

11237
78

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**"TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
ALTAMENTE ACTIVO EN UNA COHORTE DE
NIÑOS CON SIDA: EVALUACION DE SU
IMPACTO SOBRE EL CURSO CLINICO,
INMUNOLOGICO Y VIROLOGICO"**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA PRESENTA:**

DR. CARLOS DIAZ PADILLA

TUTOR: Dr. GERARDO PALACIOS SAUCEDO

MEXICO, D.F.

F. M. S. S. C. M. N.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
OCT. 2 2003
DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

SEPTIEMBRE DE 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

La terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) constituye la base del tratamiento actual para pacientes con VIH/SIDA. Información sobre el uso de TARAA a largo plazo en pediatría es escasa. **Objetivo:** Evaluar la respuesta virológica, inmunológica y clínica a un esquema TARAA con Ritonavir (RTV) en una cohorte de niños con VIH/SIDA. **Material y métodos:** El diagnóstico y la categorización de la infección por VIH se hizo en base a los criterios internacionales. De cada paciente se evaluó c/3 meses: estado clínico, carga viral (CV) (Amplicor-Monitor, Roche, límite de detección 50 copias/ml), estado inmunológico (linfocitos CD4+ absolutos por citometría de flujo), tolerancia, toxicidad medicamentosa y adherencia al tratamiento. **Resultados:** De 1998 a 2002 se incluyeron 22 niños. La edad al diagnóstico 1 año (md) y al inicio de síntomas de 6 meses. La categoría clínica al ingreso fue: A=7 (32%), B=8 (36%) y C=7 (32%). Después de 6 meses en TARAA se observó una reducción $> 3 \log_{10}$ en la CV y 7 pacientes alcanzaron cifras indetectables de CV. La CV basal, a los 6 meses, 1, 2 y 3 años en TARAA fue: 5.25, 1.79, 1.97, 2.62 y 1.97 (md). Un rebote significativo de la CV ocurrió a los 21-24 meses y se asoció a falla en la adherencia. La respuesta inmunológica fue más lenta observándose un incremento significativo en los linfocitos CD4+ a los 12 meses. Hubo mejoría clínica en la mayoría de los pacientes con una reducción significativa en el número de infecciones oportunistas. **Conclusiones:** Los niños con SIDA que reciben TARAA presentan buena respuesta virológica, inmunológica y clínica a largo plazo, la cual puede verse limitada por fallas en la adherencia. Esta respuesta permite una mejor calidad de vida, lo que resulta importante para el desarrollo sicosocial adecuado del niño con VIH/SIDA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

La presencia de una epidemia de neumonía por *Pneumocystis carinii* en California y New York a principios de 1980 junto con la presencia de sarcoma de Kaposi en 50 veces más de lo esperado en la población masculina homosexual generaron la descripción del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA); observándose que los usuarios de drogas intravenosas, receptores de derivados sanguíneos y parejas femeninas de individuos con el SIDA también presentaban este síndrome.¹ La epidemia no solo afectó a estos grupos y ya en el año de 1982 fue descrito por los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) el SIDA en la etapa pediátrica^{2,3} y en México en el año de 1986.⁴ La primera definición de SIDA en la edad pediátrica se realizó en 1985, y en 1987 el CDC desarrolló un sistema de clasificación que representaba de manera más exacta y precisa a los infantes.

Los agentes causales del SIDA fueron aislados en 1983, identificándose a los agentes virales como los causantes de esta enfermedad, por consenso se denominaron Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), identificándose dos especies VIH-1 y VIH-2, siendo el primero el más prevalente en Estados Unidos y el segundo más frecuente en África occidental. El VIH es un RNA retrovirus de la subfamilia *Lentivirinae* y tiene de 80 a 120 nm de diámetro.^{1,2,3}

La infección por el VIH en el feto, neonato y niño se caracteriza por un período de incubación e intervalo asintomático más corto que en los adultos.^{1,2} El feto y el neonato son susceptibles particularmente por la falta de desarrollo de los componentes del sistema inmune. Los recién nacidos infectados perinatalmente desarrollan enfermedad más tempranamente y presentan una alta mortalidad si no reciben tratamiento. Otro hecho de importancia en este grupo etario, es que las infecciones

bacterianas graves y recurrentes son más frecuentes; contrariamente otras entidades son menos frecuentes que en el adulto, tales como sarcoma de Kaposi y otras neoplasias malignas (linfomas del SNC) e infecciones por patógenos oportunistas, como toxoplasmosis, histoplasmosis y criptococosis.

Los modos de transmisión del VIH consisten en 1) contacto sexual (tanto homosexual como heterosexual), 2) exposición percutánea (por agujas y otros instrumentos punzantes) o de las mucosas a la sangre u otros líquidos corporales contaminados con títulos elevados de VIH, 3) la transmisión madre-lactante (vertical o perinatal) antes o durante el nacimiento y 4) la lactancia.⁵

La población pediátrica con VIH/SIDA representa retos epidemiológicos y de tratamiento, ya que se considera dentro de este grupo a los adolescentes, los cuales están expuestos a los riesgos del adulto. Antes de 1985 el VIH pediátrico se asociaba más frecuentemente a la transfusión de productos sanguíneos; en la actualidad si dividimos a la población pediátrica en adolescentes y los grupos restantes (escolar, preescolar, lactante y recién nacido), el primer grupo se encuentra expuesto a la adquisición y transmisión del VIH principalmente asociado a la actividad sexual. En Estado Unidos más del 90% de los niños infectados han adquirido la infección a partir de su madre (transmisión vertical o perinatal).^{2,4}

En México en lo que respecta al área pediátrica hasta el año 2002 se habían reportado un total de 1,273 casos de SIDA (sujetos menores de 15 años) que corresponde al 2.4% del total de casos. En la mayoría de estos casos (70.3%) la categoría de transmisión fue la perinatal.⁶ Los estudios realizados en mujeres embarazadas de la población general que acuden a cuidados prenatales, revelan que la prevalencia se ha incrementado en los últimos años, 0,04% en 1991 a 0,09% en 1997 lo

cual hace suponer que la cifra de SIDA en menores de 15 años se incrementara en los siguientes años.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La edad de comienzo de los síntomas es de los 12 a los 18 meses para los lactantes con infección perinatal no tratados; aún así se detectan niños asintomáticos durante más de 5 años. Además, del 15 al 20% de los niños no tratados fallecen antes de los 4 años, con una edad mediana en el momento de la muerte de 11 meses.⁴ Los signos más comunes en el primer año de vida son linfadenopatía (70%), esplenomegalia (58%) y hepatomegalia (58%), otras manifestaciones reportadas son la dermatitis, linfadenopatías, infección de vías respiratorias de repetición, neumonía, diarrea crónica, fiebre persistente, candidiasis oral y anemia. En México se reporta que el 75% de los niños presentan manifestaciones clínicas de la categoría C a su ingreso al hospital, esto debido a la falta de diagnóstico oportuno secundaria a ignorancia de la madre al respecto. El 50% de estos pacientes inician su sintomatología antes de los 6 meses de edad.⁷ La neumonía por *Pneumocystis carinii* es una de las infecciones oportunistas graves informadas con mayor frecuencia en los niños con SIDA, que se observa en lactantes de 3 a 6 meses de edad. Otras infecciones oportunistas frecuentes en los niños incluyen esofagitis por especies de *Cándida*, infección diseminada por CMV e infecciones crónicas o diseminadas por virus herpes simple y varicela-zoster, y con menor frecuencia infección por *Mycobacterium tuberculosis* y enteritis crónica por *Cryptosporidium*, *Isospora* u otros agentes.^{1,4}

Los sistemas de clasificación clínica e inmunológica pediátrica desarrollado por el CDC, el cual es un sistema para la vigilancia de la infección por el VIH, fueron desarrollados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

desde de 1987 y con la ultima revisión en 1994. Estos sistemas se presentan en los cuadros 1, 2 y 3, respectivamente (Ver Anexo).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en niños menores de 18 meses de edad se realiza mediante la detección del virus o del ácido nucleico viral. Las pruebas de laboratorio utilizadas se presentan en el cuadro 4 (Ver Anexo). Las pruebas de ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) y Western blot, que determinan la presencia de anticuerpos contra el VIH, son las pruebas que se utilizan con mayor frecuencia en el adulto, pero no son útiles en niño pequeño (menor de 18 meses). En el sujeto adulto un ELISA positivo debe ser confirmado por una segunda prueba de Western blot para reducir el grado de falsos positivos de aproximadamente 1 en 100,000. ² Se utilizan criterios de diagnostico por laboratorio los cuales son referidos en el cuadro 5 (Ver anexo)

MONITOREO DE LA INFECCION

La determinación de linfocitos CD4+ y la carga viral (CV) se utilizan para evaluar el pronostico y la respuesta al tratamiento antirretroviral. El conocimiento del estado inmunológico a través del conteo absoluto y el porcentaje de linfocitos CD4+ es esencial en los niños con infección por VIH, tomándose en cuenta que hay valores de referencia de acuerdo a la edad (Cuadro 2). Estas cifras deben ser evaluadas una vez que se confirma la infección por VIH y cada tres meses. Se pueden observar decrementos en estas cifras durante los eventos de vacunación y en los períodos intercurrentes de enfermedad moderada, es por esto que los valores de CD4+ deberán ser evaluados en

los pacientes clínicamente estables y no debe realizarse ninguna modificación en la terapia en respuesta a una disminución, por lo menos hasta que se realice una segunda determinación con un mínimo de una semana entre las dos cuantificaciones. Así mismo existen estudios que apoyan una asociación pronóstica entre el porcentaje de linfocitos CD4+ y el riesgo de muerte (Cuadro 6).⁸

La carga viral (PCR de RNA) ha mostrado en varios estudios en adultos que las personas infectadas con un número bajo de copias tienen una progresión más lenta de la enfermedad y mejor supervivencia comparados con aquellos que tienen una carga viral elevada. En la etapa perinatal la carga viral difiere en su comportamiento de la de los adultos, ya que cargas virales elevadas persisten por períodos prolongados. Durante el primer año de vida el promedio de copias de RNA viral se mantiene en 135.000 por ml, y después del primer año de vida empieza a declinar. Este comportamiento refleja muy probablemente la poca eficiencia de un sistema inmune inmaduro y en proceso de desarrollo. De esta manera, la carga viral plasmática, además de ser un buen marcador pronóstico y un fuerte predictor de progresión de la enfermedad, es un medio útil para evaluar la respuesta al tratamiento.⁹ (Cuadro 7).

TRATAMIENTO

En 1993 un grupo de expertos en el cuidado de la infección por VIH en lactantes, niños y adolescentes consensaron sobre la base de los conocimientos y avances de esa época sobre el inicio de la terapia antirretroviral en niños sintomáticos con VIH. La terapia antirretroviral en niños infectados con el VIH era iniciada solo cuando había evidencia de inmunodeficiencia significativa y/o síntomas asociados al VIH. En los niños asintomáticos o con síntomas leves y con un estado inmune normal se tomaba una

conducta expectante. Sin embargo, la disponibilidad reciente de técnicas virológicas altamente sensibles ha hecho posible la demostración de la naturaleza altamente dinámica de la infección por VIH en todos los estadios de la enfermedad, con cambios constantes en la CV y daño progresivo al sistema inmune. Esto permite explicar la emergencia rápida de mutantes resistentes a los fármacos antirretrovirales cuando la terapia antirretroviral no suprime la replicación de manera máxima.

Las estrategias terapéuticas para paciente pediátricos con VIH/SIDA se han expandido dramáticamente desde la monoterapia (actualmente contraindicada), hasta la combinación de tres o cuatro diferentes medicamentos antirretrovirales. Hasta marzo de 2003 se habían aprobado por la FDA para su uso en adultos y adolescentes 17 antirretrovirales, de los cuales 12 ya han sido aprobados para su uso en pacientes pediátricos. Los agentes disponibles se clasifican en cuatro grupos: ^{5,8}

1. Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos (ITRAN)

Zidovudina (ZDV o AZT), Didanosina (ddI), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Abacavir (ABC), Zalcitabina (ddC)*

2. Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos nucleósidos (ITRNN)

Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), Delavirdine (DLV)*

3. Inhibidores de Proteasa (IP)

Ritonavir (RTV) , Nelfinavir (NFV), Amprenavir (APV), Lopinavir (LPV), Saquinavir (SQV), Indinavir (IDV).

4. Inhibidores de Fusión

Enfuvirtide*

* No autorizado su uso en pediatría.

Mecanismo de acción

Los **ITRAN** son potentes inhibidores de la TRANSCRIPTASA REVERSA (TR) del VIH, la cual es responsable por la transcripción reversa del RNA a DNA; este proceso ocurre previo a la integración del DNA viral dentro de los cromosomas de la célula huésped. Los ITRAN requieren de fosforilación intracelular, esta droga actúa competitivamente inhibiendo la TR, actúan previo a la pre-integración en el ciclo viral, por lo tanto no tienen efecto sobre las células previamente infectadas en las cuales el DNA proviral se ha integrado al cromosoma de la célula huésped.

Los **ITRNN** tienen actividad específica contra VIH-1, sin embargo no tiene efecto sobre VIH-2 y otros retrovirus. Este agente inhibe la actividad de la DNA polimerasa por unión no competitiva y disrupción catalítica del único sitio de la enzima TR.

Los **Inhibidores de Proteasa (IP)** son potentes antirretrovirales que actúan directamente sobre la enzima proteasa del virus, que es esencial para el funcionamiento y maduración del virus. Actúa específicamente inhibiendo la formación de proteínas más pequeñas, las que posteriormente serán usada en la formación de viriones. La utilización combinada de los IP en combinación con ITRAN e ITRNN los hace antirretrovirales muy potentes. ¹⁰

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

La terapia antirretroviral ha generado beneficios clínicos importantes desde la aparición y aprobación de los IP en 1996, el tratamiento actualmente recomendado para la infección por el VIH en el paciente adulto incluye el inicio de dos análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ITRAN) en combinación con uno o dos

inhibidores de la proteasa viral (IP) o con un inhibidor no nucleósido de la TR (ITRNN)¹¹. Estos esquemas demostraron su utilidad al reducir la carga viral e incrementar la cuantificación de los linfocitos CD4+, mejorando la evolución de la infección por VIH. Los estudios sobre el uso de antirretrovirales en niños fueron iniciados hasta que los estudios de farmacocinética (Fase I) habían sido concluidos en adultos; sin embargo, dada la gravedad de la infección por VIH en niños, la Food and Drug Administration (FDA) autorizó la realización de estudios terapéuticos en niños, en 1996 autorizó la utilización de ritonavir (RTV) en niños de 2 a 16 años y en 1997 del nevirapin. En 1998 se consensó la terapia antirretroviral en niños menores de 1 año con el denominado TARAA (terapia antirretroviral altamente activa) que incluye un IP y dos ITRNs, como esquema inicial preferido para niños infectados por el VIH. Los estudios realizados hasta antes de esta fecha sirvieron como base para apoyar el uso de los esquemas antirretrovirales combinados; a pesar de esto el número de estudios y la experiencia en niños son limitados. Los trabajos realizados por Dobroszyck¹² en 1997, quien empleó Nelfinavir más dos ITRAN en 10 niños de 3-12 meses quienes tenían menos de 6 semanas de tratamiento con ITI por 10 semanas. En 6 de 10 pacientes se lograron niveles indetectables de CV (<400 copias/ml) y la reducción de la carga viral fue de >1.5 log.

Wintergerst y col.¹³ en 1997 empleando Indinavir en combinación con Zidovudina (ZDV) + Lamivudina (3TC) o d4T + 3TC en 15 pacientes menores de 17 años con enfermedad avanzada con seguimiento a 6 meses, encontró una caída de la CV de 1.9 log, y en seis pacientes niveles indetectables (<200 copias/ml); el número de linfocitos CD4+ incrementó a 208/ul. Rutstein¹⁴ en 1997 publicó la experiencia en 28 pacientes, empleando en 19 Indinavir o Ritonavir y en 2 SQV más ZDV + 3TC o d4T + 3TC o sólo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

d4T, con edades de 15 a 169 meses, de las categorías clínicas B o C, y de la clase inmune 3, con duración de seguimiento a 4 semanas. Bajo estas condiciones se logró una reducción en los valores de RNA de $1.9 \log_{10}$, un incremento en la cuenta de linfocitos CD4+ de 279 células/ul, y 11 de 28 niños alcanzaron niveles indetectables de CV, encontrando resultados similares con Ritonavir e Indinavir.

Gersten ¹⁵ en 1997 utilizó la combinación de Nelfinavir más dos ITI en 60 pacientes menores de 13 años con seguimiento de 4 a 10 semanas, observando una caída de los valores de RNA de $0.6 \log_{10}$ (28% con cifras indetectables) en pacientes en los que no se realizaron cambios en los ITI y de $>1.4 \log_{10}$ (64% en cifras indetectables) en pacientes que recibieron nuevos ITI.

Kline ^{16, 17} en 1998 utilizó Saquinavir (SQV) en cápsulas de gelatina suave más dos ITRNs en 14 pacientes de 3-13 años, doce habían sido tratados previamente con ITI; en el seguimiento a 24 semanas se encontró incrementó en las cifras de linfocitos CD4+ de 206 células/mm³, con una reducción media en el número de copias de RNA del VIH por ml de $-1.6 \log_{10}$; en un 50% se logró reducción de la carga viral a <50 copias/ml. Este mismo autor realizó un estudio piloto combinando Indinavir, Stavudina (d4T) y Didanosina (ddI) en 12 pacientes con enfermedad avanzada con seguimiento a 24 semanas logrando incrementó en la cuenta de CD4+ a 404 céls/mm³, con una disminución de la carga viral de $1.4 \log_{10}$.

El protocolo ACTG 338 ¹⁸ empleó Ritonavir más ZDV+3TC o d4T en 297 pacientes asintomáticos con edades de 24 meses a 17 años con terapia previa con ITI, categoría inmunológica 1 o 2 con seguimiento a 12 semanas. El número de pacientes con niveles indetectables de RNA viral (<400 copias/ml) fue de 61 y 57% respectivamente, con caída del nivel de RNA de $<1.6 \log_{10}$ para ambos grupos y un

incrementó en la media de CD4+ de 134 y 63 células/mm³. Los resultados probablemente variaron debido al grado de severidad de la enfermedad de los pacientes incluidos. En 10% de los pacientes el tratamiento se suspendió permanentemente por efectos relacionados a la tolerancia de la droga. Mueller¹⁹ administró Ritonavir en combinación con ddI y/o AZT en 48 pacientes no tratados previamente de 6 meses a 14 años con seguimiento a 24 semanas, se encontró incrementó dependiendo de la dosis de 150 a 38 células/mm³, con una disminución de la concentración plasmática de RNA de 0.2 a 2.8 log₁₀ copias/mm³.

Melvin²⁰ demostró una disminución de la CV de 0.7 a 2.2 log₁₀ copias/ml, mejoría en la cuenta de linfocitos CD4+ y ganancia de peso en nueve pacientes de 1 a 15 años de edad con categoría clínica C, empleando Indinavir, Ritonavir o SQV en combinación con AZT + 3TC o d4T. Resultados similares fueron reportados en niños mexicanos en 1998 por Palacios y cols.²¹ refiriéndose disminución en la carga viral en tratamiento consecutivo con IPs en una cohorte de 12 niños, en los cuales se utilizó inicialmente SQV más AZT y didanosina con una respuesta moderada y falla rápida en la mayoría. Cuando estos pacientes presentaron falla terapéutica, el tratamiento se cambió a un esquema cuádruple con Ritonavir + Saquinavir + AZT + 3TC con buena respuesta virológica, inmunológica y clínica.

Los estudios con TARAA han continuado hasta la fecha y los reportes de mejoría clínica, carga viral e incremento de los linfocitos CD4 son reportados en todo el mundo, en Europa estudios tales como el de van Rossum y cols.²² en niños holandeses; y recientemente este último investigador reporta sus resultados en niños alemanes²³ también con resultados similares en mejoría; Katzenstein y cols.²⁴ en niños de Dinamarca y la utilización de 3 regímenes TARAA con IP diferentes (Indinavir, RTV y

SQV); los estudios del PENTA (Paediatric European Network for Treatment of AIDS) ²⁵ en un estudio multicéntrico y aleatorizado generan resultados de mejoría con la utilización de neftinavir; y finalmente Krogstad ²⁶ reporta que la utilización de un régimen de 4 drogas antirretrovirales d4T más 3TC, NVP, y NFV, presentan una supresión más prolongada de la viremia en niños. El incremento del uso de los IP en los esquemas antirretrovirales ha generado una disminución de la mortalidad. ^{27 28}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACION

La epidemia mundial de VIH/SIDA ha originado retos en todas las áreas de la salud; la población pediátrica no ha quedado excluida de este reto, ya que existen 3.2 millones de menores de 15 años de edad infectados con el VIH, y hasta el año 2002 se habían reportado 1,273 casos. El tratamiento antirretroviral se ha convertido en un aspecto prioritario del cuidado de estos pacientes. La terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) es la base del tratamiento actual para el paciente con VIH/SIDA, incluyendo al paciente pediátrico. TARAA Incluye la asociación de un Inhibidor de la Proteasa (IP) o un Inhibidor de la Transcriptasa Reversa No Nucleósido (ITRNN) con dos ITR Análogos Nucleósidos (ITRAN). La experiencia en niños con estos tratamientos es limitada y la información sobre el impacto y las repercusiones de TARAA a mediano y largo plazo en pediatría es escasa. Debido a esto, en el presente estudio se evaluó el impacto clínico (relacionado con la ocurrencia de infecciones por gérmenes oportunistas), virológico e inmunológico de un esquema TARAA en una cohorte de niños con VIH/SIDA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿Cuál es la respuesta virológica (medida por la CV) a un esquema TARAA con RTV, AZT y 3TC, en una cohorte de niños con SIDA atendidos en el hospital de Pediatría del CMN SXXI entre mayo de 1997 y octubre de 2002?
2. ¿Cuál es la respuesta inmunológica (medida a través de las cifras de linfocitos CD4+) a un esquema TARAA con RTV, AZT y 3TC en esa cohorte de niños?
3. ¿Cuál es la respuesta clínica (medida por la ocurrencia de eventos oportunistas) a un esquema TARAA con RTV, AZT y 3TC en dicha cohorte de niños con SIDA?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS GENERALES

1. Evaluar cuál es la respuesta virológica (medida por la CV) a un esquema TARAA con RTV, AZT y 3TC, en una cohorte de niños con SIDA atendidos en el hospital de Pediatría del CMN SXXI entre mayo de 1997 y octubre de 2002.
2. Evaluar cuál es la respuesta inmunológica (medida a través de las cifras de linfocitos CD4+) a un esquema TARAA con RTV, AZT y 3TC en esa cohorte de niños.
3. Evaluar cuál es la respuesta clínica (medida por la ocurrencia de eventos oportunistas) a un esquema TARAA con RTV, AZT y 3TC en dicha cohorte de niños con SIDA.

PACIENTES Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Experimental de series de tiempo.

POBLACION OBJETIVO: Se incluyeron en el estudio todos los niños que entre mayo de 1997 y octubre de 2002 iniciaron tratamiento antirretroviral con el esquema que contiene RTV, AZT y 3TC en la consulta externa de infectología del Hospital de Pediatría del Centro Medico Nacional Siglo XXI, el cual es un hospital de tercer nivel de atención médica, y que recibe pacientes procedentes de hospitales generales de zona del sur de la ciudad de México y de los estados de Querétaro, Morelos, Chiapas y Guerrero.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEFINICION DE VARIABLES:

VARIABLES INDEPENDIENTES:

1. Terapia antirretroviral altamente activa. Se define a la administración de Ritonavir (RTV) más Zidovudina (AZT) más Lamivudina (3TC), para los propósitos del estudio.

VARIABLES DEPENDIENTES: Respuesta al tratamiento. Fue medida de acuerdo a las siguientes variables:

1. Carga viral.
2. Cuantificación y porcentaje del número de linfocitos CD4+.
3. Presencia de enfermedades oportunistas de acuerdo a la clasificación clínica del CDC para niños menores de 13 años con infección por VIH.

VARIABLES DE CONFUSIÓN O INTERVINIENTES:

1. Categoría clínico-inmunológica. Categorización de la infección por VIH en niños menores de 13 años de acuerdo a las categorías clínicas del CDC de 1994. ⁵

2. **Falla en la adherencia al tratamiento.** Se evaluó por interrogatorio directo a los padres o tutores con preguntas dirigidas e intencionadas para evaluar este aspecto, tales como ¿Qué está tomando el niño? ¿Cómo se lo toma? ¿Cuántas veces al día? ¿Qué cantidad le da? ¿En qué horario? Etc. Además se les pedía a los padres o tutores que cargaran los envases de los medicamentos, los cuales sirvieron para el conteo del medicamento restante.

EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento antirretroviral fue evaluada por la medición basal y cada tres meses de: (1) la carga de RNA plasmático viral (CV), (2) el conteo de células CD4+ y (3) por evaluación clínica mensual. Para la medición de la CV se utilizó un

método de amplificación de ácidos nucleicos, Amplicor HIV-1 Monitor test versión 1.5 (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ), cuyo límite de detección es de 50 copias/ml. El conteo absoluto de linfocitos CD4+ fue medido por citometría de flujo. Se registró el número y tipo de infecciones oportunistas ocurridas en cada paciente durante el seguimiento (después del inicio del esquema TARAA con RT, AZT y 3TC). Esta información fue obtenida de la base de datos del Departamento de Infectología del HP y de los expedientes clínicos de los pacientes. Además se evaluó la ocurrencia de enfermedades oportunistas antes del inicio de este esquema de tratamiento, obteniendo los datos de los expedientes clínicos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizaron medida de tendencia central y de dispersión tales como medias, medianas, desviación estándar, límites y rangos intercuartílicos (percentiles 25 y 75). Debido a que las cifras de linfocitos CD4+ es dependiente de la edad del paciente y a que la edad y la categoría inmunológica de los niños incluidos fue variable, se calcularon los porcentajes de cambio relativo en estas cifras dividiendo el valor individual en cada punto en el tiempo por el valor basal y multiplicado por 100, como ha sido descrito con anterioridad.¹²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Durante el período comprendido de mayo de 1997 a octubre de 2002 se incluyeron 22 niños con infección por el VIH que estaban recibiendo TARAA con el esquema RTV, AZT y 3TC. La edad al diagnóstico fue de 1 año (md) y al inicio de síntomas de 6 meses. La muestra se conformo por 10 mujeres y 12 hombres, con rango de edad de los 3 meses a los 10 años 6 meses. Ver Tabla 1. Las categorías clínicas al ingreso de los pacientes al HP fueron: Categoría A (síntomas leves), 7 pacientes (32%); Categoría B (síntomas moderados), 8 pacientes (36%); y Categoría C (síntomas severos), 7 pacientes (32%). Las categorías inmunológicas al ingreso de los pacientes fueron: Categoría 1 (sin inmunosupresión), 4 (%); Categoría 2 pacientes (inmunosupresión moderada), 5 pacientes (%); y Categoría 3 (inmunosupresión severa), 12 pacientes (%). La mayoría de estos pacientes había recibido previamente uno o dos esquemas antirretrovirales con uno, dos o tres drogas.

Después de 6 meses en TARAA se observó una reducción en la CV $> 3 \log_{10}$, y 7 de los niños alcanzaron niveles indetectables de CV. La CV basal, a los 6 meses, 1, 2 y 3 años de TARAA fue: 5.25, 1.79, 1.97, 2.62 y 1.97 (md). Un rebote significativo de la CV ocurrió entre los 21 y 24 meses de seguimiento. (Figura 1). Este rebote se debió a un incremento en la CV documentado en 12 niños. En 10 de estos 12 niños se documentó además falla en la adherencia al tratamiento (FA). La falla en la adherencia fue manejada por los servicios de Infectología, Salud Mental y Trabajo Social a través de pláticas exhaustivas con los padres o tutores sobre la importancia de ésta. Con esta medida se logro una reducción en la CV sin modificar el tratamiento antirretroviral. Sin embargo, dicha reducción en la CV fue seguida en pocos meses por un nuevo rebote de la misma (Figura 1). Al excluir los 10 pacientes en los que se documentó falla en la

adherencia al tratamiento, la curva de la Cv no se modificó, debido a dos niños con rebote en la CV ocurriendo alrededor de los 21 a 24 meses de seguimiento. Estos dos niños podrían corresponder a fallas en la adherencia no detectadas, a rebotes debidos a problemas de desabasto de medicamentos o a fallas virológicas verdaderas debidas al desarrollo de mutaciones relacionadas con resistencia a antirretrovirales (Figura 2). En estos dos pacientes, el tratamiento antirretroviral fue cambiado a un esquema antirretroviral potenciado (IP/r) consistente en Lopinavir/ritonavir más dos ITRAN (ddI y AZT). Este cambio fue seguido por una reducción rápida de la CV (Figuras 1 y 2).

Después del inicio del esquema TARAA se observó un incremento progresivo, aunque más lento con respecto al descenso en la CV. Al medir los porcentajes de cambio relativo, a los seis meses de tratamiento se observó un incremento de 50% en las cifras de linfocitos CD4+ en la cohorte. A los 12 meses de tratamiento este incremento fue del 10%. Presencia de incremento en un 50% a los 6 meses de tratamiento y del 100% al año de tratamiento (Figura 3).

Después del inicio del esquema TARAA se detectaron durante el seguimiento un total de 67 eventos oportunistas durante un seguimiento de 48 meses. Antes del inicio de este esquema TARAA se detectaron un total de 111 eventos oportunistas durante un seguimiento retrospectivo de 24 meses. Los "eventos oportunistas verdaderos", tales como Criptosporidiosis, infección diseminada por BCG (BGCosis), Neumocistosis, linfoma, Enfermedad por inclusión citomegálica, etc., fueron más frecuentes antes (27/111) del inicio del esquema TARAA en evaluación que después del inicio de éste (2/67) ($p=0.0004$) (Figuras 4 y 5). Con respecto a la adherencia al tratamiento, se detecto falla en ésta durante cualquier momento durante el seguimiento en 12 de los 22 pacientes incluidos (54.5%).

DISCUSION

La utilización de IP en la terapia antirretroviral es uno de los mayores avances en el tratamiento de la infección causada por el VIH. La utilización de estos antirretrovirales ha permitido, tanto en adultos como en niños, mejorar las condiciones clínicas debido a su potente efecto sobre la carga viral con el consecuente incremento en la cuenta de linfocitos CD4. No obstante la información al respecto en la población pediátrica sigue siendo limitada.

Desde 1997 se utilizan en el HP los IP en terapia combinada con ITRAN, lo que se conoce como TARAA, siglas que significan Terapia Antirretroviral Altamente Activa, cuyo equivalente en el inglés es HAART (Highly Active Antirretroviral Therapy).^{8,9,10} Los resultados del presente estudio, en el que se evaluó la respuesta a un esquema TARAA con RTV + AZT + 3TC a través de un diseño de series de tiempo, muestran que es posible reducir de manera profunda y prolongada la replicación viral en niños, aún en aquellos con varios esquemas de tratamiento previo. Además es posible alcanzar en estos niños cifras indetectables en la CV.^{25,26}

Los IP actúan en células previamente infectadas al inhibir la actividad de la proteasa viral que se encarga de romper una poliproteína no funcional en varias proteínas funcionales. Este efecto aunado al efecto en combinación con los ITRAN permite reducir de manera profunda la replicación viral, lo que reduce las probabilidades de mutaciones relacionadas con resistencia a antirretrovirales en los viriones resultantes.³³ Este efecto puede explicar la respuesta virológica adecuada y prolongada observada en los pacientes del presente estudio.

La supresión virológica profunda y prolongada permite la recuperación de las cifras circulantes de linfocitos CD4+, lo que se conoce como "reconstitución inmunológica". Se ha demostrado que esta respuesta inmunológica es más tardía con respecto a la respuesta virológica, y es necesario lograr primero ésta para que ocurra la recuperación inmune. En el presente estudio se observó un incremento en los porcentajes de cambio relativo en las cifras de linfocitos CD4+ del 50% a los seis meses de tratamiento; y este incremento alcanzó el 100% a los 12 meses, manteniéndose cifras más o menos estables durante todo el seguimiento. Esto demuestra que el esquema TARAA evaluado es efectivo desde el punto de vista de la respuesta inmune de los pacientes.

Se observó una adecuada respuesta clínica al esquema TARAA evaluado, ya que ocurrió una reducción importante en el número de eventos oportunistas después del inició de este esquema. Sin embargo, lo más importante parece ser la reducción significativa en la ocurrencia de lo que se conoce como eventos oportunistas "verdaderos", cuya presentación depende de la presencia concomitante de inmunosupresión severa. De esta manera, la mejoría clínica importante observada en este estudio puede considerarse como secundaria a la mejoría de la respuesta inmune de los pacientes, la cual a su vez es debida a la supresión de la replicación viral lograda con el esquema antirretroviral probado. Debido a que fue motivo de otro estudio, en el presente no se incluyó el impacto del TARAA sobre el estado nutricional ni sobre el crecimiento de los pacientes, pero es indudable que al reducirse la tasa de replicación viral, con su gasto metabólico elevado, junto con la reducción en la ocurrencia de enfermedades oportunistas, ocurrirá una mejoría en estos parámetros como lo han reportado otros autores.²⁹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Es de importancia subrayar que los eventos de falla virológica fueron secundarios en la mayoría de los casos (12) a fallas en la adherencia al tratamiento antirretroviral, por parte del paciente y/o de los padres. Al respecto la población pediátrica implica una situación distinta, ya que los tratamientos en los pacientes lactantes, preescolares e incluso escolares requieren de la supervisión estricta de los padres o las personas que les cuidan, por lo cual es un factor que se deberá evaluar siempre en conjunto con otras ramas del cuidado de la salud, y hacer conscientes y participes de este aspecto a los encargados del niño. El éxito del TARAA debe estar basado en preparar y mantener un alto estándar de adherencia, y la evaluación mediante preguntas a los padres realizado en este estudio ha demostrado ser útil, como fue reportado por Katko y cols.,³⁰ quienes refieren que los padres que son incapaces de describir el régimen de medicación presentan fallas en la adherencia, así como también aquellos que sienten poca habilidad para administrar adecuadamente el medicamento. También contribuyen a las fallas en la adherencia, la presencia de otro u otros miembros enfermos en la familia, diversas circunstancias sociales y la situaciones escolares de los otros hijos en la familia.³¹ Otra forma de evaluar la adherencia al tratamiento es precisamente la determinación de la CV, ya que se ha reportado una elevada asociación entre los pacientes que mantienen <400 copias/ml; de la misma manera, la determinación de las cifras de linfocitos CD4+ puede ser una herramienta para identificar a los pacientes con fallas de la adherencia.³²

Los datos obtenidos en la presente cohorte muestran que los niños con VIH/SIDA presentan una buena respuesta virológica, inmunológica y clínica a mediano y largo plazo (4 años) al esquema TARAA evaluado que combina RTV, AZT y 3TC. Esta respuesta fue adecuada aún en aquellos niños con exposición intensa a antirretrovirales, pero se vio limitada en el tiempo por fallas en la adherencia. La respuesta clínica

observada puede permitir una mejor calidad de vida de estos pacientes, lo que resulta importante para el desarrollo sicosocial adecuado del niño con VIH/SIDA.

CRITERIOS PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EDAD PEDIATRICA

Los objetivos del tratamiento antirretroviral en pediatría: ^{8, 29}

- a) Clínicos: Prolongar la vida
Mejorar la calidad de vida (disminuir o evitar las hospitalizaciones, disminuir la morbilidad.
- b) Inmunológicos:
Preservar o restaurar el sistema inmune (incremento de CD4)
- c) Viroológicos: Reducción de la carga viral a niveles indetectables (< 50copias/ml) o tan bajo como sea posible y por el mayor tiempo posible.

Los Criterios del tratamiento antirretroviral: ^{8, 30}

A) Niños infectados con VIH menores de 12meses.

Iniciar tratamiento cuando se confirme el diagnostico independiente del estado clínico, inmunológico o virológico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B) Niños infectados con VIH con síntomas clínicos de infección o inmunosupresión.

Todo niños infectado con el VIH y que tiene síntomas clínicos de infección por VIH, categorías clínicas A, B, C, o con evidencia de inmunosupresión, categorías inmunológicas 2,3.

C) Niños infectados con VIH, asintomáticos, mayores de un año de edad.

C.1. Iniciar tratamiento antirretroviral a todo niño con el diagnóstico de VIH, independiente de la edad o sintomatología.

C.2 En niños asintomáticos y con estado inmune normal se puede diferir el tratamiento antirretroviral, con seguimiento clínico y determinación de CD4 y carga viral cuando menos cada 3 meses. Y se iniciara el tratamiento cuando:

1. Desarrollo de síntomas clínicos atribuidos a la infección por el VIH.
2. Disminución rápida de CD4 (cuenta total o porcentaje) a categoría inmunológica 2.
3. Incremento de los niveles de carga viral:
 - 3.1 $>100,000$ copias/ml, iniciar a todos independientemente de la categoría clínica o estado inmune.
 - 3.2 $\geq 15,000$ copias/ml, en niños ≥ 30 meses
 - 3.3 Incremento de la CV $>0.7 \log_{10}$ en niños ≤ 2 años
 - 3.4 Incremento de la CV $>0.5 \log_{10}$ en niños ≥ 2 años
4. Antes de iniciar el tratamiento antirretroviral se recomienda realizar 2 determinaciones de carga viral (extracciones diferentes de sangre) con intervalo de al menos una semana, siempre y cuando no esté cursando con un proceso infeccioso agudo y sin aplicación de vacunas en él ultimo mes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESQUEMAS PARA EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL EN NIÑOS

Se recomienda el inicio combinado conocido como TARAA (Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo).

I. Esquemas recomendados en niños mayores de 1 año.

Un IP+dos ITRAN

Combinaciones recomendadas de ITRAN

a) ZDV+3TC

b) ZDV+ddI

c) D4T+ddI

IP en pediatría:

RTV

NFV

II. Esquemas recomendados en niños menores de un año de edad.

a) NFV o RTV + 2 ITRAN

b) NVP + 2 ITRAN

III. Esquemas alternativos en niños mayores de un año de edad.

a) NVP + 2 ITRAN

b) ABC + ZDV + 3TC

c) IDV o SQV + 2 ITRAN

IV. Esquemas No Recomendados

a) 2 ITRAN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V. Combinaciones contraindicadas.

- a) Cualquier monoterapia
- b) d4T + ZDV
- c) ddC + ddI
- d) ddC + d4T
- e) ddC + 3TC
- f) ddC + ZDV

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO

CUADRO 1. CATEGORIAS CLINICAS PARA NIÑOS MENORES DE 13AÑOS CON INFECCION POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH).

CATEGORIA N: NO SINTOMAS.

Niños quienes no tienen signos ni síntomas como resultado de infección por VIH o bien sólo tienen una condición de las listadas en la categoría A.

CATEGORIA A. SINTOMAS LEVES.

Niños que presentan dos o más de los cuadros que se mencionan a continuación pero ninguno de los cuadros enumerados en las categorías B y C.

- Linfadenopatía (<0.05 cm o más en uno o más sitios, bilateral = un sitio).
- Hepatomegalia.
- Esplenomegalia.
- Dermatitis.
- Parotiditis.
- Infecciones de vías aéreas superiores recurrentes, sinusitis u otitis media.

CATEGORIA B: MODERADAMENTE SINTOMATICO.

- Anemia (<8 gm/dl), Neutropenia (<1000/mm³), Trombocitopenia (<100,000/mm³) que persisten por o más de 30 días, juntas o por separado.
- Meningitis, neumonía o sepsis bacteriana (un solo episodio)
- Candidiasis orofaríngea, persistente por más de dos meses en niños mayores de 6 meses.
- Cardiomiopatía.
- Infección por Citomegalovirus, con inició antes del mes de edad.
- Diarrea recurrente o crónica.
- Hepatitis.
- Estomatitis por herpes simple (HSV), recurrente (más de dos episodios en un año)
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis por HSV antes del mes de edad
- Herpes zoster afectando por lo menos dos episodios o más de un dermatoma.
- Leiomiomasarcoma.
- Neumonía Intersticial Linfoidea o Complejo de hiperplasia pulmonar linfoidea.
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Fiebre persistente (por más de un mes)
- Toxoplasmosis, inició antes del mes.
- Varicelas diseminada (varicela complicada)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CATEGORIA C: SINTOMATOLOGIA SEVERA.

- Infecciones bacterianas severas, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de por lo menos dos infecciones confirmadas por cultivo en un periodo de 2 años), de las siguientes: sepsis, neumonía, meningitis, artritis u osteomielitis, absceso de un órgano profundo o cavidad (excluye otitis media, absceso piel o mucosas e infecciones relacionadas a catéter IV).
- Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea, pulmones)
- Coccidioidomicosis diseminada.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis o Isosporidiasis con diarrea persistente por > 1mes.
- Enfermedad por CMV con sintomatología inicial después del mes de edad (sitio diferente al bazo, hígado, ganglios linfáticos).
- Encefalopatía (Por lo menos uno de los siguientes hallazgos progresivos por lo menos por dos meses en la ausencia de una enfermedad concurrente diferente a la infección por VIH que pueda explicar los hallazgos): a)Falla a ganar o pérdida de las habilidades del desarrollo o pérdida de la habilidad intelectual , verificado por una escala de desarrollo estandarizada o pruebas neurofisiológicas, b)crecimiento cerebral inapropiado o microcefalia adquirida demostrada por la medición del perímetro cefalico o atrofia cerebral demostrada por TAC o por resonancia magnética (imagen seriada es requerida en menores de 2 años) c) déficit motor simétrico manifestado por dos o más de los siguientes: paresia, reflejos patológicos, ataxia).
- Infección por HSV que produzca una úlcera mucocútanea que persista más de 1 mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración que afecte a un niño de menos de 1mes de edad.
- Histoplasmosis diseminada.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma primario de cerebro.
- Linfoma de Burkitt
- Tuberculosis diseminada o extrapulmonar
- Infección por Mycobacterias no tuberculosas.
- Infección por el complejo Mycobacterium avium o kansasii diseminada.
- Neumonía por Pneumocystitis carinii.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Septicemia por Salmonella (no tifoidea) recurrente.
- Toxoplasmosis cerebral en mayores de 1 mes de edad.
- Síndrome desgaste en ausencia de otras enfermedades concurrentes diferentes a VIH Que. puedan explicar los siguientes hallazgos: a)Pérdida de peso persiste de >10% basal o b) caída en la curva de peso para talla en do mediciones consecutivas con un intervalo de un mes más a) diarrea crónica (por lo menos dos evacuaciones líquidas por un día más de 30 días) o b)fiebre documentada (por más de 30 días, intermitente o constante)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 2. CATEGORIA INMUNOLOGICA PARA EDAD PEDIATRICA. CDC 1994.

	Edad del paciente					
	<12 meses		1-5 años		6-12 años	
CATEGORIA	CD4ml	(%)	CD4ml	(%)	CD4ml	(%)
1.Sin evidencia	>1500	(> 25)	>1000	(>25)	>500	(25)
2.supresión moderada	750-1499	(15-24)	500-999	(15-24)	200-499	(15-24)
3.Supresión severa	<750	(<15)	<500	(<15)	<200	(<15)

CUADRO 3. CLASIFICACION DE ENFERMEDAD POR VIH PARA EDAD PEDIATRICA. CDC 1994.

Categoría inmunológica	N: Asintomático.	A:Signos/sintomas leves.	B:Signos/Sintomas Moderados	C:Signos/Sintomas severos
1.Sin evidencia	N1	A1	B1	C1
2.Supresión moderada	N2	A2	B2	C2
3.Supresión severa	N3	A3	B3	C3

CUADRO 4. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE LA INFECCION DE VIH. ⁵

Prueba	Comentario
PCR DNA HIV	Prueba virológica preferida durante la infancia con sensibilidad de 95% y especificidad de 97% a partir de las 2 semanas
Ag p24 HIV	Menos sensible, resultados falsos positivos durante el primer mes de vida.
Ag p24 ICD	Resultados negativos no descartan la infección
Cultivo HIV	Costoso, poco accesible y su realización requiere hasta 4 semanas.
PCR RNA HIV	No recomendable en niños menores de 18 meses.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 5. CRITERIOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO DE VIH. ⁵

I. En adultos, adolescentes o niños >18meses de edad un caso denunciado debe cumplir por lo menos uno de los siguientes criterios:

Criterios de laboratorio

- Resultado positivo de pruebas de ELISA, seguido de un resultado positivo de Western blot o inmunofluorescencia.
- Resultado positivo o informe de una cantidad detectable en cualquiera de las siguientes pruebas virológicas de VIH:

Detección de ácidos nucleicos de VIH (DNA o RNA)

Prueba para antígeno p24 del VIH, lo que incluye pruebas de neutralización

Aislamiento de VIH (cultivo de virus)

II. Niño de <18meses, debe cumplir por lo menos uno de los siguientes criterios:

- Resultados positivos obtenidos en 2 muestras diferentes (excepto de sangre de cordón) mediante el empleo de una o más de las siguientes pruebas virológicas para VIH:

Detección de ácidos nucleicos de VIH (DNA o RNA)

Prueba para antígeno p24 del VIH, lo que incluye pruebas de neutralización

Aislamiento de VIH (cultivo de virus)

CUADRO 6. ASOCIACION DE PORCENTAJE DE LINFOCITOS CD4 CON RIESGO DE MUERTE PARA NIÑOS CON INFECCION POR VIH.

Porcentaje CD4	No. Pacientes [§]	Muertes †	
		No.	(%)
< 5%	33	32	(97%)
5% - 9%	29	22	(76%)
10% - 14%	30	13	(43%)
15% - 19%	41	18	(44%)
20% - 24%	52	13	(25%)
25% -29%	49	15	(31%)
30% - 34%	48	5	(10%)
≥ 35%	92	30	(33%)

- Data from the National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial.

† Seguimiento: 5.1 years

Fuente: Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. *J Infect Dis*, 1997. 175: p. 1029-1038.

TESIS NO SALE

DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 7. ASOCIACION DE LA CARGA VIRAL Y RIESGO DE MUERTE EN NIÑOS CON INFECCION POR VIH.

Carga Viral(copias/ mL) [§]	No. pacientes [¶]	Muertes [†]	
		No.	(%)
Indetectable (i.e., ≤ 4,000)	25	6	(24%)
4,001 – 50,000	69	19	(28%)
50,001 – 100,000	33	5	(15%)
100,001 – 500,000	72	29	(40%)
500,001 – 1,000,000	20	8	(40%)
> 1,000,000	35	25	(71%)
Total	254	92	(36%)

- Data from the National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial.

[†]Seguimiento: 5.1 years.

[§] Examinado por ensayo NASBA[®] (manufactured by Organon Teknika, Durham, North Carolina) con plasma congelado

Tabla 1

Características de la Población			
Característica			
Edad			
Media	34		
Median	17		
Moda	3		
Límites	3 a 118		
Edad por grupo	N		%
Lactante	9		40.9
Preescolar	8		36.3
Escolare	4		18.1
Adolescent	1		4.5
Sex			
Masculin	12		55
Femenin	10		45
Vía de adquisición de			
Perinat	18		81.8
Transfusio	2		9.1
Sexua	0		0.0
Otr	2		9.1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 1

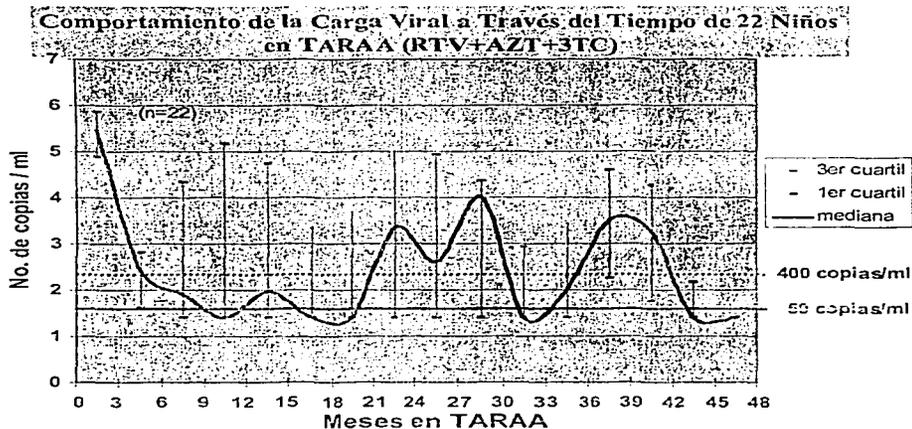
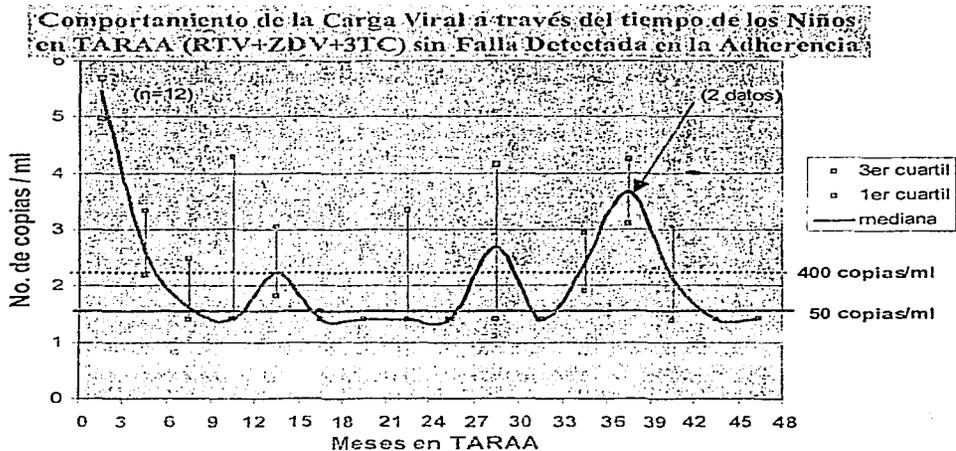


Figura 2



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3

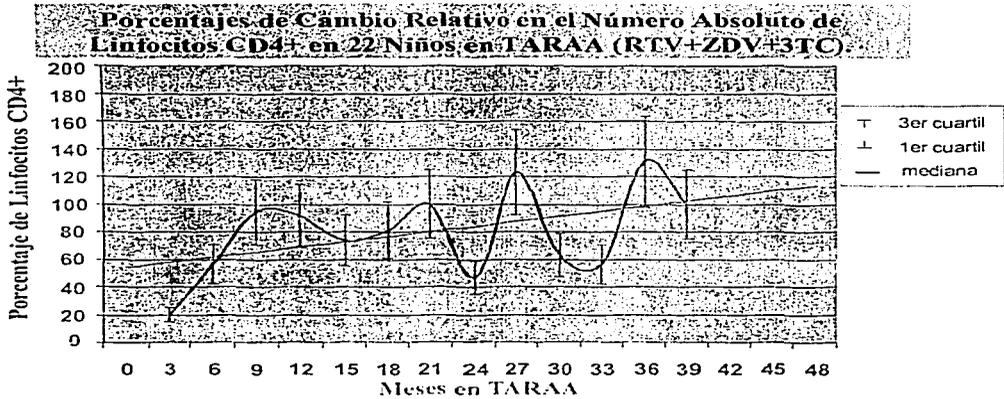
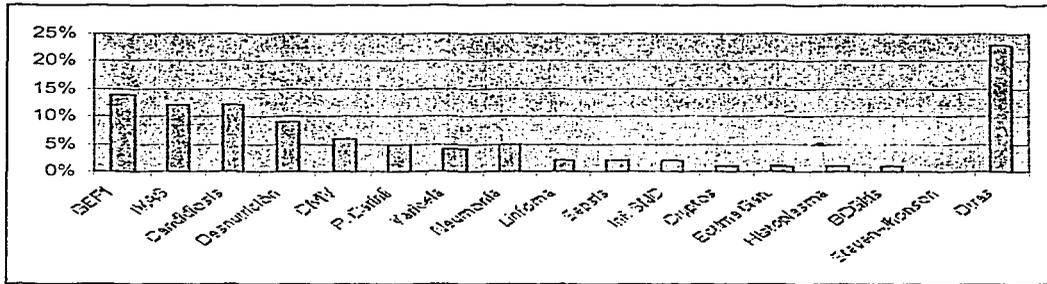


Figura 4

Enfermedades oportunistas en 22 niños con SIDA antes de TARRA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

¹ Borkowsky W. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and Human Immunodeficiency Virus (HIV). Katz SL. EditHotez Mosby 10th edition. Infectious Diseases of Children. Missouri USA. 1998; 1-24.

² Hanson C. Shearer WT. AIDS and other acquired immunodeficiency diseases. Feigin RD. Edit. W.B. Saunders. 4th edition. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia USA. 1998. 955-979.

³ Doran TI, Jenson HB. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Jenson HB. Baltimore RS. Edit. Appleton&Lange. Pediatric Infectious Diseases. Connecticut USA. 1995. 577-627.

⁴ Pérez GL, Moran M, Santos PJ. Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en pediatría . Informe del primer caso en México. Bol Med Hosp Infant Mex 1986; 43: 729.

⁵ American Academy of Pediatrics. HIV (virus de la inmunodeficiencia humana), infección por. En: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report de the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, Il: American Academy of Pediatrics; 2000: 339-364.

⁶ Dirección General de Epidemiología. Registro Nacional de casos de SIDA. SSA (Datos al 30 junio de 2002)

⁷ Figueroa-Medrano LP, Xochihua-Diaz L, Figueroa-Damián R. Características Clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con infección por VIH/SIDA: informe de 124 pacientes. Bol Med Hosp Infant Mex 2001; 58: 771-779.

⁸ Center for Disease Control and Prevention, Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR*, 1998. 47(RR-4):1-38. Actualización Junio 2003 en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

⁹ McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, Kornegay J, Chatis P, et al. Age- and time related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 1087-1091

¹⁰ Saez-Lorens X, Ramilo O. Early experience with protease inhibitors in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 728-38.

¹⁰ Centers for Disease Control and Prevention, Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR*, 1998. 47:43-82 - actualización Julio 14, 2003 en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

¹¹ Dobroszycki J, Rosenber M, Lambert G, et al. The effects of HAART in a group of HIV-1 infected infants. In: The 35th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, San Francisco, September 13 to 16, 1997..

¹² Wintergerst U, Hoffmann F, Sölder B, Notheis G, Petropoulou T, Eberle J, Gürtler L, Belohradsky BH. Comparison of two antiretroviral triple combinations including the protease inhibitor indinavir in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 495-499.

¹³ Rutstein RM, Feingold A, Meislich D, Word B, Rudy B,. Protease Inhibitor therapy in children with perinatally acquired HIV infection. *AIDS*. 1997; F107-111.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-
14. Gerstsen M, Petersen AK, Hendricks A, et al. A comparison of safety and efficacy of VIRACEPT (nelfinavir mesylate) in HIV-infected children and adults. In: Sixth European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, Hamburg, Germany, October 11 a 15, 1997.
 15. Kline MW, Fletcher CV, Harris AT, et al. A vpilot study of combination therapy with indinavir, stavudine (d4T), and didanosine (ddI) in human immunodeficiency virus-infected children. *J Pediatr* 1998; 132: 543-546.
 16. Kline MW, Fletcher CV, Brundage RC, et al. Combination therapy including saquinavir soft gelatin capsules in HIV-infected children. In: Fifth Conference on Retroviruses and Oportunistic Infections, Chicago, IL, february 1 to 5, 1998.
 17. Yogev R, Stanley K, Nachman SA, Pelton S, McIntosh K, Wiznia A. Virologic efficacy of ZDV + 3TC vs. d4T + ritonavir (RTV) vs. ZDV + 3TC + RTV CTG in stable antiretroviral experienced HIV-infected children (Pediatric ACTG Trial 338). In: 37th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, september 28 to october 1, 1997.
 18. Mueller BU, Nelson RP, Sleasman J, Zuckerman J, et al. A phase I/II Study Inhibitor Ritonavir in Children with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pediatrics* 1998; 101: 335-343.
 19. Melvin AJ, Mohan KM, Manns-Arcuino BS, Edelstein RE, Frenkel LM. Clinical, virologic, and immunologic responses of children with advanced human immunodeficiency virus type 1 disease treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J*, 1997; 16: 968-974
 20. Palacios GC, Palafox VL, Alvarez-Muñoz MT, Vazquez G, et al. Response to Two Consecutive Portease Inhibitor Combination Therapy Regimens in a Cohort of HIV-1-infected Children. *Scand J Infect Dis*. 2002; 34: 41-44.
 21. VanRossum AM, Niesters GM, Geelen S, Scherpbier HJ et al. Clinical and virologic response to combination treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in children with human immunodeficiency virus-1 infection: A multicenter study in The Netherlands. *J Pediatr* 2000; 136: 780-788.
 22. Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, Lundgren DJ, Nielsen H, Obel N, et al. The Danish Protease Inhibitor Study: Randomizaed Study Comparing the Virologic Efficacy of 3 Protease Inhibitor-Containing Regimens for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *J Infect Dis* 2000; 182: 744-750
 23. van Rossum AM, Geelen SP, Hartgwig NG, Wolfs TF, Weemaes CM, et al. Results of 2 year of treatment with Protease Inhibitor-Containing Antiretroviral Therapy in Dutch Children Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Clin Infect Dis* 2002; 1006-1016.
 24. Collective Name: Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002 Mar 2;359(9308):733-40
 25. Krogstad P; Lee S; Johnson G; Stanley K; McNamara J; Moye J; Jackson JB; Aguayo R; Dieudonne A; Khoury M; Mendez H; Nachman S; Wiznia A. Nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir for pretreated children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 1;34(7):991-1001

26. Gortmaker S, Hughes M, Oyomopito R, et al., Impact of introduction of protease inhibitor therapy on reductions in mortality among children and youth infected with HIV-1. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2000. Abstract 691.
27. Chadwick EG, Palumbo P, Rodman J, et al., Early therapy with ritonavir (RTV), ZDV and 3TC in HIV-1-infected children 1-24 months of age. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, 2001. Abstract 677.
28. Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA e ITS. Comité de Atención Integral. Guías para el Tratamiento y control de VIH/SIDA en niños. *Enf. Infec y Micro* 2003; 23: 28-37.
29. Verweel G; van Rossum AM; Hartwig NG; Wolfs TF; Scherpbier HJ; de Groot R. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics* 2002 Feb;109(2):E25
30. Katko E, Johnson GM, Fowler SL, Turner RB. Assessment of Adherence with medications in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 19: 1175-1175.
31. Reddington C, Cohen J, Baldillo A, Toye M, Smith D, et al. Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 1148-1153.
32. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 682-689.
33. Deeks, S, Smith M, Holodny M, Khan J. HIV- 1 Protease Inhibitors. A review for Clinicians. *JAMA*. 1997; 277: 145-153.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN