⁾.

Procesamiento y transporte de ARN:

El ARN viral es poliadenilado de la misma forma que los transcriptos celulares. El ARN viral pasa por procesos de corte y empalme (splicing), lo que genera moléculas de ARN subgenómicas, pero el ARN genómico también puede ser transportado al citoplasma. El esquema de transcripción, procesamiento y transporte del ARN viral lleva a una expresión por fases de los distintos elementos estructurales y regulatorios del VIH-1 ⁽²¹⁾.

Síntesis proteica:

La síntesis proteica se lleva a cabo en los poli ribosomas libres ubicados en el citoplasma o asociado a la membrana del RER y esto va depender de la naturaleza de las proteínas virales dado que algunas pueden ser sintetizadas como poli proteínas que son clivadas por la proteasa del VIH-1 o proteasas celulares para que entren en funcionamiento.

Así mismo tanto las proteínas de la célula huésped como del VIH-1 pueden sufrir cambios postraduccionales ⁽²¹⁾.

Ensamblaje y brotación:

El precursor de Gag interactúa con la membrana celular, con el genoma viral (a través de secuencias específicas) y con otras moléculas precursoras *Gag* y *Gag-Pol*. De esta forma, se ensamblan las partículas virales que luego brotan de la célula infectada, rodeadas por la membrana celular que posee las glicoproteínas codificadas por *env*. El virión que brota de la célula es inmaduro y no infeccioso, y requiere clivajes mediados por la PR para formar una partícula viral madura e infecciosa. ⁽²¹⁾

ANTIRRETROVIRALES DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA) EN PEDIATRÍA

El tratamiento antirretroviral de gran actividad o también llamado TARGA es múltiple e involucra una combinación de fármacos de gran potencia; incluyen por lo menos tres fármacos pertenecientes a dos o tres familias básicas distintas para combatir al virus de inmunodeficiencia humana: los Inhibidores de Proteasa (IP), los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN) y No Análogos de Nucleósidos (ITINN). El descenso del número de ingresos hospitalarios de niños se ha visto beneficiado por la introducción del TARGA a los mismos e incluso se ha evidenciado una mejora en las manifestaciones clínicas de órganos específicos de la enfermedad así mismo se ha logrado una reducción en la progresión clínica a SIDA el cual se ve reflejado en la tasa de supervivencia en niño infectados con el VIH. Muchos de los niños que reciben tratamiento antirretroviral no presentan síntomas además de un aumento del número de linfocitos CD4 de forma progresiva años posteriores al inicio del tratamiento logrando poder llevar una vida con normalidad ⁽³⁾.

La terapia antirretroviral no logran eliminar la infección del organismo, por lo que se desarrolla una infección crónica en la que es necesario una terapia antirretroviral para siempre una vez que se haya iniciado con el tratamiento y cuyas metas primarias en pediatría incluyen (8):

1. Reducir la morbilidad y mortalidad relacionada a la infección por el VIH.
2. Restaurar y preservar la función inmunológica.
3. Maximizar y mantener una supresión de la replicación viral.
4. Minimizar los efectos adversos de las drogas antirretrovirales.
5. Mantener un crecimiento psicológico y un desarrollo neurocognitivo normal.
6. Mejorar la calidad de vida.

Estudios demuestran que del total de niños que no reciben tratamiento antirretroviral el 15 a 20% mueren antes de cumplir los 4 años siendo la media 11 meses sin embargo un porcentaje de los pequeños logran vivir posterior a los 5 años de edad (21).

La terapia antirretroviral está indicado en la mayoría de los niños infectados con VIH y según logren cumplir los criterios tanto clínicos como virológicos e inmunológicos se puede dar inicio a la terapia antirretroviral. Expertos recomiendan la administración de ART a todo menor de doce meses infectado con el VIH o en su defecto en quienes se ha evidenciado más de 100 000 copias de ARN sin importar la edad (21).

La terapia antirretroviral combinada ha demostrado ser mucho más eficaz que la monoterapia para lograr los objetivos deseados, incluso muchos estudios han evidenciado que con el uso de tres ARV, en la que se incluye por lo menos un Inhibidor de Proteasa o un Inhibidor No Nucleósido de la Transcriptasa Inversa, se logra la supresión del virus, lo que sugiere una terapia triple si fuera posible para obtener resultados satisfactorios con la terapia antirretroviral. El objetivo esperado es suprimir el virus de manera que resulte indetectable. Si durante el periodo de administración de los ARV hay efectos adversos, intolerancia a los fármacos o signos de progresión clínica, virológica e inmunológica de la enfermedad se recomienda un régimen mayor y/o un cambio en los ARV (20).

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

La adherencia al tratamiento no tiene una definición universal pero se busca un compromiso de manera voluntaria y participativa del paciente con su tratamiento.

En 2004, la OMS desarrolló un estudio de adherencia a los tratamientos a largo plazo en donde complementa las definiciones de Haynes y Rand sobre adherencia y en la que recalca el grado del compromiso del paciente para la toma de sus medicamentos, con cambios en su régimen alimentario y modo de vida, en la que se compromete con un prestador de servicios de salud. Es una definición teórica basada únicamente en la toma de medicamentos (18).

En enero del 2010, el Grupo de Estudio del SIDA, en base a la terapia antirretroviral para adultos definió la adherencia como: “como la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo a fin de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral” (15).

Un control estricto del TARGA brinda muchos beneficios para el paciente tales como suprimir la replicación del virus, evita las infecciones oportunistas, reduce la mortalidad y

proporciona una mejor calidad de vida tanto en niños como adultos infectados con el VIH; la adherencia juega un papel importante para medir el impacto de la terapia y el pronóstico del paciente, una falla en el mismo puede generar resistencia a los ARV o un fallo virológico (21).

Existen dos formas de medir la adherencia, los métodos directos y los métodos indirectos:

Dentro de los métodos directos tenemos las mediciones de las concentraciones séricas o en fluidos corporales de los ARV o sus metabolitos y la observación directa de la toma de medicamentos (Directly observed therapy, DOT), resultando en muchos casos caros y trabajosos (20).

Los métodos indirectos no miden la presencia de la droga en el paciente e incluyen: reporte propio o autoreporte; reporte del cuidador; asesoría clínica; registro de rellenado de farmacia; conteo de píldoras; dispositivos de conteo electrónico (Medication Event Monitoring Systems, MEMS); pruebas de resistencia e impacto terapéutico como: carga viral y conteo de linfocitos CD4 (20).

La progresión clínica de la enfermedad hacia SIDA es más susceptible en niños particularmente durante el primer año de vida. Los marcadores clínicos utilizados como predictores son las concentraciones de CD4+, la edad y en menor medida la carga viral. Según estudios realizados en niños infectados con VIH el 20 a 40% tiene un riesgo elevado de una progresión rápida hacia SIDA o fallecer durante los primeros años de vida (20).

Los objetivos esperados tanto en adultos como en niños son los mismos pero la terapia antirretroviral en niños se ve limitada por las pocas opciones del tratamiento debido a la falta de presentaciones pediátricas y ensayos clínicos que proporcionen datos farmacocinéticos y farmacodinámicos de ciertos medicamentos, lo cual evidencia un gran reto para los niños y las familias debido al tratamiento posológico complejo que reciben (elevado número de tomas, volúmenes grandes de formas líquidas, necesidad de dispositivos dosificadores especiales, etc.) y las características organolépticas son desagradables. También hay que tener en cuenta los requerimientos dietéticos en ocasiones complicados, la problemática psicosocial particular, y la dependencia en los lactantes y niños pequeños de un cuidador, además los pacientes pediátricos presentan problemas de deglución y a menudo no existen presentaciones líquidas o no tienen sabor agradable, por tanto, es necesario proporcionar información en cuanto a la posibilidad de manipulación de la forma farmacéutica (19).

La problemática del tratamiento antirretroviral es el riesgo de sufrir eventos relacionados con su uso como las interacciones medicamentosas o efectos adversos, además, influyen de manera negativa en la adherencia al tratamiento alterando las frecuencias de administración, omitiendo la toma de medicamentos o modificando las dosis prescritas (20).

Los estudios han demostrado una asociación significativa entre una mala respuesta del cumplimiento al tratamiento y la adherencia al mismo como causante del fracaso virológico en el niño (20).

Método indirecto de cálculo de adherencia según recuento de medicamento sobrante

Este método indirecto consiste en calcular la adherencia según la fórmula siguiente:

$$\% \text{ Adherencia} = \frac{\text{N}^\circ \text{ Unidades dispensadas} - \text{N}^\circ \text{ Unidades devueltas}}{\text{N}^\circ \text{ Unidades prescritas}} \times 100$$

Resulta económico, mide de manera cuantitativa, objetiva y es fácil de aplicar; sin embargo presenta algunas limitaciones si el paciente o cuidador no colabora en brindar la información verdadera de los medicamentos sobrantes en el frasco por lo que resulta ser una medida manipulable ^(1,20).

Factores que interfieren en la adherencia de los antirretrovirales

Se cree que existen algunos factores pueden interferir de alguna manera en la adherencia para que el tratamiento del TARGA, como los siguientes:

Relacionado a los Medicamentos:

Complejidad del Régimen: la terapia antiretroviral es un gran reto para todos los involucrados: niños, familias y personal médico. Se presentan dificultades como la toma del medicamento dos o más veces al día, falta de presentaciones pediátricas o se disponen solo de comprimidos o capsulas las cuales se vuelven dificultosas para administrar a niños pequeños, así mismo, carecen en muchas ocasiones de sabor agradable o necesitan ser preparados en grandes volúmenes ^(6, 1, 20). Se agrega, que algunos antirretrovirales deben administrarse con alimentos tal es el caso del Saquinavir, Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir (Kaletra) y Nelfinavir: o bien en el caso del Indinavir debe de administrarse 1 hora antes o bien 2 horas después de las comidas. En el caso de Lamivudina, Zidovudina, Estavudina son fármacos que pueden administrarse con o sin alimentos. ^(6, 14, 20) Regímenes menos complejos has sido asociado con altos niveles de adherencia. ^(1, 20)

Tratamientos adicionales: se presentan en aquellos pacientes que paralelamente desarrollan enfermedades oportunistas; en muchas ocasiones los cuidadores optan por los medicamentos para combatir estas enfermedades en lugar de los antirretrovirales, pausando la terapia por un tiempo lo que genera una mala adherencia al tratamiento. Se recomienda no suprimir la terapia antirretroviral en ningún momento, sin embargo muchos de ellos lo hacen como medida para no administrar muchas medicinas a los pacientes interfiriendo en la adherencia del mismo ^(1,20).

Relacionado con el paciente:

Edad: los más afectados resultan ser los niños debido a la falta de presentaciones pediátricas de algunos medicamentos, no obstante, los comprimidos o capsulas suelen ser dificultosas de ingerir para niños pequeños o en su defecto necesitan de grandes volúmenes para poder ser administradas. También es posible observar que los cuidadores dan la responsabilidad a los niños más grandes de tomar sus medicinas sin que lleguen antes a la edad en que ellos mismos puedan asumir esa responsabilidad y esto resulta en una toma inadecuada de medicamentos o simplemente no las toman ^(10, 4).

Efectos Adversos: pueden presentarse náuseas y diarreas. Nelfinavir presenta en menor medida dolor abdominal alteraciones lipídicas, y lipodistrofia; con el uso de Lamivudina se puede observar cefalea, náuseas, vómitos, diarreas y fatiga ^(1,4). Todo ello conlleva al paciente pediátrico a desistir de la toma de las medicinas dado que se sienten mejor al no observar los efectos adversos de los ARV ^(5, 6, 14, 20).

Enfermedades oportunistas: el tratamiento para estas enfermedades va en paralelo con el tratamiento antirretroviral, y el paciente al observar que el número de fármacos que va tomar en día es mucho mayor al que normalmente tomaba desiste de tomar uno de ellos y por lo general pone en pausa el régimen TARGA, sin mencionar los efectos adversos a los que no quiere estar expuesto el paciente ⁽²⁰⁾.

Relacionado con los cuidadores

Parentesco y edad del cuidador: un porcentaje importante de niños van a presentar problemas en la adherencia del tratamiento debido a factores relacionado a los cuidadores (padres biológicos o apoderados, desintegración familiar). Los menores de padres jóvenes o aquellos en los que los padres biológicos fallecieron y están bajo cuidado de familiares podrían presentar problemas de discriminación. Todo ello es importante tener en cuenta para evaluar la adherencia al tratamiento antirretroviral para los infantes y los niños pequeños ⁽¹⁾.

El gran reto de esta enfermedad así como las comorbilidades en estos niños es compartido y confrontado con los padres biológicos, sin embargo, hay estudios realizados en cuidadores de niños con VIH que demuestran una mayor adherencia al tratamiento antirretroviral en niños de padres adoptivos en comparación con los de padres biológicos o sus familiares directos. Otra de las dificultades que atraviesan es el temor de revelar el diagnóstico de VIH a otros familiares o los vinculados al entorno del menor lo que podría conllevar a la renuncia del cuidador, al cambio de las etiquetas o escondiendo las medicinas de otros familiares, disminuyendo el apoyo social y omitiendo las dosis prescritas en presencia de familiares en casa o en la misma escuela ^(1,13, 20).

Por lo expuesto anteriormente la edad resulta un factor crucial en la adherencia al tratamiento antirretroviral dado a las grandes diferencias que presenta una persona joven en comparación con una persona de edad avanzada y del cual tengan que depender los niños con VIH, dado que en muchos casos los padres de estos niños o están enfermos o fallecieron y están a cargo de familiares o apoderados constituyendo un problema para adherencia al tratamiento ^(1,13).

Nivel académico: resulta importante un asesoramiento sobre las pautas de la terapia antirretroviral antes del inicio del tratamiento o cuando este se cambie y lo debe de hacer el médico en cada consulta realizada. Un estudio cuantitativo demostró la asociación entre la adherencia óptima y el conocimiento de la enfermedad, su tratamiento y comprensión por lo que se infiere que a mayor grado académico que presenten los cuidadores, mayor será la adherencia a la terapia antirretroviral ^(13,14).

Procedencia: las minorías étnicas y raciales que viven en la pobreza y que cuentan con recursos limitados suelen ser los más vulnerables a adquirir la infección por VIH, así mismo, se ven afectados los niños procedentes de zonas marginales, aquellos que sufren discriminación racial y estrés continuo; todo lo mencionado contribuye a una mala adherencia al tratamiento ⁽¹³⁾.

Por otro lado no están considerados dentro de los factores potenciales el género, el tiempo comprendido entre el diagnóstico y la duración del tratamiento y el estadio clínico debido a la falta de asociación significativa con la adherencia. ⁽⁶⁾

3. IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA

El SIDA o síndrome de inmunodeficiencia adquirida es considerada una enfermedad de transmisión sexual causada por el virus de inmunodeficiencia humana o VIH. En 1981, Estados Unidos reportó el primer caso a nivel global y posteriormente pasó a ser catalogado como pandemia causando un gran impacto en la comunidad científica debido a la diseminación exorbitante y catastrófica hacia otras regiones y países, con variaciones en la prevalencia ⁽¹⁶⁾.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el VIH/SIDA representa el sexto lugar de las 10 principales causas de mortandad a nivel global ⁽¹⁷⁾.

En 2010, la ONUSIDA, reportó que aproximadamente 33.3 millones de personas vivían con el VIH; mientras que para el año 2011 subió a 33.9 millones, no obstante, para los años 2012, 2013, 2014 y 2015 dichas cifras se han ido incrementado ligeramente con el paso de los años siendo estas 34.5, 35.2, 35.9 y 36.7 millones, respectivamente. Para el año 2015 en número de niños infectados con VIH eran aproximadamente 2.1 millones. Durante esos años es evidente observar un crecimiento aproximadamente de 3 millones de personas que viven con el virus ⁽¹⁸⁾.

Durante estos 5 años se ha mantenido de forma constante los casos de infección por VIH observándose un pequeño descenso en los últimos años. En 2010, la ONUSIDA informó 2.2 millones de nuevas infecciones por VIH, cifra similar a la reportada en el año 2015 con 2.1 millones de personas, mientras que para el año 2016 fueron repostados 1.8 millones de nuevas infecciones por VIH de los cuales 160 00 fueron niños; ese mismo años se reportó 120 000 muertes de niños por VIH/sida ⁽¹⁸⁾.

Años posteriores las cifras de muerte por SIDA han ido disminuyendo progresivamente, pasó de reportarse 1.5 millones de fallecidos en el año 2010 a 1 millón para el año 2016 a nivel global ⁽¹⁸⁾

Cada año millones de personas tienen acceso al tratamiento antirretroviral. El año pasado (2017) 20.9 millones de personas toman el tratamiento antirretroviral. Comparando hace 5 años atrás que solo recibían tratamiento 7,5 millones de personas. ⁽¹⁸⁾

Un estudio llevado a cabo en el 2016 informó que África oriental y meridional son las regiones que reportaron más casos de infección por VIH así mismo fueron las regiones que más decesos tuvieron a causa del mismo sin embargo fueron las regiones que tuvieron más acceso a la terapia antirretroviral ⁽¹⁸⁾.

América Latina y el Caribe para el año 2016 repostaron 1.8 millones de personas que viven con el VIH y un total de 97 000 muertes a casusa del mismo ⁽¹⁸⁾.

En marzo del 2017, el Ministerio de Salud del Perú reportó un total de 68 201 personas que viven con el VIH/SIDA y que lo adquirieron por vía sexual, de los cuales el 70% se encontraban distribuidas en las regiones de Lima y Callao seguida por Loreto y La Libertad. Del total 809 eran casos pediátricos ⁽²⁰⁾.

El Ministerio de Salud del Perú brinda de forma gratuita desde hace 13 años tratamiento antirretroviral de gran actividad o TARGA, aunque no es posible observar una alta adherencia al tratamiento por parte de los pacientes este ha logrado disminuir la tasa de morbimortalidad convirtiéndose en una enfermedad crónica y tratable. Un régimen estricto del TARGA es fundamental para cambiar el curso clínico de la enfermedad e incrementar la supervivencia del paciente ⁽¹⁹⁾.

Un estudio realizado en Perú en pacientes que recibieron TARGA por más de 4 años, evaluó la adherencia al mismo y encontró que Lima fue la región con la mayor tasa de abandono y la menor adherencia al tratamiento antirretroviral en comparación con las provincias. El Hospital Nacional Cayetano Heredia diseñó un estudio en la que incluyó 912 pacientes con diagnóstico de SIDA que fueron atendidos entre los años 2006-2010 con tratamiento TARGA encontrándose que el 14.55% abandonó el tratamiento después de 7 meses de iniciado el mismo ⁽¹⁹⁾.

Actualmente los estudios realizados en el Hospital Apoyo Iquitos relacionados al grado de adherencia al TARGA y los factores modificantes en pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de VIH son pocos; además, son hospitalizados por complicaciones de la enfermedad debido a la baja adherencia al tratamiento cuyos factores desencadenantes se buscará en este estudio.

La mala adherencia al tratamiento antirretroviral representa un problema de salud pública dado que en los últimos años se sigue observando un descenso en los valores de la adherencia al tratamiento, no obstante, se desconoce la progresión que ha sufrido la adherencia al TARGA en los últimos años. Resulta indispensable lograr los objetivos en pacientes con VIH que reciben TARGA para garantizar la efectividad de los fármacos; de lo contrario, habrá un aumento de ingresos hospitalarios y un fracaso terapéutico, generando resistencia a estos medicamentos ⁽¹⁹⁾.

Formulación del problema:

¿Cuáles son Factores asociados con la adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), en pacientes pediátricos con VIH/SIDA, que son atendidos en el Hospital Iquitos, julio a diciembre 2019?

4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACION

La adherencia al tratamiento antirretroviral ha demostrado ser eficaz para disminuir la replicación viral así como las complicaciones del VIH. Si el paciente omite una de las dosis prescritas en su régimen TARGA le brinda la facilidad al virus para que este pueda replicarse de forma veloz por lo que aumenta la carga viral haciendo susceptible al paciente a adquirir infecciones oportunistas vinculadas al VIH e incluso puede llevarlo a la muerte ⁽⁵⁾.

La prioridad del tratamiento TARGA es motivar a los pacientes para que estos logren la adherencia y el cumplimiento de la terapia indicada, puesto que esto hace la diferencia entre la vida y la muerte de los pacientes infectados con el virus.

Los factores involucrados en el control de la replicación del virus son múltiples, sin embargo basta solo la mala adherencia para producirse un fracaso terapéutico ocasionando una

deficiente respuesta del organismo al virus, peor reconstitución inmune y mayor riesgo de muerte ⁽⁶⁾.

Debido a las razones expuestas, es de vital importancia la participación de los pacientes y sus cuidadores durante todo el proceso, involucrándose en conocer los riesgos que trae consigo esta enfermedad y de esta forma ser partícipe en los objetivos esperados del TARGA. Es fundamental una participación activa, voluntaria y que el paciente se halle capaz de cumplir con el tratamiento y tener conocimiento de la importancia de una toma continua y adecuada de la medicación.

A nivel mundial las investigaciones relacionadas a la adherencia del tratamiento antirretroviral han tenido gran impacto debido a que constituye un factor importante para el éxito del mismo, no obstante, el Perú y particularmente la región Loreto presenta una población significativa de pacientes que viven con el VIH y estudios vinculados a la adherencia al tratamiento antirretroviral TARGA en pacientes pediátricos son pocos, por lo que el desarrollo de esta investigación fortalecerá y pondrá en manifiesto de forma objetiva las dificultades y fallas en la adherencia la régimen TARGA en niños con infección por el VIH/SIDA y de esta forma entender los factores que conllevan a la misma.

El desarrollo de este estudio aportará una herramienta de discusión que puede ser aplicada por el personal médico asistencial en pacientes pediátricos infectados con el VIH interesados en mejorar el tratamiento antirretroviral para de esta forma disminuir la morbimortalidad relacionadas con las complicaciones del VIH. Además, los resultados obtenidos en cuanto a la medición de este fenómeno permiten conocer la posibilidad de identificación y cumplimiento de tratamiento, así como posible éxito terapéutico del paciente.

5. OBJETIVOS

5.1.General

Determinar los Factores asociados con la adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), en pacientes pediátricos con VIH/SIDA, que son atendidos en el Hospital Apoyo Iquitos.

5.2.Específicos

1. Caracterizar a la población pediátrica con VIH/SIDA atendidos en el hospital Iquitos, julio a diciembre 2109.
2. Identificar los factores más frecuentes de no adherencia al TARGA en pacientes pediátricos atendidos en el hospital Iquitos, julio a diciembre 2109.
3. Conocer el porcentaje de adherencia a TARGA en pacientes pediátricos con VIH/SIDA, atendidos en el hospital Iquitos, julio a diciembre 2109.
4. Determinar si existe asociación entre la adherencia al TARGA Y:

✓ Características del paciente: Edad, Sexo, Infecciones oportunistas.

- ✓ Características del cuidador: Vínculo, Edad, grado de instrucción, Procedencia.
- ✓ Características del tratamiento: La presencia de tratamientos adicionales; presencia de un régimen complicado de TARGA, sabor del medicamento.

6. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS 1

H₁: Existe relación significativa entre adherencia al TARGA y Características del paciente: Edad, Sexo, Infecciones oportunistas.

H₀: No existe relación significativa entre adherencia al TARGA y Características del paciente: Edad, Sexo, Infecciones oportunistas.

HIPÓTESIS 2

H₁: Existe relación significativa entre adherencia al TARGA y Características del cuidador: Vínculo, Edad, grado de instrucción, Procedencia.

H₀: No existe relación significativa entre adherencia al TARGA y Características del cuidador: Vínculo, Edad, grado de instrucción, Procedencia.

HIPÓTESIS 3

H₁: Existe relación significativa entre adherencia al TARGA y Características del tratamiento: La presencia de tratamientos adicionales; presencia de un régimen complicado de TARGA, sabor del medicamento.

H₀: No existe relación significativa entre adherencia al TARGA y Características del tratamiento: La presencia de tratamientos adicionales; presencia de un régimen complicado de TARGA, sabor del medicamento.

7. VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTE

Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

VARIABLES INDEPENDIENTES

Razones de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).
Asociación entre factores que intervienen en la adherencia al TARGA.

8. INDICADORES E ÍNDICES ⁽¹⁾

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR FINAL
Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad.	Dependiente	Cumplimiento de la toma de medicamentos de TARGA.	Datos reportados por farmacia registrados en la historia clínica, por medio del método indirecto de conteo de sobrante de medicamentos, y se tomara como paciente <i>adherente</i> al que tome 95% de los medicamentos y <i>no adherente</i> al que toma < 95% de los medicamentos.	-Adherencia -No adherencia	Nominal	1=Adherencia 2=No adherencia
Razones de no adherencia al TARGA.	Independiente	Motivo por lo cual el cuidador o el paciente no es adherente al tratamiento prescrito	Datos reportados por cuidadores de pacientes no adherentes en relación a la administración de medicamentos, según el cuestionario estandarizado de adherencia pediátrica modificado, se evaluará cada razón de la siguiente manera:	0= Nunca hay problema. 1= 1-2 veces por mes. 2= 1-2 veces por semana. 3= >3 veces por semana	Ordinal	0= Nunca hay problema. 1= 1-2 veces por mes. 2= 1-2 veces por semana. 3= >3 veces por semana.
Asociación entre factores que intervienen en la adherencia al TARGA.		Relación estadística existente entre un factor y la adherencia al tratamiento TARGA.	Características del paciente pediátrico que pueden intervenir en la adherencia al TARGA.	Edad		1=<1a 2=1 – 5a 3=6 – 12a 4=>13a
			Características del cuidador que pueden intervenir en la adherencia al TARGA, reportadas en el instrumento.	Sexo:	Nominal	1=Masculino 2=Femenino
				Efectos adversos:		1=Presentes 2=Ausentes
				Infecciones oportunistas		1=Presentes 2=Ausentes
				Edad en años		1=< 30 a

			Características del tratamiento que puede intervenir en la adherencia al TARGA reportadas en la historia clínica:	f Vinculo Grado de instrucción Régimen complicado Tratamientos adicionales al TARGA:	Nominal Nominal	2=31 – 40 a 3=41 – 50 a 4=51 – 60 a 5=>60 a 1=Familiar 2=no familiar 1=Ninguna 2=Primaria 3=Secundaria 4=Superior 1=Presente 2=Ausente 1=Presentes 2=Ausentes
--	--	--	---	--	------------------------------------	--

9. METODOLOGIA

9.1.TIPO DE INVESTIGACION:

La presente investigación es de tipo observacional, prospectivo y analítico.

9.2.DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El diseño es no experimental y transversal. Es no experimental porque sólo se observan los fenómenos en su ambiente natural para luego analizarlos, y es transversal porque los datos se recolectarán en un tiempo determinado.

9.3.POBLACIÓN Y MUESTRA

A. Unidad de análisis:

Pacientes pediátricos que son atendidos por consultorio externo en el hospital Iquitos.

B. Población

Pacientes pediátricos con diagnóstico de VIH/SIDA, que serán atendidos en el Hospital Iquitos durante el 2019.

C. Muestra

La muestra fue no probabilística. Se estudiará a todos los pacientes pediátricos y sus cuidadores, que serán atendidos por consultorio externo en el hospital Iquitos durante Julio a diciembre 2019, con diagnóstico de VIH/SIDA y que reciben TARGA.

D. Criterios de inclusión

Pacientes pediátricos y sus cuidadores, que serán atendidos por consultorio externo de pediatría en el hospital Iquitos, que tengan diagnóstico de VIH/SIDA con Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA).

E. Criterio de exclusión

- Pacientes con VIH/sida que están hospitalizados al momento del estudio.
- Pacientes institucionalizados que viven en una casa hogar.
- Cuidadores y pacientes que no quieran colaborar o participar con el estudio.

9.4.PROCEDIMIENTOS, TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Procedimiento de recolección de datos

1. Se obtendrá la autorización de la dirección del hospital apoyo Iquitos para poder ejecutar el estudio.

2. Una vez aprobado el proyecto se procederá a determinar la validez y confiabilidad del instrumento de recolección de datos.
3. Se revisará diariamente el registro de atenciones en el consultorio externo de pediatría para captar la población de estudio.
4. Se procederá a la recolección definitiva de los datos que tendrá lugar entre los meses de julio a diciembre del 2019.
5. Durante la recolección de datos se tendrá en cuenta los aspectos éticos y bioéticos de los sujetos de estudio tales como: el respeto, la confiabilidad y anonimato.
6. Se procederá a la elaboración de la base de datos utilizando el paquete estadístico SPSS.

Técnica e Instrumento de Recolección de Datos

Para la recolección de la información del presente estudio se utilizaran 2 diferentes técnicas:

- A. Encuesta:** Instrumento para recolectar la información sobre factores que intervienen en la adherencia al tratamiento que será completada por el cuidador del niño.
- B. Revisión de historia clínica:** Al finalizar la encuesta y el cuestionario estandarizado de adherencia pediátrica se realizará una revisión de la historia clínica para recabar los datos que serán requeridos en el instrumento, como efectos adversos e infecciones oportunistas.
- C. Para la medición de la adherencia al TARGA** se tendrá como referencia el Método indirecto de cálculo de adherencia según recuento de medicamento sobrante.

Instrumentos

Para la recolección de datos del presente estudio se utilizarán los siguientes instrumentos:

1. Encuesta semi-estructurada: recopilara datos sobre los factores que intervienen en la adherencia divididas en:

Características del paciente
Características del cuidador del paciente.
Características del tratamiento antirretroviral
2. Cuestionario estandarizado de adherencia pediátrico: consiste en una serie de preguntas abiertas y cerradas, que busca el grado de responsabilidad del paciente y el cuidador en cuanto a la adherencia y las razones más frecuentes de no adherencia

9.5.PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

El procesamiento de la información se realizará mediante la elaboración de una base de datos en el paquete estadístico SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences), el cual permitirá la aplicación de frecuencias simples y porcentajes, además de la aplicación de la prueba estadística inferencial no paramétrica o de distribución libre Chi-cuadrada.

10. PROTECCIÓN DE LOS DERECHOS HUMANOS

Se entrevistará a los cuidadores de pacientes pediátricos para obtener los datos requeridos para el estudio, los cuales son aspectos generales, que no invadieron la privacidad e intimidad del niño ni el cuidador, con respecto de su enfermedad.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2018			2019			2020		RESPONSABLE
	ABR	MAY	DI C	JUL	JUL	DIC	ENE	MAR	
1.Revisión bibliográfica.	X								AUTOR/ ASESOR
2.Elaboración del Proyecto de Tesis		X							AUTOR
3.Aprobación del Proyecto de Tesis			X						JURADO
4. Ejecución y levantamiento de información.				X	X	X			AUTOR/ ASESOR
5. Análisis y procesamiento de los datos.						X			AUTOR/ ASESOR
6. Elaboración del informe final.							X		AUTOR/ ASESOR
7. Aprobación del Informe Final.							X		JURADO
8. Sustentación.								X	AUTOR

12. PRESUPUESTO

Rubro	Específica de Gasto	Medida	Costo Unitario	Cantidad	Costo Total (S/.)
RECURSOS HUMANOS					
Investigadores		Actividad	0.00	1	0.00
Digitador		Actividad	0.00	1	0.00
Análisis de datos		Actividad	1,400.00	1	1,400.00
MATERIALES DE OFICINA					
Papel Bond A-4		Millar	22.00	4	88.00
Lápices		Caja	1.00	10	10.00
Cuaderno de registro		Unidad	2.00	5	10.00
TÓNER PARA IMPRESORA		Unidad	300.00	2	600.00
TRANSPORTE					
Movilidad		Actividad	4.00	150	600.00
OTROS RECURSOS					
Internet		Horas			
Impresiones y/o fotocopias		Copias	0.10	500	50.00
Anillados		Unidad	5.00	20	100.00
TOTAL					2,858.00

13. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Werner Adj, Lorenzana J, Pocón Bam. “Factores Que Intervienen En La Adherencia Al Tratamiento Antirretroviral De Gran Actividad (Targa), En Pacientes Pediátricos Con Vih/Sida”. 2008 :59.
2. Aguilar Cml, López Lej. Factores Sociales Relacionados Con Mala Adherencia Antirretroviral En Pacientes Pediátricos. Hospital Mario Catarino Rivas. Acta Pediátrica Hondureña. 2015;6(2):7.
3. Rosas Ma, Cardozo J, Cecilio E, Chávez O, Conti L. Adherencia Al Tratamiento Antirretroviral En Pacientes Pediátricos Vih Positivos. :14. 2015
4. Vreeman Rc, Ayaya So, Musick Bs, Yiannoutsos Ct, Cohen Cr, Nash D, Et Al. Adherence To Antiretroviral Therapy In A Clinical Cohort Of Hiv-Infected Children In East Africa. Belay M, Editor. Plos One. 21 De Febrero De 2018;13(2):E0191848.
5. Navia Amr, Lara Sle, Hernández Pah. Adherencia Al Tratamiento En Niñas Y Niños Con Vih. 2009:16.
6. Steele Rg, Grauer D. Adherence To Antiretroviral Therapy For Pediatric Hiv Infection: Review Of The Literature And Recommendations For Research. Clinical Child And Family Psychology Review. 2003;14.
7. Trejos Am, Reyes L, Bahamon Mj, Alarcón Y, Gavina G. Efectos En La Adherencia Al Tratamiento Y En El Ajuste Psicológico Luego De La Revelación Del Diagnóstico De Vih/Sida Con El Modelo Clínico «Dire» En Niños Y Jóvenes Colombianos Menores De 17 Años. Revista Chilena De Infectología. Agosto De 2015;32(4):408-15.
8. Miranda Dc, Bordato A, Bologna R, Rocco C, Mecikovsky D, Blumetti V, Et Al. Factores Psicosociales Y Adherencia Al Tratamiento Antirretroviral En Niños Con Infeccion perinatal por Vih-. :8.
9. Cruz Dvm, Maradiaga De, Castro Dn, Valenzuela Dr. Factores Que Favorecen La No Adherencia A Los Antirretrovirales En Pacientes De 10 A 24 Años En Cai Del Hospital Escuela, noviembre 2012 mayo 2013. :111.
10. Balbaryski J, Simonte K, Urteneche I, Candi M, Gaddi E, Barboni G. Relación Entre Adherencia Al Tratamiento Antirretroviral Y Subpoblaciones Linfocitarias En Niños Con Hiv/Sida. 2013;7.
11. Unicef. Africa’s Orphaned And Vulnerable Generations: Children Affected By Aids : Executive Summary. [Internet]. New York, N.Y.: United Nations Children’s Fund; 2006 [Citado 1 De Abril De 2018]. Disponible En: [Http://Www.Unicef.Org/Publications/Files/Africas_Orphaned_Generation_Executive_Summary_Eng.Pdf](http://www.unicef.org/publications/files/Africas_Orphaned_Generation_Executive_Summary_Eng.Pdf)

12. Organización Panamericana De La Salud. “Experiencias Exitosas En El Manejo De La Adherencia Al Tratamiento Antirretroviral En Latinoamérica”. Ops. Washington, D. C: Ops; 2011.
13. Alayo E, Caceres A, Carballo M, Carvajal A, Zenaida C, Comegna M, Et Al. Resumen De La Guía Para El Manejo Del Tratamiento Antirretroviral De Las Personas Que Viven Con El Vih/Sida En Venezuela. 4ª Edición. 2010-2012.
14. Martín V, Ortega L, Pérez M, Mostaza J, Ortiz J, Rodríguez M, Et Al. Factores Predictores De No Adherencia Al Tratamiento Antirretroviral De Gran Actividad. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002; 20(10):491-497.
15. Red Venezolana De Gente Positiva. Guía Práctica: Logrando La Adherencia A Los Medicamentos Antirretrovirales Para Personas Que Viven Con Vih. Zulia: 2008.
16. Organización Mundial De La Salud. Las 10 Causas Principales De Defunción En El Mundo [Internet]. 2012. Disponible En: [Http://Www.Who.Int/Mediacentre/Factsheets/Fs310/Es/Index3.Html](http://Www.Who.Int/Mediacentre/Factsheets/Fs310/Es/Index3.Html)
17. Organización Mundial De La Salud. Vih/Sida [Internet]. Noviembre Del 2015. Disponible En: [Http://Www.Who.Int/Mediacentre/Factsheets/Fs360/Es/](http://Www.Who.Int/Mediacentre/Factsheets/Fs360/Es/)
18. Onusida. Hoja Informativa 2016 [Internet]. Disponible En: [Http://Www.Unaids.Org/Sites/Default/Files/Media_Asset/Unaids_Factsheet_Es.Pdf](http://Www.Unaids.Org/Sites/Default/Files/Media_Asset/Unaids_Factsheet_Es.Pdf)
19. Bazán S, Chanamé L, Maguiña C. Adherencia Al Targa En Vih /Sida. Un Problema De Salud Pública. Acta Med Per. 2013; 30(2): 101
20. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Boletín Mensual Octubre 2017, DISPONIBLE: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2017/octubre.pdf
21. UNICEF. Africa’s orphaned and vulnerable generations: children affected by AIDS : executive summary. [Internet]. New York, N.Y.: United Nations Children’s Fund; 2006 [citado 1 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.unicef.org/publications/files/Africas_Orphaned_Generation_Executive_Summary_Eng.pdf

ANEXO
INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS ⁽¹⁾

Factores asociados con la adherencia al TARGA, en pacientes pediátricos con VIH, atendidos en el hospital Iquitos, julio-diciembre 2019.

Fecha: _____

N°. _____ N° Historia clínica: _____ Fecha Cita Anterior: _____

I. Características del Paciente:

Edad: _____

Sexo: Masculino Femenino

Presencia de efectos Adversos al TARGA:

Ausentes Presentes ¿Cuál? _____

Presencia de enfermedades oportunistas:

Ausentes Presentes ¿Cuál? _____

II. Características del Cuidador del paciente:

Vínculo: Familiar No Familiar

Edad (años): _____

Grado de Instrucción: Ninguna

Primaria

Secundaria

Superior

Nivel socioeconómico (ingreso familiar en soles): _____

Procedencia: _____

III. Características del Tratamiento Antirretroviral:

Régimen Complicado Sí No

- 2 o más pildoras
- Más de 20cc de fórmulas líquidas
- Recomendaciones dietéticas
- Sabor desagradable

Tratamientos adicionales

Ausentes Presentes Cual: _____

“Cuestionario Estandarizado de Adherencia Pediátrica Modificado” (1)

Instrucciones: El presente instrumento de recolección de datos servirá para recabar datos de la actual prescripción médica del tratamiento antirretroviral, y la forma de cómo esta se administra. Será estrictamente confidencial y los datos recabados son únicamente con fines de investigación.

1. ¿Quién responderá las preguntas?.....

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| 01. El niño(a) | 06. Madre adoptiva. |
| 02. Madre Biológica. | 07. Padre adoptivo. |
| 03. Padre Biológico. | 08. Madrastra. |
| 04. Abuela. | 09. Padrastro. |
| 05. Abuelo. | 10. Otro, especifique |

Si es otro, especifique: _____

2. ¿De quién es la responsabilidad de administrar los medicamentos?.....

01. Únicamente es responsabilidad del cuidador primario.
02. Únicamente es responsabilidad del niño(a)
03. El niño(a) y el cuidador juntamente.
04. El niño(a) y otro individuo.
05. Otro, especifique.

Si es otro, especifique: _____

3. ¿El niño(a) sabe su situación del VIH?.....

1. Si.
2. No.
3. Información no disponible/No conoce

4. Ha tenido algún problema o situación que le hacen dificultoso el darle el medicamento a su niño(a) en cada dosis diaria? (1. Si. – 2. No)

Si la respuesta es “Si” ó bien posee un nivel de adherencia según recuento de medicamento sobranante < 95% pase a la pregunta número 5.

Si su respuesta es “No” y posee un nivel de adherencia según recuento de medicamento sobranante 95%, ya no continúe el presente cuestionario

5. RAZONES DE NO ADHERENCIA MÁS FRECUENTES:

Códigos frecuentes:

0. Nunca hay problema.

1. (1-2) veces por mes.

2. (1-2) veces por semana.

3. (> 3) veces por semana.

a) Se acabó la medicina. No vine a traer más medicina	
b) La medicina sabe desagradable	
c) Lo olvide	
d) Estaba preocupado(a) por los efectos adversos.	
e) Tuve un cambio en mi rutina	
f) Estaba ocupado (a) con el niño	
g) El niño(a) lo rehúsa, o lo escupe	
h) Hay muchas personas alrededor del niño, en ese momento.	
i) No quería que otros se enteren el darle las medicinas	
j) No creo que el niño(a) lo necesite mas	
k) La familia dijo que no le diera el medicamento.	
l) Yo estaba enfermo(a)	
m) Siento que la medicina puede ser dañina para el niño(a).	
n) El niño(a) no estaba en la casa cuando le tocaba su medicamento.	
o) Me sentía deprimido(a)	
p) El niño(a) estaba bien	
q) Eran demasiadas medicinas	
r) Yo estaba lejos de casa.	
s) Yo estaba ocupado(a) con otras cosas	
t) Otro, especifique	

Fuente: Pediatric Clinical Trials Groups

www.fstrf.org/Apps/Qmx/apps/actg/html/QOLFORMSIMPACT/peds_gl_html