

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRÍA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

EFFECTOS SOBRE LA CARGA VIRAL PLASMÁTICA DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA - TIPO 1 POR LA APLICACION DE VACUNA INACTIVADA DE VIRUS DE HEPATITIS A

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A

DRA. MARÍA ALEJANDRA ESTEVES JARAMILLO

0351808

ASESOR DE TESIS: DR. GUILLERMO VAZQUEZ ROSALES

ASESOR METODOLÓGICO: DRA. IRENE GARCIA JUAREZ

I.M.S.S. Q.B. CMN
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
MARIA TERESA ALVAREZ Y MUÑOZ

MEXICO, D.F.

19 SET 2005

DIVISION DE INVESTIGACION E INVESTIGACION MEDICA

AGOSTO 2005





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIAS.

A Dios a quien he encontrado detrás de cada niño.

A mis amados padres, Rodolfo y Elvira, mi punto de apoyo para levantar el mundo.

A mis queridos y admirados hermanos, Gabriel, Botija y Alejandro con quienes voy al infinito y más allá.

A mis abuelitas, Trinita † y Carmelita †, por ser mis ángeles guardianes.

A mi tío Paco †, a Tere, Co, Vero, Maru, Lalo, Luis y Concha, por su incondicional apoyo.

La más larga caminata comienza con un paso: al Hospital de Pediatría que me ha visto dar el primero.

A la Dra. Guadalupe Miranda la flor de la que sólo existe un ejemplar en millones y millones de estrellas.

Al Dr. Guillermo Vázquez y a Iréni mi más profundo agradecimiento.

A Mariana por cooperar.

A la Dra. Graciela Castañeda y al Dr. González Cabello, artistas que no necesitan monumentos, puesto que ya los tienen hechos con sus obras.

A Sandra y Sofía, mis amigas seguras que siempre están en la acción insegura.

A Sharon quien me ha dejado ser y me ha hecho hacer.

A Pepe y a Mario, nada hay en el mundo más noble y raro que una amistad verdadera.

ÍNDICE

	Pág
Resumen	1
Antecedentes	2
Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 en niños.	2
Vacunas actuales y prácticas de inmunización.	4
Vacunación para hepatitis A en pacientes con infección por VIH-1.	5
Modificación de la carga viral e inmunizaciones.	7
Justificación	10
Planteamiento del problema	10
Hipótesis	11
Objetivo General	11
Objetivos Específicos	11
Descripción general del estudio	12
Material y Métodos	12
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión	13
Criterios de eliminación	13
Plan de codificación y captura	14
Análisis estadístico	14
Resultados	15
Discusión	21
Bibliografía	23

	Pág
Anexo 1	26
Anexo 2	28
Anexo 3	29
Anexo 4	30
Anexo 5	31
Anexo 6	32
Anexo 7	33
Figura 1	15
Figura 2	15
Figura 3	18
Figura 4	19
Figura 5	19
Figura 6	20
Figura 7	20
Tabla 1	16
Tabla 2	16
Tabla 3	17

ANTECEDENTES

Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 en niños.

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en la edad pediátrica presenta un amplio espectro clínico, que va desde los niños que permanecen asintomáticos durante cuatro a cinco años y aún más, hasta los niños que desarrollan precozmente, en los primeros meses de vida, una forma muy agresiva de la enfermedad que los lleva a la muerte en los primeros 24 meses de vida. (1)

Esto ha llevado a que se describa en la infección por VIH en pediatría una evolución bimodal. La primera es de evolución lentamente progresiva, que se presenta en el 75 a 80% de los casos, en los que la deficiencia inmune se instala lentamente, con manifestaciones de SIDA entre los 6 a 8 años de edad. Entre ellas destacan infecciones bacterianas frecuentes, neumonitis intersticial linfocítica e hipertrofia parotídea, sin compromiso neurológico durante los primeros años de vida, con desarrollo psicomotor y rendimiento escolar normal. Estos niños tienen una supervivencia prolongada a 5 años (90-95%). (2) La segunda forma es grave y precoz, se presenta en el 15 a 20% de los casos, en los que se produce rápido deterioro del sistema inmune, con desarrollo de manifestaciones de SIDA en los primeros 3 a 8 meses de vida, con infecciones oportunistas, especialmente neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, infecciones bacterianas graves recurrentes, encefalopatía progresiva, retardo del desarrollo psicomotor, hipertensión, espasticidad, microcefalia. Su supervivencia a 5 años es menos del 10%.

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta desarrolló una clasificación clínica que indica la gravedad de signos y síntomas de los pacientes con VIH/SIDA menores de 13 años(ver anexo 1), así como una clasificación inmunológica, que se basa en la cuenta total de CD4+, el porcentaje de los mismos y la edad del niño(ver anexo 2)(3).

La combinación de ambas clasificaciones establecerá la sobrevida de los pacientes con VIH/SIDA (ver anexo 3).

Dado que la principal causa de morbimortalidad en este tipo de pacientes son las enfermedades infecciosas, la prevención de las mismas, mediante fármacos o estimulación inmunológica, concomitante al tratamiento antirretroviral.(4)

La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol en los pacientes con inmunodeficiencia severa ha limitado en gran porcentaje la infección por *Pneumocystis jiroveci* y *Toxoplasma gondii*; otras medidas como la administración de triazoles para la prevención de infecciones fúngicas, o isoniacida para la prevención de micobacteriosis no han mostrado un beneficio en todos los estudios efectuados. Parte de ello debido quizá a la prevalencia regional de cada germen o a la particular inmunodeficiencia en cada paciente ; asimismo la administración de gammaglobulina endovenosa no ha mostrado disminuir el número de eventos infecciosos de manera fehaciente .(5)

En los niños inmunocompetentes la Inmunización específica ha mostrado ser la maniobra con menor costo y mayor beneficio; sin embargo en pacientes con infección por VIH-1 la administración de ciertas vacunas virales o bacterianas pueden asociarse con un mayor riesgo de eventos adversos y no se recomienda la administración de vacunas con virus o bacterias atenuadas a niños con inmunodeficiencia reconocida. Así los riesgos potenciales y los beneficios han sido considerados en las guías para el uso de vacunas infantiles en niños infectados por VIH-1.(6,7)

Vacunas actuales y prácticas de inmunización.

La respuesta a las inmunizaciones está alterada en los niños infectados por VIH-1, ya que requiere la integración de varios componentes del sistema inmunológico, incluyendo las células presentadoras de antígenos, linfocitos B y linfocitos T, los cuales pueden estar afectados cualitativa o cuantitativamente por el VIH.

La insuficiente respuesta que sigue a las inmunizaciones puede dar por resultado una pobre respuesta primaria, defectuosa generación de respuestas de memoria o pérdida de células de memoria .(8)

La respuesta humoral primaria parece ser equivalente o inferior en niños infectados por VIH-1. Pocos estudios han evaluado la longevidad de la memoria inmunológica o la protección inmune en los niños vacunados. Puesto que el riesgo de enfermedad proveniente de los padecimientos prevenibles por vacunación supera con mucho el riesgo de eventos adversos debidos a ellas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Academia Americana de Pediatría recomiendan generalmente la vacunación de rutina en niños infectados por VIH-1 con algunas modificaciones respecto a lo recomendado a niños inmunocompetentes. (ver anexo 4)(5,6).

La inmunidad humoral y celular disminuye con la progresión de la infección por VIH, con la consecuente disminución de la capacidad para producir anticuerpos después de cualquier enfermedad o inmunización, por lo tanto se debe ofrecer las vacunaciones lo más temprano posible en el curso de la infección por VIH y éstas deben ser vacunas inactivadas o inertes como DtaP o DPT, Polio (IPV), *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B. Para pacientes con avanzada inmunosupresión es preferible diferir la vacunación hasta que se comience la terapia antiretroviral para maximizar la inmunogenicidad de la vacuna.(9) Las vacunas a virus vivos o bacterias vivas no deben ser ofrecidas a los pacientes con VIH y con una inmunodepresión importante, éstas incluyen BCG, polio oral, y fiebre amarilla.

Vacunación para hepatitis A en pacientes con infección por VIH-1.

La hepatitis A es una infección hepática, aguda, autolimitada, causada por un virus de transmisión enteral. La infección puede ser asintomática o puede provocar un síndrome hepático agudo de diversos grados de gravedad.

A nivel mundial, se reportan 1.4 millones de casos de hepatitis A anualmente. Las manifestaciones clínicas pasan inadvertidas con mucha frecuencia en niños menores de 2 años. Los signos y síntomas de la infección por hepatitis A es parecida a aquella asociada con otros tipos de hepatitis viral e incluyen anorexia, náusea, fiebre, calofríos, ictericia, coluria, acolia, hepatalgia, malestar general y fatiga (10,11).

En México, el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE), reportó en 1995 un total de 7083 casos de hepatitis, de los cuales 78.7% correspondieron a virus A, en 1996 el número de casos de hepatitis incrementó a 14 181, de los cuales el 81.2% fueron de hepatitis A.

Kumate y cols. encontraron, en un análisis de frecuencia de infección por VHA de acuerdo a niveles socioeconómicos, un 92% en nivel bajo, 73% en un nivel medio y 36% en una nivel alto.(12)

Fonquernie y cols. (13) reportaron en un estudio llevado a cabo en pacientes infectados por VIH una incidencia de Hepatitis A de 5.8% individuos por año, sin embargo los brotes de infección por virus de hepatitis A (VHA) entre los homosexuales infectados por VIH-1, pueden durar más de un año. Este dato epidemiológico puede indicar que la excreción fecal se prolonga en los casos en donde coexiste infección por VIH .

En México un estudio reciente sobre la presencia de inmunoglobulina G anti-VHA reportó una prevalencia de 33% en niños infectados por VIH-1, sugiriendo que un 70% aproximadamente de los niños permanecen susceptibles al virus.(14)

Para la prevención de la enfermedad por hepatitis A, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el uso de vacuna de hepatitis A el 1º de febrero de 1995, de uso para niños de 2 años y mayores. Se han desarrollado varias presentaciones comerciales de la vacuna: Avaxim, Epaxal, Havrix y Vaqta; Tiene dos presentaciones, una con 25 U/dosis para niños entre 2 y 17 años y la otra presentación con 50 U/dosis que se administran en un plan posológico de dos dosis.(15)

Las cepas contenidas en las vacunas inactivadas contra VHA han sido aisladas de deposiciones de pacientes y adaptadas a cultivos celulares. Todas han sido traspasadas finalmente múltiples veces en fibroblasto de pulmón fetal humano MRC-5 desde donde son cosechadas, inactivadas con formalina y tituladas mediante unidades. La vacuna de virus completo inactivado (VAQTA® de MerckFrosst) contiene la cepa CR326 F procedente de un mono tíf infectado.

Las concentraciones de anticuerpo contra HAV que surgen después de la vacunación contra dicho virus, son de 10 a 100 veces menores que las producidas después de la infección natural. (16)

No se ha definido el límite inferior de anticuerpos necesario para generar inmunidad; en estudios realizados con VAQTA, se consideró que las concentraciones mayores de 10 UI/ml brindan protección.

Se ha estudiado la capacidad inmunogénica de VAQTA, encontrando que alcanza una concentraciones protectoras de anticuerpos del 95 al 100% un mes después de la aplicación de la primera dosis de vacuna en niños, adolescentes y adultos. Un mes después de la segunda dosis, ésta es del 100%.

Como efectos adversos posterior a la aplicación de la vacuna de VHA, se han reportado reacciones locales leves, como dolor e inflamación del lugar de la inyección, en hasta un 50% de las personas que la reciben. Menos de una de cada diez personas ha informado sufrir de fatiga o fiebre leve. No se han reportado reacciones graves.

La inmunización para hepatitis A con vacuna de virus completo inactivado (VCCI) en individuos infectados por VIH con riesgo de padecer hepatitis A, es inmogénica y bien tolerada. La tasa de seroconversión para hepatitis A después de la administración de VCCI es de 63% a las 4 semanas, de acuerdo a los reportes de Wallace y cols (17). Además en el estudio realizado por este autor, no hubo efectos adversos clínicamente significativos atribuibles a esta vacuna.

En otro estudio de casos y controles realizado por Kemper y cols (18), la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna de hepatitis A inactivada, se estudió en 133 adultos infectados por VIH seronegativos para virus de hepatitis A. Los investigadores encontraron que hubo una seroconversión del 68% nueve meses después de la vacunación en los pacientes con cuentas de CD4 mayor o igual a 200 células/mm³, pero sólo de 9% en aquellos con cuenta de CD4 menor ($p=.004$). La vacuna para hepatitis A fue bien tolerada y no tuvo efectos sobre la enfermedad en pacientes con VIH, incluyendo la cuenta de CD4 y la carga viral plasmática.

A pesar de que la eficacia de la vacuna de hepatitis A decrece dependiendo de la cuenta de linfocitos T CD4 en pacientes con infección por VIH, se recomienda la vacunación entre los hombres homosexuales con pruebas negativas contra anticuerpos de VHA(19).

Modificación de la carga viral e inmunizaciones.

Un riesgo potencial de la inmunización puede causar mediante la activación y proliferación de células liberadoras de citoquinas, un aumento en la replicación de VIH-1, con el deterioro inmunológico consecuente.

Varios estudios han documentado aumentos transitorios en la concentración de RNA viral, posteriores a la inmunización de niños y adultos infectados por VIH-1 con antígenos T-dependientes (i.e. vacuna contra influenza y *difteria-tétanos*)(20), y T-independientes (i.e. antígenos polisacáridos de neumococo). Sin embargo, se ha descrito que la carga viral plasmática generalmente vuelve a la cuenta basal dentro de 6-8 semanas, pero poco se sabe acerca de los efectos a largo plazo de estos episodios repetidos de "viremia transitoria"(21,22).

Goetz y cols. (23) realizó un ensayo clínico aleatorizado, ciego, para evaluar la respuesta inmune contra el polisacárido capsular conjugado de neumococo en pacientes adultos infectados por VIH, con cuentas de linfocitos T CD4+ >200 células/mm³. Como parte del estudio el investigador evaluó el efecto de la vacuna sobre la carga viral de VIH. El estudio incluyó algunos pacientes que recibían terapia antirretroviral altamente activa (HAART).

Al inicio del estudio, la carga viral media fue de 3.41 copias/mL con una media de linfocitos T CD4 de 457 células/mm³. Los investigadores no encontraron diferencia significativa en la carga viral al final del estudio en cada uno de los pacientes, ni existió relación entre el recibir o no HAART.

Keller y cols. (24) aplicaron vacuna de influenza y neumocócica a niños infectados por VIH para evaluar el efecto de la inmunización sobre la carga viral plasmática. Fueron evaluados 13 niños de los cuales 5 recibieron vacuna de pneumococo, 1 vacuna de influenza y 7 recibieron ambas. Además 12 pacientes recibían en el momento de la inmunización, terapia antirretroviral con inhibidores de la transcriptasa reversa. Se cuantificó el RNA plasmático de VIH en forma basal, a las 2 y 4 semanas y 3 meses posteriores a la inmunización.

Se examinaron marcadores de activación de células T (HLA-DR+, CD38+ y CD45RO+, CD28+) para linfocitos CD4+ y CD8+ el día de la inmunización y 2 semanas posterior a ella. Únicamente un niño desarrolló un incremento en la carga viral mayor de 0.5-log posterior a la inmunización.

Al menos uno de los marcadores de activación de linfocitos se elevó en dos niños que recibieron vacuna del pneumococo y dos niños que recibieron las dos vacunas. Por tanto, los autores concluyeron que la inmunización con alguna de estas vacunas, raramente se asocian al incremento de la carga viral en niños que reciben terapia antirretroviral.

Por otro lado, Ortigao-de-Sampaio y cols. (25) han propuesto que la constante estimulación antigénica de la gran población de células inmunes contenidas en el tejido linfoide asociado a tracto digestivo (GALT) durante la infección por VIH puede contribuir a la carga viral total del paciente. Este grupo elaboró un estudio en donde inmunizaron con vacuna oral del cólera (subunidad B de la toxina) a pacientes adultos con infección por VIH. Se colectaron en forma prospectiva muestras sanguíneas los días 0, 2, 4, 6, 10 y 15 después de la inmunización. Los autores encontraron una elevación de la carga viral transitoria que fluctuaba entre una elevación de 2 a 60 veces, siendo estadísticamente significativo los días 2, 6 y 10 ($p = 0.017$, $p = 0.025$, $p = 0.021$, respectivamente). La elevación de la carga viral no mostró relación con la cuenta de linfocitos T CD4 o relación con el estadio clínico de los pacientes.

En niños infectados por VIH no está definida la eficacia de la vacuna inactivada de VHA y si su aplicación produce un incremento transitorio o persistente en la carga viral del paciente.

JUSTIFICACIÓN

En algunos estudios, las inmunizaciones han demostrado estar asociadas con una elevación aguda de la carga viral de VIH, la cual puede persistir por algunas semanas. Pero su significancia clínica, si es que la hay, no se comprende en su totalidad. (7,21,22)

En nuestro país la prevalencia de infección por VHA fue alta hasta hace unos años en que debido a la introducción de medidas sanitarias en la población se disminuyó su frecuencia. Esto ha permitido que un 50% aproximadamente de los menores de 10 años carezcan de inmunidad natural contra este virus. La población de niños que se atienden en nuestro hospital con el diagnóstico de infección por VIH-1 tiene un promedio de edad de 7 años. La prevalencia de anticuerpos en este grupo de pacientes es de 33% según un estudio reciente por lo que es importante inmunizar esta población de pacientes pero al mismo tiempo conocer si este estímulo inmunológico favorece el incremento en la concentración de partículas virales en el plasma. (14)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Cualquier inmunógeno, principalmente el vacunal, es capaz de inducir una actividad y proliferación de los linfocitos T CD4.

Secundario a este fenómeno, el virus de VIH contenido en los linfocitos T CD4 sufre una replicación, aumentando así la carga viral. La significación o duración de este incremento no está descrito en niños inmunizados con vacuna inactivada para virus de HA.

Por lo que se plantean las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Produce la aplicación de vacuna inactivada de VHA incremento en la carga viral plasmática de VIH-1?

2. De existir tal fenómeno. ¿Existe relación entre el incremento de la carga viral y el grado de inmunodeficiencia presente en cada uno de los individuos?

3. De existir tal fenómeno . ¿Existe relación entre el incremento de la carga viral y la magnitud de la CV previa a la inmunización?

HIPOTESIS

1. La aplicación de la vacuna inactivada de VHA producirá un incremento en la carga viral los sujetos inmunizado.

2. Existe correlación entre el incremento de la carga viral y el grado de inmunodepresión, determinado por cuenta de células CD4+, de los sujetos inmunizados.

3. Existe correlación entre el incremento de la carga viral y la magnitud de la carga viral previa a la inmunización.

OBJETIVO GENERAL.

1. Conocer si la aplicación de vacuna inactivada de VHA produce incremento de la CV.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Conocer si existe relación entre la magnitud del incremento de la CV y la CV previa presente en el momento de inicio de la inmunización con VHA

2. Conocer si existe relación entre el incremento de la CV y el estado de inmunidad del sujeto.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Material y Métodos

Lugar donde se realizó el estudio: Realizado en los pacientes de la Clínica de VIH/SIDA del Servicio de Infectología del Hospital de Pediatría.

Diseño de la Investigación

a) Por la captación de la información: retrolectivo

b) Por la medición del fenómeno en el tiempo: longitudinal.

Diseño del estudio: Serie de casos.

Este trabajo forma parte de un estudio de eficacia de la vacuna inactivada de VHA en denominado "Respuesta inmune a la vacuna inactivada de hepatitis A en niños infectados por el virus de inmunodeficiencia humana-1", aprobado y registrado por el Comité Local de Investigación y de Bioética con el número 2004-3603-0052

Este estudio incluyó a 25 pacientes identificados con serología negativa para VHA, a los cuales se les aplicaron 2 dosis de vacuna inactivada de 720 UE (VAQTA), con un intervalo de 6 meses. Se les midió la respuesta inmune mediante la medición cuantitativa de anticuerpos específicos para VHA. Durante su seguimiento se realizaron determinaciones cuantitativas de la CV y células CD4, mediante la técnica de RT-PCR y fluorometría respectivamente.

A cada paciente o a sus familiares se les explicó el objetivo del estudio y se les solicitó firma de hoja de consentimiento informado. Se solicitó y se obtuvo el apoyo financiero del Fondo para el Fomento de la Investigación Médica (FOFOI) con el número IMSS-2004/122.

Para el presente estudio, se incluyeron los 25 pacientes vacunados y se incluyeron una serie de pacientes con el mismo diagnóstico, pero sin haber recibido el estímulo vacunal de VHA. Se identificaron las determinaciones de CV y células CD4+ realizadas en ambos grupos durante el mismo período de seguimiento (basal, 8 y 28 semanas), revisándose los expedientes clínicos respectivos. Se identificó el tipo de tratamiento y apego al mismo; asimismo se buscó la presencia de infecciones graves intercurrentes que pudieran explicar un incremento transitorio o no de la CV.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana, mayores de un año y menores de 16 años.

Pacientes con estudios completos de CV y células CD4+, durante el seguimiento en el año de aplicación de la vacuna (2004-2005)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que durante el estudio tuvieron mal apego al tratamiento, basado en el interrogatorio a los familiares.

Presencia de anticuerpos contra- VHA al inicio del estudio. (para casos)

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que no tuvieran el esquema completo de vacunación para VHA.

Plan de codificación y captura

Toda la información del estudio se recopiló en formularios precodificados, uno por cada paciente(anexo 5). Al término del llenado de los cuestionarios se hizo la codificación numérica de los mismos, capturándose los datos dentro del programa Microsoft Excel. La base original se trasladó a formato nativo en SPSS-Windows versión 12.0 para la etapa de análisis de resultados.

Análisis estadístico

Se realizaron medias de la edad y para la descripción de la población estudiada.

Se aplicó estadística inferencial para comparar las medias del número de copias/ml determinados en el momento basal, a las 8 y 28 semanas de seguimiento. En aquellas en que la distribución fue normal, se utilizó prueba de T pareada y en las que no lo fue, se utilizó prueba de Wilcoxon.

Para controlar el efecto de la vacuna de HAV sobre la CV, se realizó comparación entre los grupos de vacunados y no vacunados, mediante el análisis de CV por prueba de T de student para las de distribución normal y con prueba de U-Mann Whitney en las de distribución no paramétrica.

Se aplicó prueba de χ^2 para comparar el porcentaje de pacientes con aumento de la CV en los dos grupos durante los diferentes tiempos de análisis.

Se realizó la definición operacional de las variables en el anexo 6.

RESULTADOS.

Se estudiaron 40 pacientes con el diagnóstico de infección por VIH, de los cuales 25 fueron inmunizados con vacuna de hepatitis A inactivada y 15 funcionaron como controles. La media de edad en todo el grupo fue de 5.67 años ($DS \pm 3.44$), siendo de 4.96 años ($DS \pm 2.6$) en los vacunados y de 6.93 años ($DS \pm 4.3$) en el grupo control. La distribución por grupo etario y género se muestra en las figuras 1 y 2.

Figura 1.

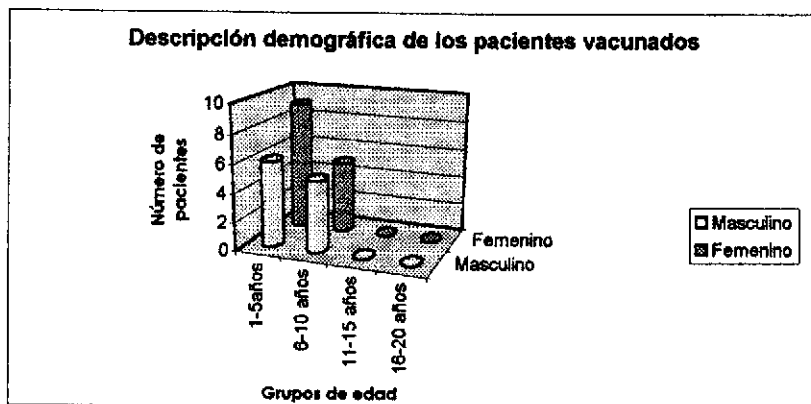
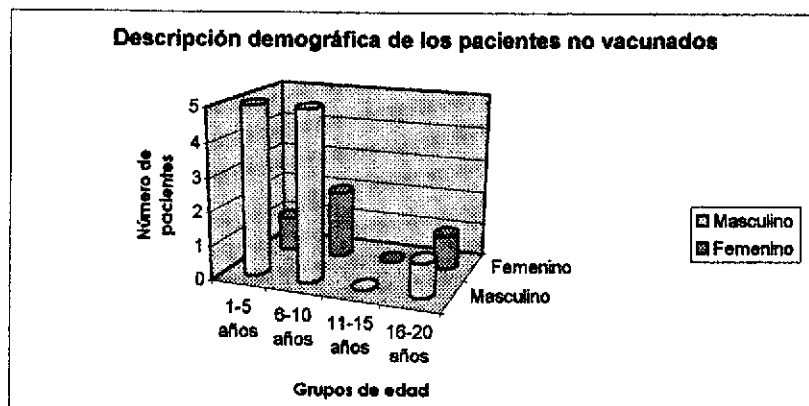


Figura 2.



No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de ambos grupos como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de 40 pacientes infectados por VIH-1, inmunizados y no inmunizados con vacuna inactivada de VHA.

Característica	No Vacunados (n=15)				Vacunados (n=25)				Valor de p
	Promedio	Desviación estándar	n	Porcentaje (%)	Promedio	Desviación estándar	n	Porcentaje (%)	
Edad (años)	6,93	±4,34	-	-	4,96	±2,66	-	-	0,061
Sexo	Masculino	-	-	11	73	-	-	11	44
	Femenina	-	-	4	27	-	-	14	56
Peso (kg)	22,09	±18,84	-	-	17,50	±4,69	-	-	,313
Talla (cm)	107,43	±28,70	-	-	102,56	±13,74	-	-	,211
Superficie Corporal	0,75	±0,43	-	-	0,71	±0,14	-	-	,523
Infecciones Intercurrentes	Asintomáticas	-	-	8	53	-	-	13	52
	Sintomáticas	-	-	7	47	-	-	10	48

Todos los pacientes recibieron HAART, el 60% del grupo vacunado recibió combinación de Lopinavir-Ritonavir y dos inhibidores de transcriptasa reversa; mientras que el grupo control recibió el mismo esquema en el 80% (Tabla 2).

Tabla 2. Fármacos utilizados y porcentaje de pacientes que los recibieron al inicio del estudio.

Fármacos	Vacunados	No vacunados
	n(%)	n(%)
Zidovudina/Lamivudina/ Lopinavir-Ritonavir	9(36)	4(26)
Zidovudina/Didanosina/Lopinavir-Ritonavir	6(24)	8 (53)
Zidovudina /Lamivudina/Ritonavir	8 (32)	0 (0)
Zidovudina/Ritonavir/ Lopinavir-Ritonavir	1 (4)	0 (0)
Zidovudina/Didanosina/Ritonavir	1 (1)	0 (0)
Didanosina/Stavudina/Lopinavir-Ritonavir/Nevirapina	0 (0)	1 (7)
Total	25 (100)	15 (100)

El 50%(12/24) de los pacientes vacunados tenían valores de carga viral basal por abajo del límite de detección en el momento inicial(<1.69 log 10 de copias de RNA/ml), y el mismo porcentaje (10/20) conservó dicho nivel al final del estudio. En el grupo control el 47% (7/15) y 57% (8/14) presentó dichos valores en los tiempos respectivos.

En la tabla 3, se presenta la variación en la CV a la octava semana y al final del estudio respecto a la CV basal en ambos grupos de pacientes. Se consideró significativa esta variación cuando fue >0.5 log10.

Casi dos terceras partes de los pacientes no mostraron variación de la CV a la 8 y 28 semana de seguimiento, alrededor del 25%, mostró incremento a la octava semana pero con reducción en este porcentaje al 10% aproximadamente en ambos grupos. Entre el 10 y 20% mostraron decremento de la CV en las dos mediciones en ambos grupo. No existieron diferencias significativas cuando se compararon los porcentajes presentados por ambos grupos en las dos determinaciones.

Tabla 3. Variación en la carga viral en pacientes vacunados y no vacunados.

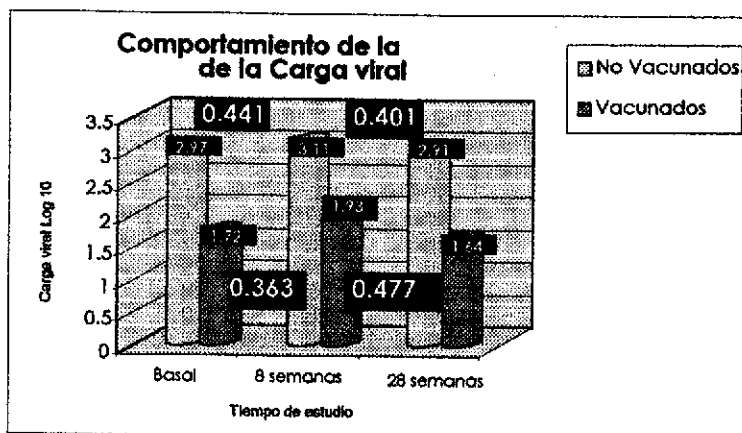
	Vacunados		No vacunados	
	n (%)		n (%)	
	8 semanas*	28 semanas*	8 semanas*	28 semanas*
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Incremento significativo (CV >0.5 log ₁₀ ⁺)	6(25)	3(14)	3(27)	1(10)
Decremento significativo (CV >0.5 log ₁₀ ⁺)	4(17)	4(19)	1(9)	2(20)
Sin cambios	14(58)	14(67)	7(64)	7(70)
Total	24	21	11	10

*no existieron diferencias significativas entre los grupos por χ^2

⁺ Carga viral dada en log 10 del número de copias de RNA de VIH/ml

Debido a que tuvieron una distribución no normal se aplicó prueba de Wilcoxon. No se encontraron diferencias significativas entre las medianas de los tres tiempos evaluados en el grupo de los vacunados ni en el de no vacunados. (Figura 3).

Figura 3.



Δ a las 8 semanas: Diferencia de la carga viral entre basal y a las 8 semanas del estudio.

Δ a las 28 semanas: Diferencia de la carga viral entre basal y a las 28 semanas del estudio.

Se calculó la U de Mann-Whitney para la comparación de carga viral basal entre los vacunados y los no vacunados en forma basal, 8 semanas y 28 semanas encontrando diferencias significativas en los 3 tiempos de comparación ($p < 0.05$).

No encontramos correlación entre la carga viral basal y el incremento de la misma a las 8 y 28 semanas posterior a la aplicación de la vacuna, en los dos grupos estudiados.

En nuestro estudio no se encontró correlación entre el incremento de la carga viral (Δ) a las 8 y 28 semanas y el porcentaje de linfocitos CD4+ determinado en forma basal (Figuras 4,5,6 y 7).

Figura 4.

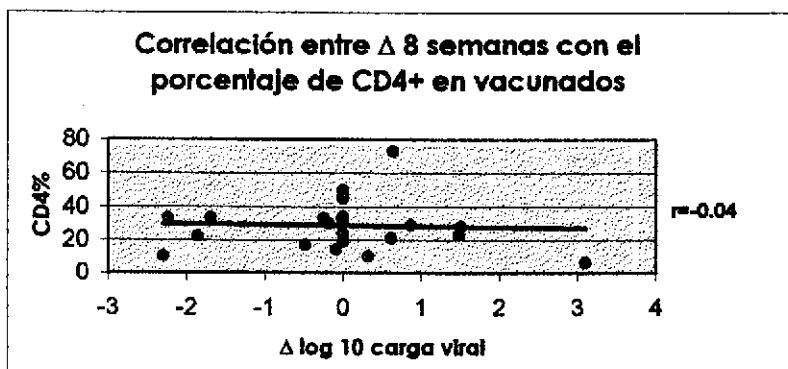


Figura 5.

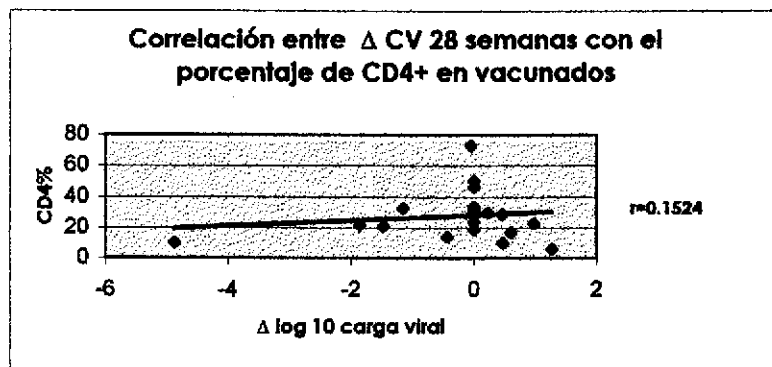


Figura 6.

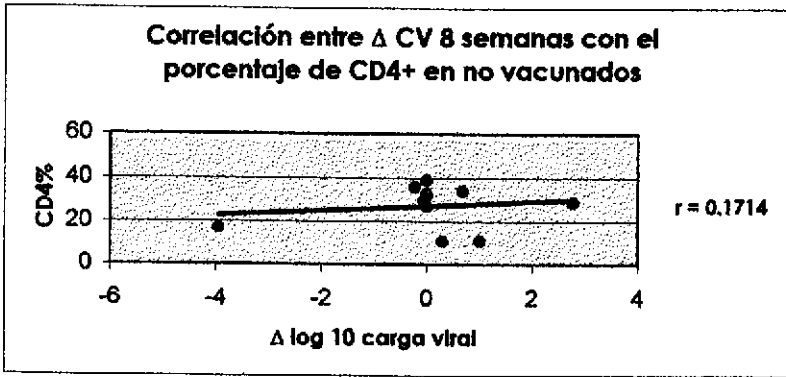
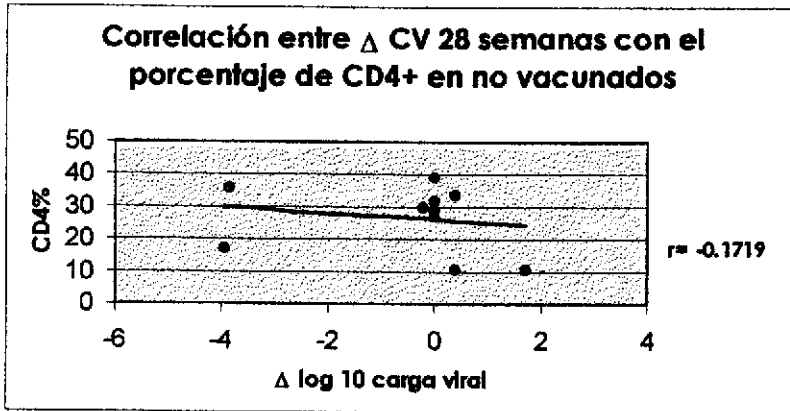


Figura 7.



DISCUSIÓN.

La activación del sistema inmunológico es una respuesta normal ante un estímulo antigénico. La aplicación de vacunas es la manera más efectiva de evitar la adquisición de un proceso infeccioso, sin embargo en los pacientes infectados por VIH estos estímulos antigénicos, tienen el potencial riesgo de incrementar la replicación viral y por consiguiente elevar su número a nivel periférico. La significación de este fenómeno dentro de la enfermedad de los pacientes se desconoce.

En el momento actual, múltiples vacunas han sido estudiadas en este tipo de pacientes para observar el incremento en la carga viral, sin embargo no se tienen reportes de la vacuna inactivada contra hepatitis A en niños.

En este estudio se investigó el efecto de la vacuna inactivada de VHA sobre el incremento de la carga viral plasmática en los pacientes inmunizados y se comparó con un grupo control de pacientes que no recibieron tal inmunización.

Diversos estudios han mostrado en forma aislada incremento en la carga viral posterior a la inmunización con diversas vacunas (viremia transitoria)(21,23,24 y 25), sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre la carga viral al momento basal, a las 8 o 28 semanas posterior a la inmunización. En los estudios descritos, el incremento se encuentra principalmente en las primeras 6 semanas de la inmunización, por lo que quizá la persistencia de una constante concentración de partículas virales pudo deberse al tiempo en el cual fueron tomadas las muestras sanguíneas. (8 y 28 semanas). En todo caso, la modificación de la carga viral parece ser un fenómeno transitorio que probablemente es contenido por el sistema inmune aún a pesar de que exista deterioro, como se evidencia en nuestro estudio al correlacionar la diferencia de la carga viral (Δ) y el porcentaje de linfocitos CD4+.

Con el objetivo de controlar otras fuentes de variación de la carga viral se seleccionó un grupo de pacientes que no recibieran vacuna inactivada VHA; este grupo, sin embargo, tuvo una media de edad mayor que el grupo inmunizado, y a pesar de que el porcentaje de sujetos con concentraciones virales bajo el límite de detección fue similar, la mediana de la carga viral fue mayor. Esto pudo deberse a que estos pacientes han recibido durante más tiempo mayor número de fármacos, creando probablemente resistencia hacia los mismos. Las infecciones intercurrentes que se ha descrito incrementan la carga viral, fueron encontradas en un porcentaje similar en ambos grupos, sin embargo, la falta de adherencia al tratamiento fue establecido en dos pacientes que fueron inmunizadas y en ninguno de los pacientes controles.

Aunque en el presente trabajo no se estudiaron los efectos secundarios atribuidos a la administración de la vacuna, podemos concluir que la administración de la vacuna inactivada de HA en niños infectados por VIH-1 es segura y bien tolerada, por lo que recomendamos su administración en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piot P, Merson MH. Global Perspectives on Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.p. 1332-1526
2. Vazquez-Rosales JG, Solórzano Santos F, Alvarez-Muñoz MA. et al. Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México. Rev Invest Clin 2004; 56 (2):153-168
3. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for Human Immunodeficiency Virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43 (RR-12): 1-17
4. Sánchez-Huerta G, Palacios-Saucedo G. Tratamiento Antirretroviral de la Infección por VIH/SIDA en Pediatría y Profilaxis. En: Miranda-Novales G, Solórzano Santos F, Games Eternod J: Guía Práctica para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Infecciosas. 2ª Ed. México: Méndez Editores; 2004.p.537-547
5. Benson CA, Kaplan JE, National Institutes of Health; Infectious Diseases Society of America. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America.MMWR Recomm Rep 2004 ;53(RR-15):1-112
6. von Reyn CF, Clements CJ, Mann JM. Human Immunodeficiency Virus Infection and Routine Childhood Immunisation. Lancet 1987; 2: 669-672
7. Clements CJ, von Reyn CF, Mann JM. HIV infection and routine childhood immunization; a review. Bull World Health Organ 1987; 65:905-911
8. Borkowsky W, Rigaud M, Krasinsky K. et al. Cell-mediated and Humoral Immune Responses in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus during the First Four Years of Life.J Pediatr 1992; 120:371-375

9. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:510-518
10. Hepatitis viral. En: Kumate J, Muñoz O, Gutiérrez G, Santos Preciado JI: *Manual de Infectología*. 16 ed. Ed México: Méndez Editores; 2001.p.211-241
11. Lemon, S.M. Type A viral hepatitis, new developments in an old disease, *NEJM* 313(17): 1059-1067, 1985.
12. Kumate J, Alvisouri AM, Isibasi A. Serologic survey of hepatitis A antibodies in Mexican children. *Bull PAHO* 1982; 16: 156-160.
13. Foquernie L, Meynard JL, Charrois A. et al. Ocurrence of Acute Hepatitis A in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *CID* 2001; 32:297-299
14. Juárez I. Proceso de Cambio en el patrón de endemicidad de la infección por virus de hepatitis A en una población infantil. Datos no publicados.
15. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization. *MMWR* 45(15): 19, 1996.
16. Cofré J Abarca K. Vacuna anti hepatitis A. *Rev Chil Infect* 2003; 20 (4): 243-252
17. Wallace MR, Brandt CJ, Earhart KC, et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Hepatitis A Vaccine among HIV-Infected Subjects. *CID* 2004; 39:1207-1213
18. Kemper C, Haubrich R, Dubin G, et al. Safety and Immunogenicity of Hepatitis A Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *JID* 2003;187:1327-31.

19. Ida S, Tachikawa N, Nakajima A. et al. Influence of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection on Acute Hepatitis A Virus Infection. *CID* 2002; 34:379-385
20. Borkowsky W, Steele CJ, Grubman S. et al. Antibody responses to bacterial toxoids in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1987; 110:563-566
21. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996;334:1222-1230
22. Immunologic Considerations In HIV-Infected Children 2003 www.hivguidelines.org New York State Department of Health AIDS Institute Committee for the Care of Children and Adolescents with HIV Infection.
23. Goetz M. Viral load response to a pneumococcal conjugate vaccine, polysaccharide vaccine or placebo among HIV-infected patients. *AIDS* 2002; 16:1421-1423.
24. Keller M, Deveikis A, Cufillar-Garcia M. et al. Pneumococcal and influenza immunization and human immunodeficiency virus load in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:613-8.
25. Ortigao-de-Sampaio MB, Shattock RJ, Hayes P. et al. Increase in plasma viral load after oral cholera immunization of HIV-infected subjects. *AIDS* 1998;12:145-50.

Anexo 1. Clasificación clínica para la infección de VIH en pediatría.

Categoría N: asintomática.

Niños sin signos ni síntomas atribuibles a la infección por el VIH, o solo una de las condiciones de la categoría A.

Categoría A: sintomatología leve.

Niños que presentan dos o más de las siguientes condiciones, pero ninguna de las que se describen en las categorías B y C.

- Linfadenopatía (≥ 0.5 cm en más de dos localizaciones)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infección recurrente o persistente de las vías respiratorias superiores, sinusitis u otitis media

Categoría B: sintomatología moderada

Niños que presentan manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por VIH diferentes de las enumeradas en la categorías A y C. Ejemplos:

- Anemia $< + 8$ g/dl), neutropenia $< 1.000/mm^3$) o trombocitopenia $< 100 000/mm^3$) persistente por 30 días o más
- Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (episodio único)
- Candidiasis orofaríngea persistente (> 2 meses) en niño mayor de 6 meses
- Diarrea recurrente o crónica
- Infección por Citomegalovirus, de comienzo antes del mes de edad
- Estomatitis por virus Herpes simplex (VHS), recurrente (más de 2 episodios en 1 año)
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS, de inicio antes del mes de edad
- Herpes Zoster, al menos 2 episodios o más de un dermatoma
- Neumonía intersticial linfoide (NIL)
- Nocardiosis
- Toxoplasmosis, inicio antes del mes de edad
- Varicela diseminada
- Hepatitis
- Miocardiopatía
- Nefropatía
- Fiebre persistente (duración > 1 mes)

Categoría C: sintomatología grave.

Niños que presentan alguna de las condiciones enumeradas en la definición de caso de SIDA de 1987, a excepción de la N1L

- Infecciones bacterianas confirmadas, graves (septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis o artritis, o abscesos de órganos internos), múltiples o recurrentes. Al menos dos episodios en dos años.
- Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea y pulmones)
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis o isosporidiosis con diarrea de más de 1 mes de duración
- Enfermedad por CMV (localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos)
- Infección por VHS con úlceras mucocutáneas persistentes durante más de 1 mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis, de cualquier duración, que se inicie después del mes de vida
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
- Toxoplasmosis cerebral, de inicio posterior al mes de vida
- Bacteremia por *Salmonellas* no tíficas, recurrentes
- Infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diseminada o extrapulmonar
- Infección por complejo *Mycobacterium avium*, diseminada (localización distinta de pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Infección por otros *Mycobacterium*, diseminada (localización distinta de pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Infecciones por otros agentes oportunistas
- Encefalopatía progresiva: al menos uno de los siguientes hallazgos progresivos, presentes durante al menos 2 meses: a) pérdida o retraso en la adquisición de logros propios de la edad, o disminución de la capacidad intelectual, b) alteración del crecimiento del cerebro o microcefalia, c) déficit motor simétrico
- Linfoma primario de sistema nervioso central
- Otros linfomas
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sarcoma de Kaposi
- Síndrome de emaciación: pérdida mantenida de peso > 10%, más diarrea crónica (al menos 30 días), o fiebre documentada (durante mínimo 30 días, intermitente o constante)

Anexo 2. Clasificación Inmunológica basada en el recuento de CD4+ en niños con infección por VIH.

Categorías inmunológicas	Edad en los niños					
	<12 m		1-5 años		6-12 años	
	No/mm ³	%	No/mm ³	%	No/mm ³	%
Categoría 1. Sin Inmunosupresión	>1500	>25	>1000	>25	>500	>25
Categoría 2 Inmunosupresión moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
Categoría 3 Inmunosupresión severa	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Anexo 3. Clasificación de la infección VIH pediátrica.

Categorías clínicas				
Categorías inmunológicas	Asintomática	Sintomatología leve	Sintomatología moderada	Sintomatología grave
Categoría 1: Sin inmunodepresión	N1	A1	B1	C1
Categoría 2: Inmunodepresión moderada	N2	A2	B2	C2
Categoría 3: Inmunodepresión severa	N3	A3	B3	C3

Anexo 4. Esquema de vacunación en niños infectados con VIH-1.

Vacunas	Infección VIH asintomática	Infección VIH sintomática	VIH/SIDA
BCG	Si (nacimiento)	No	No
Difteria y Tétanos	Si(6,10,14 semanas)	Si	Si (utilizar toxoide tetánico y diftérico, y pertusis acelular)
Poliovirus oral	Si (0,6,10,14 semanas)	Si	No(utilizar vacuna inactivada de polio)
Sarampión	Si(6 y 9 meses)	Si	Si (contraindicada si el porcentaje de CD4+<15)
Hepatitis B	Si(mismo que para niños no infectados por VIH)	Si	Si
Fiebre Amarilla	Si	No (se necesitan más estudios)	Si
Neumococcica			Si
<i>H. influenzae</i> tipo B			Si
Meningococcica			Si
Influenza			Si (no <6 meses)
Varicela			Si
Ántrax			Si está indicada
Peste			Si está indicada

Anexo 5. Hoja de recolección de datos

Ficha de identificación.

Nombre: _____

Número de afiliación: _____

Fecha de nacimiento: _____

Diagnóstico: _____

Fecha en que se estableció el diagnóstico: _____

Vacunado: _____ No vacunado: _____

	FECHA DE VACUNACIÓN	CARGA VIRAL VIH-1 COPIAS /ML	CARGA VIRAL VIH-1 LOG/10	CD4+ CÉLULAS/ μ L TOTALES	CD4+ CÉLULAS/ μ L %
BASAL					
Después de la primer dosis 8 semanas					
Después de la segunda dosis 28 semanas					

Evaluación clínica

FECHA	PESO(kg)	TALLA(cm)	INFECCIONES INTERRECURRENTES
BASAL			
Después de la primer dosis 8 semanas			
Después de la segunda dosis 28 semanas			

Tratamiento antiretroviral.

FECHA	MEDICAMENTOS	DOSIS	POSOLOGIA
BASAL			
Después de la primer dosis 8 semanas			
Después de la segunda dosis 28 semanas			

Anexo 6. Definición operacional de las variables

Variable	Definición	Nivel y/o escala	Categorías/unidades.
Vacuna hepatitis A	de vacuna de virus completo inactivado	Variable Cualitativa nominal Variable Independiente	Si No
Carga viral	Cantidad de materia genético del VIH (RNA) que se encuentra en el plasma, determinados mediante RT-PCR(Cobas Amplicor Monitor Roche). Con limite de detección de 50 copias por mililitro.	Cuantitativa continua Variable dependiente	Número de copias de RNA viral /ml
Linfocitos CD4	Número de células linfocíticas con marcador CD4 en sangre periférica, determinado mediante fluorometría	Cuantitativa discreta	Cifra de Linfocitos CD4+/ μ l totales y porcentaje
Infecciones graves	Las presentadas dentro de la Categorías B y C de la Clasificación clínica de niños infectados por VIH del CDC MMWR 1994	Cualitativa	Presente o ausente

Anexo 7. Cronograma de actividades.

Actividad	Fecha
Delimitación del tema a estudiar	Octubre de 2004
Recuperación, revisión y selección de bibliografía	Noviembre-Diciembre 2004
Elaboración de protocolo	Enero-Febrero 2005
Recolección de información y realización operativa	Marzo-abril 2005
Análisis de resultados	Mayo 2005
Escritura de tesis	Junio-Julio 2005