



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**E**  
**DISCORDANCIA DE LA DESPUESTA INMUNOLÓGICA  
Y VIRAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
INFECCIÓN POR VIH/SIDA**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN**

**PEDIATRÍA**

**PRESENTA**

**DRA. CLAUDIA ANTONIA SIFUENTES VELA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DRA. NORIS PAVIA RUZ**

**ASESOR:**

**DRA. CLAUDIA PATRICIA VILLALOBOS**



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO**  
**FEDERICO GÓMEZ**  
Instituto Nacional de Salud

**MÉXICO, D. F.**

**Agosto 2007**



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

□

DISCORDANCIA DE LA DESPUESTA INMUNOLÓGICA  
Y VIRAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
INFECCIÓN POR VIH/SIDA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA ANTONIA SIFUENTES VELA

DIRECTOR DE TESIS:

---

DRA. NORIS PAVIA RUZ

ASESOR:

---

DRA. CLAUDIA PATRICIA VILLALOBOS



## AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme el maravilloso regalo de la vida y de la libertad. Gracias por tu amor y tu bondad conmigo, eres mi mayor fortaleza.

A mis padres, por su amor y apoyo incondicional, por animarme y confiar en mí. No hubiera llegado hasta aquí sin ustedes, este logro es suyo. Los amo.

A mis hermanos Ligia, Lety y Juan Mario, que han sido un gran apoyo en estos años estando lejos de casa. Gracias infinitas por su cariño.

A mis niños consentidos: Meli, Gimena, Vale, Rafita, Hugo, Dannita, Dany, Tona y América. Que así como han sido lo que más he extrañado en estos 3 años, son mi principal ilusión y motivo para regresar a casa. Los amo con todo mi corazón.

A Alfredo, el amor de mi vida. Gracias por tu amor, tu apoyo incondicional, tu confianza, tu amistad y por hacerme tan feliz todos estos años juntos. Te amo.

A la Sra. Elena y a toda la Fam. López Mora. Gracias infinitas por su cariño, su confianza y todas sus atenciones conmigo. No lo hubiera logrado sin su apoyo.

A las mejores amigas y compañeras: Lluvia y Jessi. Gracias por su cariño y apoyo, las quiero mucho. Y claro, por su gran ayuda en este trabajo. A la Sra. Anita Reyes, mil gracias por su valiosa ayuda, no hubiera podido hacerlo sola.

A otras personas muy especiales: Lupita, Cristina, Sandy, Karina, Wendy, Juan Pablo, Toño. Gracias por su amistad, los quiero mucho.

Al Hospital y a todos los niños y niñas que pude conocer en estos años. Gracias a ellos y sus familias, por que a pesar del sufrimiento, nos permitieron la confianza para cuidar y aprender de ellos. Ustedes son el principal motivo.

A todos mis maestros, que me brindaron la oportunidad de aprender de sus conocimientos y experiencia, por su interés en enseñarme no sólo conocimientos científicos y principios éticos, sino también a amar a los niños y a la pediatría, y a saber que siempre habrá mucho que seguir aprendiendo. Un agradecimiento especial al Dr. Antonio Zamora, quien es uno de los que más se preocupa por que los residentes de pediatría aprendamos todos los días.  
Gracias por su sencillez y su ejemplo.

A la Dra. Noris, muchas gracias por su tiempo y su apoyo para este trabajo.

INDICE	PÁGINA
Antecedentes	1
Planteamiento del problema	12
Justificación	12
Objetivos	13
Hipótesis	13
Métodos	14
Variables	14
Análisis estadístico	16
Resultados	17
Discusión	24
Bibliografía	27

## ANTECEDENTES

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es causado por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), miembro de la familia Retroviridae que pertenece al género *Lentivirus*. Existen dos tipos de VIH, que se designan VIH-1 y VIH 2. El VIH-1, el mejor conocido, causante de la mayor parte de los casos de SIDA en el mundo. <sup>1</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La epidemia mundial de SIDA continúa creciendo y existen indicios preocupantes de que en algunos países que hasta fechas recientes tenían tasas de infección por el VIH estables o en retroceso, éstas vuelven a aumentar. Sin embargo, también se observan descensos en las tasas de infección en algunos países, así como tendencias positivas en el comportamiento sexual de los jóvenes.

De acuerdo con los datos más recientes que se dan a conocer en la *Situación de la epidemia de SIDA 2006* del ONUSIDA/OMS, se estima que actualmente viven con el VIH alrededor de 39,5 millones de personas. En 2006 se produjeron 4,3 millones de nuevas infecciones, de las cuales 2,8 millones (65%) correspondieron a África subsahariana y hubo importantes aumentos en Europa oriental y Asia central, donde se observan algunos indicios de que las tasas de infección han crecido en más del 50% desde 2004. En 2006, 2,9 millones de personas fallecieron como consecuencia de enfermedades relacionadas con el SIDA.

Los nuevos datos indican que en los países donde los programas de prevención no se han sostenido o no se han adaptado a los cambios de la epidemia, las tasas de infección se mantienen estables o vuelven a incrementar.<sup>2</sup>

A pesar de que América Latina y el Caribe, tienen una epidemia más reciente, el número de infecciones de VIH rebasó la cifra de 1.7 millones de infecciones (1.7 millones producidas en América Latina y 250,000 producidas en el Caribe). Sin embargo, lo más preocupante, es que el Caribe se ha convertido en la segunda región más afectada por la epidemia del SIDA, después de la África subsahariana, con una prevalencia del 1.2% en la población adulta.<sup>3</sup>

México se clasifica como un país con una epidemia de SIDA concentrada en los grupos que mantienen prácticas de riesgo: 13.5% de prevalencia de VIH en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), 15.0% en trabajadores del sexo comercial y 3.9% en hombres usuarios de drogas inyectables (últimas encuestas disponibles). En contraste, la prevalencia de VIH en población adulta de 15 a 49 años de edad es del 0.3%, lo cual significa que tres de cada mil personas adultas podrían ser portadoras del VIH en nuestro país.

De acuerdo a las estimaciones más recientes del Centro Nacional para la Prevención y Control del SIDA (CENSIDA), en México existen 182 mil personas adultas infectadas por el VIH.

Desde 1983, año en que inició esta epidemia en nuestro país, hasta el 15 de noviembre del 2006, en el Registro Nacional de Casos de SIDA se han contabilizado en forma acumulada 107,625 casos de SIDA, de las cuales el 83% son hombres y el 17% son mujeres. Las personas de 15 a 44 años de edad constituyen el grupo más afectado con 78.7% de los casos registrados.<sup>4</sup>

El primer caso de SIDA pediátrico en México fue diagnosticado en 1985 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y publicado en 1986.<sup>5</sup> Para 1988 se habían reportado 1,126 casos totales de SIDA en México, de los cuales 3.8% correspondía a menores de 15 años. Durante el año 2006, se reportaron 7829 casos, de los cuales 2662 fueron pacientes menores de 15 años, en forma acumulada, lo que corresponde a un 2.4% del total de casos en nuestro país, sólo en el año 2006. Hasta la fecha, la vía de transmisión que predomina en pacientes menores de 15 años de edad es la perinatal, reportando en México durante el año 2005, 101 casos, de ellos el 99% lo había adquirido en forma vertical. Correspondiendo al 82.3% de casos acumulados de 1983 al 2005.<sup>4</sup>

## FISIOPATOGENIA

La infección por VIH es un proceso crónico que implica una producción elevada de viriones, acompañada de la consecuente destrucción de linfocitos CD4+ (efecto citopático). Esta destrucción celular es compensada durante varios años, hasta que las reservas corporales se agotan, lo que desemboca en una depleción de estos linfocitos, que son coordinadoras de la respuesta inmune, razón por la cual se produce una inmunodeficiencia adquirida.<sup>6</sup>

Las variantes virales presentes en la mayoría de los individuos al principio de la enfermedad son macrofagotrópicas lo que les da la ventaja de permanecer por largo tiempo y de “escondverse” del sistema inmune, mientras que cuando existe un cambio de tropismo a mayor afinidad por células T, se incrementan los efectos citopáticos en los linfocitos originando la inmunodeficiencia. El huésped participa activamente en la selección natural que se establece de variantes virales a través de la expresión de diversos receptores y co-receptores para el virus. Dentro de los co-receptores virales (receptores accesorios al principal o CD4+) de mayor importancia, se encuentran los receptores de quimiocinas, entre los que destacan CCR5 para cepas con tropismo por macrófagos y CXCR4 para aquellas con tropismo por linfocitos T. La respuesta inmune generada por el huésped es variada, pero se considera que la más

importante es la citotóxica mediada por linfocitos CD8+ (linfocitos T citotóxicos). La generación de una respuesta citotóxica adecuada depende de la presencia de células CD4+ por lo que la disminución de estas células afecta importantemente también la capacidad del organismo de luchar contra el virus.<sup>6</sup>

La transmisión vertical de madre a hijo, es la vía de adquisición más común del VIH en menores de 15 años. La transmisión transplacentaria pudiera ocurrir tempranamente durante la gestación en algunos casos, la mayoría son infectados tardíamente o bien durante el parto y el RNA viral sólo es detectado en plasma posterior a la primera semana de vida. Del resto, un porcentaje importante tiene una posible infección intrauterina, ya que el RNA es detectado en el plasma del producto dentro de las primeras 48 horas de vida. La concentración del virus en sangre es inicialmente baja en aquellos infectados cerca del nacimiento, se eleva en los siguientes dos meses de vida y disminuye posteriormente.<sup>7</sup>

De forma paralela al plasma, los ganglios linfáticos muestran numerosas células con expresión de RNA viral, lo que indica que estos órganos son los sitios primarios de infección. Durante la fase crónica de la infección este patrón de hibridación se modifica, ya que los virus son atrapados en la red de células dendríticas foliculares, coincidiendo con una caída en la concentración de partículas virales circulantes. Es probable que el inicio de la respuesta inmune celular mediada por citotoxicidad y la respuesta humoral, sean responsables de esta limitación inicial de la infección por VIH-1. Sin embargo, este éxito inicial es en mayor o menor tiempo superado por la capacidad viral para evadir al sistema inmune.<sup>7</sup>

En los estadios terminales de la enfermedad existe una gran alteración en el sistema inmune, la cual es evidenciada por las alteraciones presentes en los ganglios linfáticos como: involución folicular, hipervascularidad y fibrosis con desaparición de células dendríticas foliculares. La habilidad para establecer una respuesta inmune contra nuevos antígenos, así como una respuesta de memoria están severamente alteradas en ausencia de una red de células dendríticas foliculares. Esta pérdida de la capacidad para iniciar y mantener una respuesta inmune lleva a una inadecuada supresión de la replicación viral y a un incremento en la susceptibilidad de infecciones oportunistas.<sup>7</sup>

## DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de infección por VIH en pacientes menores de 18 meses de edad, se requiere aislamiento virológico que detecte el VIH, debido a la persistencia de anticuerpos maternos presentes contra VIH. Las pruebas que se prefieren incluyen pruebas directas que investigan la presencia del genoma viral. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) puede ser realizada para los dos tipos de material genético (DNA ó RNA); la PCR - DNA



VIH detecta el DNA provírico presente en los linfocitos T infectados, que principalmente constituyen las células diana del virus. La detección cuantitativa de RNA de VIH en plasma (Carga viral), ha resultado el índice de mayor utilidad para observar la respuesta al tratamiento. Puede realizarse por varias técnicas, la más utilizada es la amplificación del RNA mediante la transcripción reversa, asociada a la PCR (Amplicor Monitor, Roche Molecular Systems). El límite de detección depende del equipo utilizado, siendo de 400 copias/mL de plasma en el denominado estándar y de 50 copias/mL en el ultrasensible.<sup>7</sup>

En niños de 18 meses de edad y mayores la detección de anticuerpos en plasma por el método ELISA, puede ser utilizado para el diagnóstico. El criterio diagnóstico de infección por VIH incluye una reacción positiva de ELISA y su confirmación mediante Western Blot, que está basada en una separación de proteínas provenientes de lisados de cultivos celulares infectados por VIH y el análisis de diferentes anticuerpos específicos para algunos de estos componentes.<sup>8</sup>

## CLASIFICACIÓN

Clasificación Clínica para la Infección por el VIH en Pediatría  
(Menores de 13 Años) CDC 1994

CATEGORIA	CRITERIOS
Categoría N Asintomáticos	Niños sin signos o síntomas que se consideren secundarios a la infección por el VIH o que presenten únicamente una de las condiciones enunciadas en la categoría A.
Categoría A Sintomatología Leve	Niños con dos o más de las siguientes condiciones, pero sin ninguna de las consideradas en las categorías B y C: § Linfadenopatías (>0.5 cm en más de 2 sitios) § Hepatomegalia § Esplenomegalia § Dermatitis § Parotiditis § Infección respiratoria superior persistente o recurrente (sinusitis u otitis media)
Categoría B Sintomatología Moderada	Niños que cursan con sintomatología atribuible al VIH diferente a la categoría A ó C, ejemplos de esta categoría: § Anemia (Hgb<8mg/dL), neutropenia (<1,000/ml) y/o trombocitopenia (<100,000/ml) que persisten más de 30 días § Un episodio de meningitis bacteriana, neumonía o candidiasis orofaríngea, mayores de 6 meses, persiste >2 meses § Miocardiopatía § Infección por CMV que inicia <1 mes de edad § Diarrea recurrente o crónica § Hepatitis § Estomatitis recurrente por virus del herpes simplex (VHS), más de 2 episodios en un año § Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS de inicio antes del primer mes de edad § Herpes zoster que incluye más de un dermatoma, o dos o más episodios § Leiomiomasarcoma § Neumonía intersticial linfoidea o complejo de hiperplasia linfoidea pulmonar § Nefropatía § Nocardiosis § Fiebre persistente (más de un mes) § Toxoplasmosis que inicia antes de un mes de edad § Varicela complicada o diseminada

Categoría C Sintomatología Grave	§ Infección bacteriana grave, múltiple o recurrente (al menos dos infecciones en un período de dos años): septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis y abscesos (excluir: en piel, otitis media, abscesos de mucosas e infecciones relacionadas con catéteres) § Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquio, traquea, pulmones) § Coccidioidomicosis diseminada (en sitio diferente al pulmonar, cervical o nódulos linfáticos hiliares) § Criptococosis extrapulmonar § Criptosporidiosis o isosporidiosis con diarrea que persista por más de un mes § Enfermedad por CMV que inicia después del primer mes de vida, en un sitio diferente del brazo, hígado y ganglios linfáticos § Encefalopatía § Infección por VHS con úlceras mucocutáneas que persistan más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis en niñas y niños mayores de un mes de edad § Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar § Sarcoma de Kaposi § Linfoma primario en el cerebro § Linfoma de Burkitt, inmunoblástico, de células grandes, de células B o de fenotipo inmunológico conocido § Leucoencefalopatía multifocal progresiva § Enfermedad diseminada o extrapulmonar por Mycobacterium tuberculosis § Otras micobacteriosis, diseminadas § Neumonía por Pneumocystis carinii § Septicemia recurrente por Salmonella no typhi § Toxoplasmosis cerebral en mayores de un mes de edad § Síndrome de desgaste en ausencia de una enfermedad concurrente que sea diferente a la infección por el
--	--

Categorías Inmunológicas basadas en el recuento de CD4+ en niños con infección por VIH de acuerdo con los criterios del CDC de 1994.

		<12 MESES		1 A 5 AÑOS		6 A 12 AÑOS	
	<b>Categorías Inmunológicas</b>	Nº/ml	(%)	Nº/ml	(%)	Nº/ml	(%)
1	Sin Evidencia de Supresión	≥1500	(≥25%)	≥1,000	(≥25%)	≥500	(≥25%)
2	Supresión Moderada	750-1,499	(15%-24%)	500-999	(15-24%)	200-499	(15-24%)
3	Supresión Severa	<750	(<15%)	<500	(<15%)	<200	(<15%)

Clasificación de la infección por VIH en niños menores de 13 años (CDC 1994)

Categorías Clínicas / Categorías Inmunológicas	N: Asintomática	A: Síntomas Leves	B: Síntomas moderados	C: Síntomas graves
1. Sin inmunosupresión	N1	A1	B1	C1
2. Inmunosupresión moderada	N2	A2	B2	C2

3. Inmunosupresión severa	N3	A3	B3	C3

## TRATAMIENTO

En la evolución del tratamiento para la infección por VIH, los medicamentos que inhiben la enzima transcriptasa reversa (TR) fueron los primeros en ser utilizados y su acción puede ser en forma competitiva con las bases nitrogenadas (ITRAN) o en forma directa bloqueando a la enzima TR (ITRNN).

Desde 1996, han surgido medicamentos que actúan inhibiendo las enzimas virales denominadas proteasas (IP), produciendo virus inmaduros o defectuosos incapaces de infectar células. Con la combinación de uno o dos IP y dos inhibidores de la TR ha surgido la denominada terapia altamente efectiva.<sup>7</sup>

Los objetivos de la terapia antirretroviral en niños infectados por VIH, incluyen:

- **Clínicos:** Prolongar la vida, mantener un crecimiento y desarrollo normales, mejorar la calidad de vida (disminuir o evitar las hospitalizaciones, disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a VIH).
- **Inmunológicos:** Restaurar y preservar el sistema inmune.
- **Viológicos:** Reducir la replicación viral por el mayor tiempo y tan bajo como sean posibles, de manera óptima reducir niveles de RNA-VIH en plasma a valores indetectables.

Las Guías para el uso de Agentes Antirretrovirales en Infección por VIH en niños, del Centro de Control de Enfermedades (CDC), revisadas en octubre del 2006, establecen que los pacientes que inician un régimen de terapia antirretroviral, deben ser evaluados a las 2 semanas de haber iniciado, para identificar efectos adversos y asegurarse de que la medicación sea administrada apropiadamente. Posteriormente deben ser evaluados entre las 4 y 8 semanas de haber iniciado el tratamiento, continuando la vigilancia de efectos adversos y apoyar en la adherencia al régimen terapéutico.

De manera subsecuente deben monitorizarse cada 3 a 4 meses, para vigilar tanto adherencia y la eficacia como los potenciales efectos tóxicos de la terapia antirretroviral.<sup>8</sup>

### **Monitoreo inmunológico.**

La interpretación de los valores de los linfocitos CD4+ en niños debe considerarse variable de acuerdo a la edad. Los valores de la cuenta total y porcentaje de los CD4+ en niños no infectados con VIH es considerablemente mayor que los observados en adultos no infectados, y disminuyen lentamente a valores similares a los del adulto alrededor de los 4 a 6 años de edad.<sup>8</sup>

En niños menores de 4 a 6 años de edad la cuenta absoluta de CD4+ tiende a variar más que el porcentaje, por lo tanto, en niños infectados con VIH menores de 4 a 6 años de edad, se prefiere monitorizar el estado inmunológico con el porcentaje de CD4+, mientras que la cuenta absoluta de CD4+, deberá usarse para niños mayores.<sup>9</sup>

El porcentaje y cuenta absoluta de linfocitos CD4+ debe ser medido al momento del diagnóstico de infección por VIH y cada 3 a 4 meses posteriormente. Se debe considerar incrementar la frecuencia de las evaluaciones en niños con sospecha de deterioro clínico, inmunológico ó virológico, para confirmar un valor anormal o cuando se inicia o se cambia la terapia antirretroviral. También puede considerarse en pacientes menores de 6 a 12 meses sin tratamiento antirretroviral, debido a que éstos pueden tener una rápida progresión de la enfermedad.<sup>8</sup>

### **Monitoreo Viroológico.**

La determinación del número de copias de RNA viral en plasma, debe realizarse el momento del diagnóstico y cada 3 a 4 meses posteriormente.<sup>8</sup>

La concentración de RNA- VIH puede ser difícil de interpretar durante el primer año de vida, debido a que los valores son muy elevados y son menos predictivos de riesgo de progresión de la enfermedad que en niños mayores.<sup>9</sup> Diversos estudios prueban que la carga viral es más baja mientras mayor es la edad del niño.<sup>10,11</sup>

A pesar que existen datos que indican que valores elevados de RNA-VIH en plasma están asociados con progresión de la enfermedad, el valor predictivo de concentraciones específicas de RNA-VIH para progresión de la enfermedad y muerte en niños, es moderado.<sup>12</sup>

Durante el seguimiento de los pacientes pediátricos con infección por VIH, debe considerarse el cambio de la terapia antirretroviral en diversas situaciones, incluyendo:

- Respuesta virológica subóptima ó un sostenido incremento de la carga viral.
- Respuesta inmunológica subóptima ó deterioro inmunológico.
- Respuesta clínica subóptima ó progresión clínica de la enfermedad.
- Intolerancia o toxicidad significativas a los medicamentos antirretrovirales.
- Falta de adherencia al tratamiento.

Por lo tanto, la falla el tratamiento antirretroviral se puede definir como una inadecuada respuesta virológica, inmunológica o clínica.

### **Falla Viroológica.**

- ❖ **Respuesta viral incompleta:** Para pacientes previamente vírgenes a tratamiento antirretroviral ó con limitada experiencia antirretroviral, se define como la disminución de  $< 1.0 \log_{10}$  en el número de copias de RNA-VIH de la cuenta basal, después de 8 a 12 semanas de tratamiento, ó mediciones repetidas de RNA-VIH  $> 400$  copias/mL después de 6 meses de tratamiento.
- ❖ **Rebote viral:** Para niños que previamente tuvieron replicación viral a niveles indetectables en respuesta a la terapia, se define como detección repetida de RNA-VIH  $> 400$  copias/mL. Para niños que mostraron respuesta inicial en los niveles de RNA-VIH, pero tuvieron aún niveles bajos de RNA-VIH detectable, se define como un incremento  $> 0.5 \log_{10}$  en el número de copias/mL en niños  $\geq 2$  años de edad y un incremento de  $> 0.7 \log_{10}$  para niños menores de 2 años de edad, debido a la mayor variabilidad biológica del RNA-VIH en niños pequeños.

### **Falla Inmunológica.**

- ❖ **Respuesta inmunológica incompleta:** Se define en un niño con inmunosupresión severa, como el aumento del porcentaje de CD4+ al menos 5 puntos por arriba de su valor basal, ó para niños mayores de 6 años, el incremento de la cuenta total de CD4+ al menos 50 células/mm<sup>3</sup> por arriba del valor basal, después del primer año de tratamiento.
- ❖ **Decline inmunológico:** Se define como una disminución sostenida de 5 puntos en el porcentaje de CD4+ para cualquier edad, ó disminución por debajo de los valores basales

previos a la terapia antirretroviral en la cuenta absoluta de CD4+ en niños mayores de 6 años de edad.

### **Falla Clínica.**

Para concluir que existe falla clínica al tratamiento antirretroviral, el paciente debe recibir al menos 6 meses de tratamiento. Los siguientes criterios clínicos indican la necesidad de reevaluar la terapéutica empleada en niños infectados con VIH:

- ❖ Deterioro progresivo del neurodesarrollo.
- ❖ Falla en el crecimiento.
- ❖ Infecciones graves o recurrentes.<sup>8</sup>

### **ESTUDIOS RELACIONADOS CON RESPUESTA DISCORDANTE.**

Diversos estudios en adultos han demostrado que algunos pacientes que reciben terapia antirretroviral, pueden mantener un estado inmunológico y clínico a pesar de replicación viral detectable por más de 3 años<sup>13</sup>. Además, en pacientes que tienen una mejoría persistente en la cuenta de CD4+ a pesar de viremia detectable, algunos expertos consideran la continuación de la terapia antirretroviral tanto como sea observado el beneficio inmunológico. Sin embargo, se ha notado el desarrollo secuencial de mutaciones para la resistencia a la medicación antirretroviral, con el incremento del tiempo desde la falla virológica.<sup>8</sup>

En estudios observacionales en adultos, sólo un 40 a 60% de pacientes, desarrolla disminución de la carga viral e incremento de linfocitos T CD4+ significativos. Entre un 12 a 23% no desarrolla ninguna de estas respuestas.

Analizando la respuesta inmunológica y virológica a la terapia antirretroviral en pacientes adultos, un meta-análisis realizado en la Universidad de Boston, Providence, Rhode Island, en USA, publicado en el 2001, encontró una correlación significativa entre la cuenta basal de CD4+ y supresión virológica a los 6 y 12 meses de tratamiento, pero no así, la carga viral basal. Concluyendo que la cuenta basal adecuada de CD4+ es un mejor predictor de supresión virológica que la carga viral basal.<sup>14</sup> Un estudio realizado en Londres Inglaterra, publicado en el 2001, con la intención de describir la relación de la respuesta viral a tratamiento antirretroviral con la cuenta basal de CD4+ y la carga viral basal no encontró asociación de una cuenta baja de CD4+ y una carga viral elevada basales con pobre respuesta virológica.<sup>15</sup>

Un estudio realizado en Harvard School of Public Health, en Boston Massachusetts, publicado en el 2003, evalúa la existencia de marcadores que permitan predecir la respuesta discordante inmunológica y viral al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos, incluyendo 10 estudios prospectivos con un total de 1007 sujetos. El predictor más fuerte para respuesta inmunológica favorable y una respuesta virológica menor, fue la cuenta baja de linfocitos CD4+ basales. Contrariamente, para una respuesta virológica favorable más que la inmunológica, se encontró como factor predictor la cuenta y porcentaje de CD4+ basales elevados.<sup>16</sup>

En el estudio EuroSIDA en el 2003, un estudio de cohorte, observacional y prospectivo de más de 8500 pacientes seguidos en 63 hospitales de 20 países europeos, tuvo como objetivo determinar factores de riesgo asociados a una pobre respuesta inmunológica a pesar de una adecuada respuesta virológica. De 780 pacientes, el 29% de la población presentó esta respuesta. Encontrando como factores asociados la edad mayor y una cuenta baja de CD4 basales. Concluyendo que este tipo de respuesta discordante es frecuente después del inicio de terapia antirretroviral en pacientes con una cuenta de CD4+ basales  $< 350$  células/mm<sup>3</sup>.<sup>17</sup>

Un estudio realizado en Duke University Medical Center, en Durham, USA, publicado en el 2003. Encontró en un grupo de 30 pacientes adultos con respuesta inmunológica y viral discordante, la presencia de virus no inductores de sincitio (CCR5-tróficos) así como una baja capacidad de replicación viral significativa; sugiriendo que la respuesta discordante puede relacionarse a, respuesta inmune aumentada al VIH, activación celular disminuida, disminución de la capacidad de la replicación viral y preservación de virus no inductores de sincitio.<sup>18</sup>

Moore y cols publican en Canadá, en el 2005, un estudio realizado en una población de 1572 pacientes adultos vírgenes a tratamiento antirretroviral de agosto de 1996 a septiembre del 2003, con el objetivo de examinar la asociación de la respuesta inmunológica y virológica con la mortalidad, encontrando en un 15.4% una respuesta discordante con CV<sup>+</sup>/CD4<sup>-</sup>, y en una 11.7% una respuesta discordante con CV<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup> a los 6 meses de tratamiento antirretroviral. Observaron que la respuesta discordante con CV<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup> estuvo asociada con una pobre adherencia al tratamiento, menor edad, carga viral basal  $> 100,000$  copias/mL, uso de drogas intravenosas y uso de lamivudina/zidovudina, didanosina/lamivudina o didanosina/estavudina. La respuesta discordante con CV<sup>+</sup>/CD4<sup>-</sup> se encontró asociada con el incremento de la edad, carga viral basal  $< 100,000$  copias/mL, cuenta de linfocitos CD4+ basales  $< 50$  células/mm<sup>3</sup>, uso de lamivudina/zidovudina y una pobre adherencia al tratamiento antirretroviral.<sup>19</sup>

Un estudio reciente, publicado en mayo del 2007, evalúa la presencia de factores de riesgo para presentar una respuesta discordante a los 6 meses de terapia antirretroviral en

pacientes adultos vírgenes a tratamiento, en países con recursos limitados. Se incluyeron países de África, Asia y Latinoamérica, evaluando a 1914 pacientes a los 6 meses de tratamiento, encontrando una respuesta completa en un 1074 (56.1%) pacientes, respuesta inadecuada en 193 (10.1%) pacientes, y respuesta discordante en 647 (33.8%) pacientes; de éstos 364 (19%) tuvieron sólo respuesta virológica y 283 (14.8%) pacientes, tuvieron sólo respuesta inmunológica adecuadas. Encontrando asociación de edad mayor, cuenta total de CD4+ y valores bajos de carga viral basales, con los pacientes que presentaron sólo respuesta virológica; en los que sólo presentaron respuesta inmunológica, se asoció a una edad menor, cuenta total de CD4+ basal baja. Encontrando resultados similares a los reportados en países con recursos adecuados.<sup>20</sup>

En cuanto a el estudio de la respuesta inmunológica y viral en pacientes pediátricos, un estudio realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón en Madrid, publicado en el 2004, evalúa el impacto de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) en pacientes pediátricos infectados con VIH con y sin SIDA, concluyendo que el uso generalizado de la TARAA ha permitido establecer mejoría en la respuesta inmunológica y viral en niños con infección por VIH sin SIDA y de manera más importante en niños con SIDA.<sup>21</sup> Lo que apoya al

uso de las recomendaciones actuales para el manejo de los pacientes con terapia antirretroviral altamente activa.

Shah I., en un estudio realizado en la India en niños infectados con VIH publicado en el 2006, con el objetivo de realizar una correlación con la cuenta total de CD4+, el porcentaje de CD4+ y la carga viral con manifestaciones clínicas, las cuales varían con la edad y complicaciones de la enfermedad; no logra establecer una correlación con la clasificación clínica de la CDC.<sup>22</sup> Dando pauta para la realización de estudios en pacientes pediátricos, que permitan conocer mejor la relación entre estos factores y las manifestaciones clínicas durante la evolución de la enfermedad.

No existe en la literatura hasta nuestros conocimientos, estudios relacionados con la respuesta discordante inmunológica y viral en pacientes pediátricos, ni los factores asociados a este tipo de respuesta a la terapia antirretroviral.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la frecuencia de la respuesta inmunológica y viral discordante en los pacientes pediátricos con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral?

## **JUSTIFICACIÓN**

Es escasa y controversial la información que existe en pacientes adultos con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral, acerca de la respuesta inmunológica y viral discordante, los factores asociados que determinan este tipo de respuesta, así como la asociación clínica, y la relevancia terapéutica y pronóstica en estos pacientes.

No encontramos en la literatura información acerca de la respuesta discordante inmunológica y viral en pacientes pediátricos. Por lo que consideramos necesario e importante generar información acerca de la presencia o no de respuesta inmunológica y viral discordante en pacientes pediátricos, para incrementar el conocimiento en esta área y dar pauta a próximos estudios que permitan establecer guías terapéuticas en este grupo de pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **General.**

Describir la respuesta inmunológica y viral de los pacientes pediátricos con infección por VIH bajo tratamiento antirretroviral.

**Específicos.**

- Describir la frecuencia de la respuesta discordante inmunológica y viral en pacientes pediátricos con infección por VIH, de acuerdo a la edad, género, carga viral basal, determinación basal de CD4+ y esquema antirretroviral de los pacientes, a los 6 y 12 meses de tratamiento antirretroviral durante el año del estudio.
- Describir los eventos infecciosos presentados durante los primeros 12 meses de tratamiento antirretroviral.

**HIPÓTESIS**

Los pacientes pediátricos con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral pueden presentar una respuesta inmunológica y viral discordante.

## **METODOLOGÍA**

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

UNIVERSO: Pacientes pediátricos con infección por VIH/SIDA de la Clínica para niños con inmunodeficiencias (CLINDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el Distrito Federal de 1997 al 2006, durante su primer año de tratamiento antirretroviral.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes que cuenten con carga viral y determinación de linfocitos CD4+ basales, a los 6 y 12 meses de tratamiento antirretroviral.
- Pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral al menos durante un año.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Expedientes incompletos.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes que suspendieron el tratamiento antirretroviral durante el año de estudio.

## **VARIABLES**

- Respuesta inmunológica y viral.
- Esquema de terapia antirretroviral.
- Carga viral basal.
- Determinación basal de linfocitos CD4+.

Niveles de la variable Respuesta inmunológica y viral:

- **Respuesta óptima**
- **Respuesta Concordante Positiva Incompleta:** CV<sup>+</sup> / CD4<sup>+</sup>
- **Respuesta Concordante Negativa:** CV<sup>-</sup> / CD4<sup>-</sup>
- **Respuesta Discordante:** CV<sup>+</sup> / CD4<sup>-</sup> ó CV<sup>-</sup> / CD4<sup>+</sup>

RESPUESTA ÓPTIMA: Carga viral indetectable < 50 copias/mL y determinación de linfocitos CD4+ a valores normales.

RESPUESTA CONCORDANTE POSITIVA INCOMPLETA (CV <sup>+</sup> / CD4 <sup>+</sup>): Disminución de la carga viral de al menos 1.0 log<sub>10</sub> y recuperación de los linfocitos CD4+ al menos 5% para menores de 6 años ó en niños mayores un incremento de al menos 50 células/mm<sup>3</sup> de la cuenta total de linfocitos CD4+.

RESPUESTA CONCORDANTE NEGATIVA (CV <sup>-</sup> / CD4 <sup>-</sup>): Disminución de la carga viral de menos 1.0 log<sub>10</sub> y recuperación de los linfocitos CD4+ menos 5% para menores de 6 años ó en niños mayores un incremento de menos 50 células/mm<sup>3</sup> de la cuenta total de linfocitos CD4+.

RESPUESTA DISCORDANTE (CV <sup>+</sup> / CD4 <sup>-</sup> ó CV <sup>-</sup> / CD4 <sup>+</sup>): Disminución de la carga viral de al menos 1.0 log<sub>10</sub> ó niveles indetectables y recuperación de los linfocitos CD4+ menos 5% para menores de 6 años ó en niños mayores un incremento de menos 50 células/mm<sup>3</sup> de la cuenta total de linfocitos CD4+. El segundo tipo de respuesta discordante consiste en disminución de la carga viral de menos 1.0 log<sub>10</sub> y recuperación de los linfocitos CD4+ al menos 5% para menores de 6 años ó en niños mayores un incremento de al menos 50 células/mm<sup>3</sup> de la cuenta total de linfocitos CD4+ ó a valores normales.

ESQUEMA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL: Durante la realización del estudio, se agruparon 5 esquemas de terapia antirretroviral observados en los pacientes del grupo de estudio.

Esquema 1: 1 IP + 2 ITRAN

Esquema 2: Hidroxiurea (HU) + 2 ITRAN

Esquema 3: 2 ITRAN + 1 ITRNN

CARGA VIRAL BASAL: Determinación de carga viral previo al inicio de la terapia antirretroviral.

LINFOCITOS CD4+ BASALES: Determinación de linfocitos CD4+ en porcentaje y cuenta total, previos al inicio de la terapia antirretroviral.

Se revisaron expedientes clínicos de los pacientes en seguimiento de la Clínica de Niños con Inmunodeficiencias (CLINDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de 1997 al año 2006, recolectando el nombre del paciente, edad al diagnóstico, género, determinación basal, a los 6 y 12 meses de tratamiento de CD4+ en porcentaje y cuenta total, carga viral basal, a los 6 y 12 meses de tratamiento antirretroviral. Al no contar con determinaciones precisas de los 6 y 12 meses de tratamiento, se tomaron las mediciones más cercanas con un rango de +/- 2 meses. Se agruparon los pacientes de acuerdo al tipo de respuesta inmunológica y viral, de acuerdo a las definiciones mencionadas previamente. Se recolectó también el esquema antirretroviral recibido los primeros 6 meses y los posteriores 6 meses de tratamiento. Se documentaron los eventos infecciosos presentados durante el primer año de tratamiento.

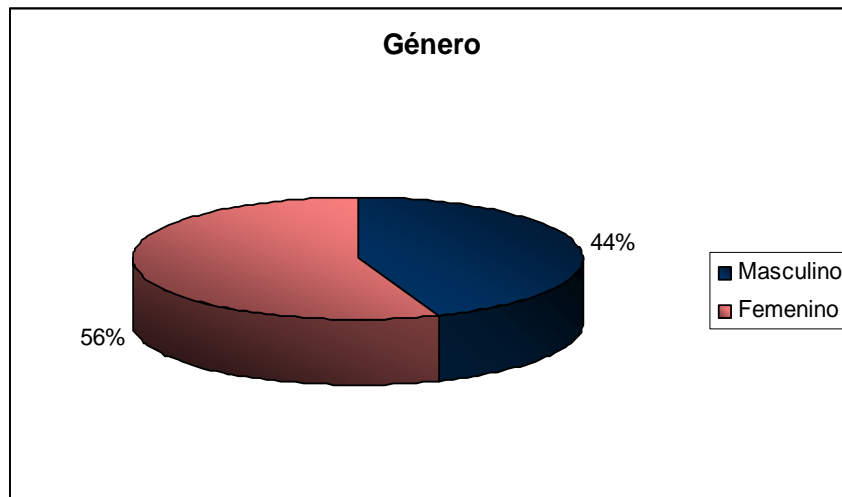
## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Todos los datos recolectados fueron analizados con el programa SPSS versión 15.0, realizándose un análisis descriptivo con medición de frecuencia, media, mediana y moda.

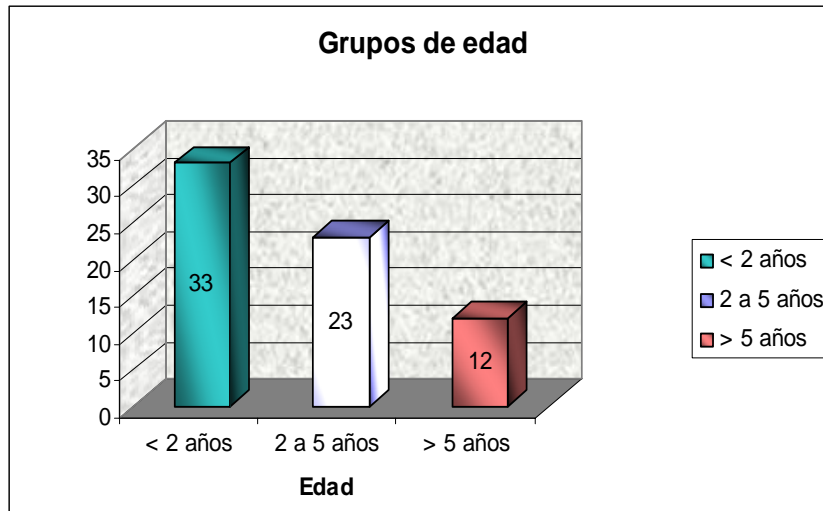
## RESULTADOS

- De los expedientes revisados, 68 contaron con la información requerida a los 6 meses de tratamiento antirretroviral. De éstos, solamente 62 contaron con la información requerida a los 12 meses de tratamiento antirretroviral.
- De los 68 pacientes, 38 (55.8%) fueron del género femenino, y 30 (44.2%) del género masculino. (Gráfico 1). En cuanto a grupos de edad, 33 (49%) pacientes fueron menores de 2 años de edad, 23 (33.8%) entre los 2 y 5 años, y 12 (17.6%) mayores de 5 años. El rango de edad fue desde 2 a 113 meses, con una media de 33 meses. (Gráfico 2).

**Gráfico 1. Pacientes pediátricos con infección por VIH. Distribución por género**

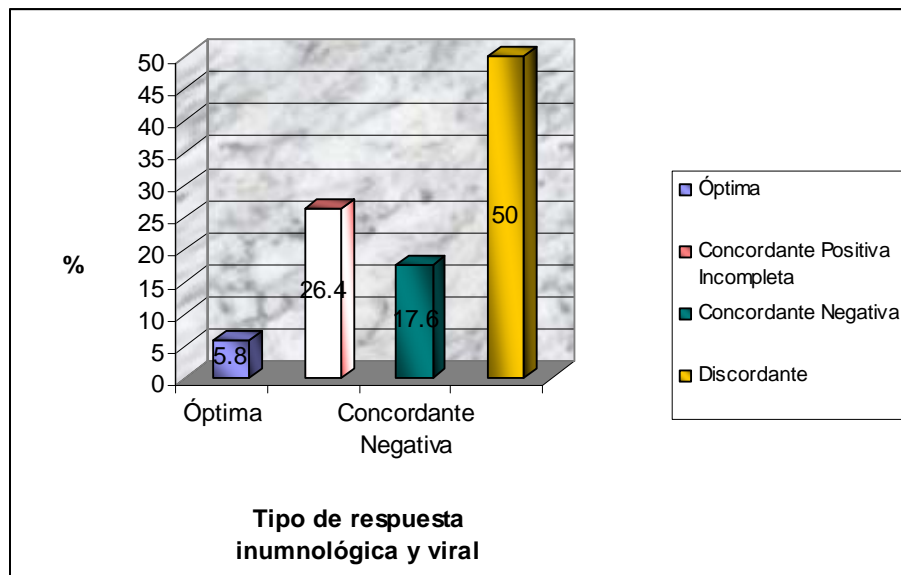


**Gráfico 2. Pacientes pediátricos con infección por VIH. Distribución por grupos de edad**



- A los 6 meses de tratamiento antirretroviral, 4 pacientes (5.8%) presentaron una respuesta óptima inmunológica y viral, 18 pacientes (26.4%) una respuesta concordante positiva incompleta, 12 pacientes (17.6%) una respuesta concordante negativa y 34 pacientes (50%) una respuesta discordante. (Gráfico 3, Tabla 1).

**Gráfico 3. Tipos de respuestas inmunológica y viral, a los 6 meses de tratamiento antirretroviral.**





**Tabla 1.** Respuesta inmunológica y viral a los 6 meses de terapia antirretroviral, por grupo de edad

RESPUESTA	Edad			Total
	< 2 años	2 a 5 años	> 5 años	
Respuesta Óptima	1	2	1	4 (5.8%)
Respuesta concordante positiva incompleta	8	7	3	18 (26.4%)
Respuesta concordante negativa	9	3	0	12 (17.6%)
Respuesta Discordante	15	11	8	34 (50%)

- De los 34 pacientes (50%) que presentaron una respuesta inmunológica y viral discordante a los 6 meses de tratamiento, 9 pacientes (13.2%) presentaron CV<sup>-</sup> / CD4<sup>+</sup> y 25 (36.7%) presentaron CV<sup>+</sup> / CD4<sup>-</sup>. (Tabla 2)
- De los pacientes que presentaron CV<sup>-</sup> / CD4<sup>+</sup>, 5 fueron del género femenino y 4 del género masculino; 4 pacientes fueron menores de 2 años, 2 tuvieron entre 2 a 5 años y 3 mayores de 5 años, con un rango de edad de 4 a 100 meses y una media de 43 meses. Con respecto CD4+% basales, éstos se encontraron de 1 a 44, con una media de 16.56%, con una cuenta total de CD4+ con rango de 10 a 1422 con una media de 403.78 células/mm<sup>3</sup>. La carga viral basal fue de 6,422 a 706,000 con una media de 146,983.11 copias/mL, encontrando sólo 3 (33.4%) pacientes con valores superiores a las 100,000 copias/mL. (Tabla 2)
- De los pacientes que presentaron CV<sup>+</sup> / CD4<sup>-</sup>, 12 fueron del género femenino y 13 del género masculino; 11 pacientes fueron menores de 2 años, 9 tuvieron entre 2 a 5 años y 5 mayores de 5 años, con un rango de edad de 2 a 88 meses, y una media de 34.9 meses. Con respecto a los CD4+% basales, se encontraron de 1 a 43 con una media de 19.12%, con una cuenta total de CD4+ con rango de 19 a 3248 con una media de 737.58 células/mm<sup>3</sup>. La carga viral basal fue de 2,190 a 4'450,000 con una media de 483,268.31 copias/mL, encontrando a 19 (76%) pacientes con valores superiores a 100,000 copias/mL. (Tabla 2).
- Los esquemas de tratamiento antirretroviral utilizados durante los primeros 6 meses de tratamiento fueron: 1 IP + 2 ITRAN en 61 (89.7%) de los 68 pacientes, 6

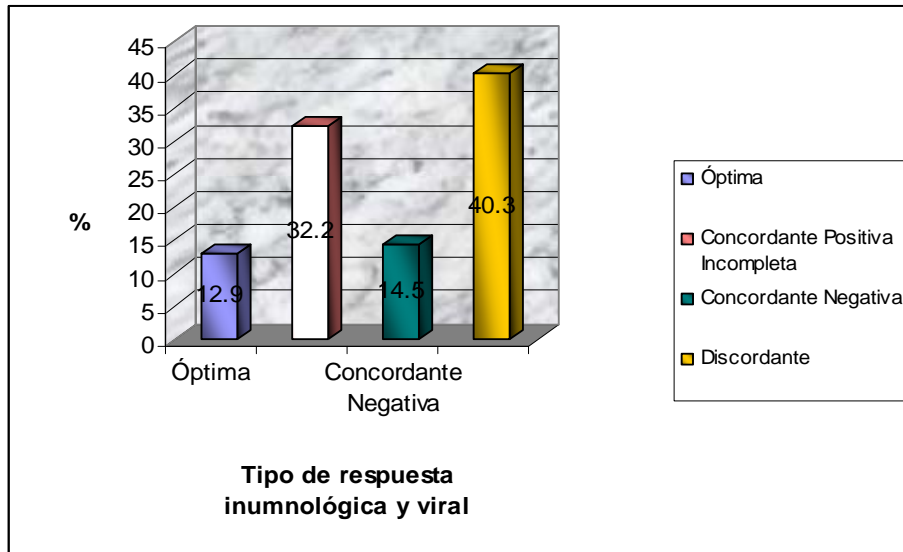
(8.8%) recibieron HU+ 2 ITRAN, y 1 (1.4%) recibió 2 ITRAN + 1 ITRNN. Siendo evidente el predominio del uso del esquema basado en un inhibidor de proteasa. (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Descripción de las características demográficas, así como CD4+, carga viral basales y esquema antirretroviral de los pacientes en cada grupo de tipos de respuesta inmunológica y viral, a los 6 meses de tratamiento antirretroviral.</b>					
<b>Variables</b>	<b>Respuesta Óptima (N= 4)</b>	<b>Respuesta Concordante Positiva Incompleta (N=18)</b>	<b>Respuesta Concordante Negativa (N=12)</b>	<b>Respuesta Discordante CV<sup>-</sup> CD4<sup>+</sup> (N=9)</b>	<b>Respuesta Discordante CV<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> (N=25)</b>

<b>Género, n (%)</b>					
Femenino	2 (50)	9 (50)	10 (83.3)	5 (55.5)	12 (48)
Masculino	2 (50)	9 (50)	2 (16.7)	4 (44.5)	13 (52)
<b>Edad, n (%)</b>					
<b>Grupos de edad</b>					
< 2 años	1 (25)	8 (44.4)	9 (75)	4 (44.4)	11 (44)
2 a 5 años	2 (50)	7 (38.8)	3 (25)	2 (22.2)	9 (36)
> 5 años	1 (25)	3 (16.8)	0	3 (33.4)	5 (20)
<b>Linfocitos CD4+ Basales</b>					
<b>Rango (Media)</b>					
Cuenta total	33-3248 (1172.5)	33-3264 (847.6)	133-1640(626.9)	10-1422(403.7)	19-3248 (737.5)
Porcentaje	7-43 (21)	2-34 (14)	3-38 (21.58)	1-44 (16.56)	1-43 (19.12)
<b>Carga viral basal, n (%)</b>					
< 10,000 cop/ml	1 (25)	0	1 (8.3)	1 (11.1)	2 (8)
10,000 – 99,999 cop/ml	1 (25)	4 (22.2)	2 (16.6)	5 (55.5)	4 (16)
>100,000 cop/ml	2 (50)	14 (77.8)	9 (75.1)	3 (33.4)	19 (76)
<b>Carga viral basal</b>					
<b>Rango (media)</b>	2190-416,000 (226,797.5)	20988-1'320,000 ( 508,712.5)	1580 – 750,000 (352,547)	6,422 – 706,000 (146,983.11)	2,190 –4'450,000 (483,268.31)
<b>Esquema</b>					
<b>Antirretroviral, n (%)</b>					
1 IP + 2 ITRAN	4 (100)	17 (94.4)	11 (91.6)	7 (77.7)	22 (88)
HU + 2 ITRAN	0	1 (5.6)	1 (8.4)	2 (22.3)	2 (8)
2 ITRAN + 1 ITRNN	0	0	0	0	1 (4)

- A los 12 meses de tratamiento, no se contó con la información requerida en 6 pacientes, quedando 62 pacientes para evaluarse. De ellos, 8 pacientes (12.9%) presentó una respuesta óptima, 20 (32.2%) presentaron una respuesta concordante positiva incompleta, 9 (14.5%) presentaron una respuesta concordante negativa y 25 (40.3%) presentaron una respuesta inmunológica y viral discordante (Gráfico 4, Tabla 3).

**Gráfico 4. Tipos de respuestas inmunológica y viral, a los 12 meses de tratamiento antirretroviral.**



**Tabla 3.** Respuesta inmunológica y viral a los 12 meses de tratamiento antirretroviral, por grupos de edad.

RESPUESTA	Edad			Total
	< 2 años	2 a 5 años	> 5 años	
Respuesta Óptima	3	5	0	8 (12.9%)
Respuesta concordante positiva incompleta	7	8	5	20 (32.2%)
Respuesta concordante negativa	5	1	3	9 (14.5%)
Respuesta Discordante	14	8	3	25 (40.3%)

- De los pacientes con respuesta discordante a los 12 meses de tratamiento, 7 (11.2%) presentaron  $CV^- / CD4^+$ , y 18 (29%) presentaron  $CV^+ / CD4^-$ . (Tabla 4).
- De los pacientes con respuesta  $CV^- / CD4^+$ , 4 fueron del género femenino y 3 del género masculino; 4 pacientes fueron menores de 2 años y 3 tuvieron entre 2 a 5 años, con un rango de edad de 2 a 35 meses, con una media de 17.57 meses. Con respecto a los  $CD4^+$  basales, se encontraron de 3 a 44% y una media de 16.43%, con cuenta total basal de  $CD4^+$  de 40 a 1385, con una media de 651.43 células/ $mm^3$ ; la carga viral basal con rango de 5765 a 750,000 copias/mL, con una

media de 372,554.71 copias/mL. Cinco pacientes (71.4%) tuvieron valores superiores a las 100,000 copias/mL. (Tabla 4)

- De los pacientes con respuesta CV<sup>+</sup> / CD4<sup>-</sup>, 8 fueron del sexo femenino y 20 del sexo masculino; 10 pacientes fueron menores de 2 años, 5 tuvieron entre 2 a 5 años y 3 mayores de 5 años, con un rango de edad de 2 a 113 meses con una media de 31.89 meses. Con respecto a los CD4+% basales, se encontraron de 5 a 40% con una media de 22.22% y una cuenta total de CD4+ basales con rango de 193 a 3269 con una media de 960.5 células/mm<sup>3</sup>; la carga viral basal con rango de 10146 a 750,000 copias/mL, con una media de 368,879 copias/mL. (Tabla 4)
- De los 62 pacientes evaluados a los 12 meses de tratamiento, 61 (98.3%) continuó con el mismo esquema antirretroviral, un paciente recibía 2 ITRAN + 1 ITRNN cambió a 1 IP + 2 ITRAN. (Tabla 4)

<b>Tabla 4. Descripción de las características demográficas, así como CD4+ y carga viral basales, y esquema antirretroviral de los pacientes en cada grupo de tipos de respuesta inmunológica y viral, a los 12 meses de tratamiento antirretroviral.</b>					
<b>Variables</b>	<b>Respuesta Óptima (N= 8)</b>	<b>Respuesta Concordante Positiva Incompleta (N=20)</b>	<b>Respuesta Concordante Negativa (N=9)</b>	<b>Respuesta Discordante CV<sup>-</sup> CD4<sup>+</sup> (N=7)</b>	<b>Respuesta Discordante CV<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> (N=18)</b>
<b>Género, n (%)</b>					
Femenino	5 (62.5)	14 (70)	3 (33.3)	4 (57.1)	8 (44.4)
Masculino	3 (37.5)	6 (30)	6 (66.7)	3 (42.9)	10 (55.6)
<b>Edad, n (%)</b>					
<b>Grupos de edad</b>					
< 2 años	3 (37.5)	7 (35)	5 (55.5)	4 (57.1)	10 (55.5)
2 a 5 años	5 (62.5)	8 (40)	1 (11.1)	3 (42.9)	5 (27.7)
> 5 años	0	5 (25)	3 (33.4)	0	3 (16.8)
<b>Linfocitos CD4+ Basales</b>					
<b>Rango (Media)</b>					
Cuenta total	162-3,248(925.7)	19-2,675 (555.5)	71-1,048 (500.6)	40-1,385(651.4)	193-3,296(960.5)
Porcentaje	9-43 (26.13)	1-21 (10.45)	2-38 (18.1)	3-44 (16.43)	5-40 (22.22)
<b>Carga viral basal, n (%)</b>					
< 10,000 cop/ml	1 (12.5)	1 (5)	2 (22.2)	1 (14.2)	0
10,000 – 99,999 cop/ml	2 (25)	3 (15)	3 (33.3)	1 (14.2)	5 (27.7)
>100,000 cop/ml	5 (62.5)	16 (80)	4 (44.5)	5 (71.6)	13 (72.3)
<b>Carga viral basal</b>					
<b>Rango (media)</b>	2,190-1'060,560 (354,243.75)	8,920-1'320,000 (454,838.8)	1,580-750,000 (150,890.67)	5,765-750,000 (372,554.71)	10,146-750,000 (368,879)
<b>Esquema Antirretroviral, n (%)</b>					
1 IP + 2 ITRAN	8 (100)	18 (90)	7 (77.7)	7 (100)	16 (88.8)
HU + 2 ITRAN	0	2 (10)	2 (22.3)	0	2 (11.2)

2 ITRAN + 1 ITRNN	0	0	0	0	0
-------------------	---	---	---	---	---

- Durante los 12 meses de tratamiento antirretroviral, reportamos la presencia de eventos infecciosos presentados en cada grupo de pacientes por tipo de respuesta inmunológica y viral, clasificándolos en leves, moderados y graves, según la Clasificación Clínica para la Infección por VIH en Pediatría, del CDC 1994. Dentro de los eventos infecciosos leves presentados se encuentran: infecciones de vías respiratorias altas, otitis media aguda y crónica, diarrea aguda, parasitosis intestinal, candidiasis oral, molusco contagioso, varicela no complicada; en los eventos infecciosos moderados, solamente se presentaron cuadros de neumonía de la comunidad; en los eventos infecciosos graves: candidiasis sistémica, neumonía por *P. jiroveci*, y tuberculosis miliar. Dado que en los diferentes grupos, el número de pacientes varía desde 7 hasta 20, no es posible realizar una asociación válida de la presencia de eventos infecciosos y el tipo de respuesta inmunológica y viral entre dichos grupos. Sin embargo, en la tabla 5, se describen los eventos infecciosos en los diferentes grupos de pacientes, así como el número de pacientes en cada grupo que no cursaron con ningún evento infeccioso.

**Tabla 5. Eventos infecciosos presentados durante los primeros 12 meses de tratamiento antirretroviral, en los grupos por tipo de respuesta. Clasificados en leves, moderados y graves, de acuerdo a las Clasificación clínica para la infección por VIH en pediatría. CDC 1994.**

Eventos infecciosos	Respuesta Óptima (N= 8)	Respuesta Concordante Positiva Incompleta (N=20)	Respuesta Concordante Negativa (N=9)	Respuesta Discordante CV <sup>-</sup> CD4 <sup>+</sup> (N=7)	Respuesta Discordante CV <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup> (N=18)
Leves, n (%)	2 (25)	11 (55)	4 (44.4)	3 (42.8)	11 (61.1)
Moderados	2 (25)	3 (15)	2 (22.2)	1 (14.2)	2 (11.1)
Graves	0	2 (10)	0	1 (14.2)	0
Sin eventos infecciosos	4 (50)	4 (20)	3 (33.4)	2 (28.8)	5 (27.8)

## DISCUSIÓN

Las características demográficas en nuestro grupo de pacientes estudiados, presentaron una distribución por género, con ligero predominio del sexo femenino. El grupo etáreo predominante fueron los pacientes menores de 2 años de edad, correspondiendo prácticamente a la mitad de la población estudiada, lo que de alguna manera nos limita para poder establecer comparaciones confiables entre grupos de edades con otros factores.

Los estudios realizados en la población adulta con infección por VIH han reportado desde un 20 hasta un 33% de respuesta discordante presente a los 6 meses de tratamiento, en pacientes que reciben terapia antirretroviral <sup>17,19-20</sup>. En nuestro grupo de estudio, la presencia de respuesta discordante, fué en un 50% de la población a los 6 meses de tratamiento y en un 40.3% a los 12 meses de tratamiento, de manera evidente, mayor a la reportada en la población adulta.

La respuesta discordante encontrada a los 6 y a los 12 meses de tratamiento, tiene una distribución similar por género. En cuanto a los grupos de edades, a los 6 meses de tratamiento, no se aprecia un predominio de edad en cada grupo, presentándose desde un 20 hasta un 44% en los diferentes grupos de edad. Sin embargo, a los 12 meses de tratamiento, la respuesta discordante predomina en el grupo de menores de 2 años, tomando esta información con cautela, ya que hemos mencionado que este grupo de edad es el predominante en la población estudiada.

Aún se conoce poco a cerca de los mecanismos involucrados en la producción de la respuesta inmunológica y viral discordante, la cual ha sido asociada con incremento en el riesgo de progresión clínica de la enfermedad y muerte tanto en países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. Considerando que esta respuesta depende de la interacción de múltiples factores tanto del huésped como del virus, los estudios realizados hasta ahora en la población adulta con infección por VIH, pretenden entre otras cosas, identificar factores de riesgo predictores de los dos tipos de respuesta discordante, con la intención de poder establecer estrategias preventivas para este tipo de respuesta a la terapia antirretroviral.<sup>20</sup> Los factores principalmente descritos que se asocian a una respuesta discordante en los pacientes son la edad mayor, cuenta basal elevada de linfocitos CD4+, carga viral basal baja y una pobre adherencia al tratamiento, para los pacientes que presentan solamente una respuesta virológica adecuada. Para aquellos con sólo respuesta inmunológica adecuada, se han asociado la edad menor, carga viral basal >100,000 cop/mL, cuenta basal de CD4+ baja, pobre adherencia al tratamiento y esquemas antirretrovirales basados en inhibidores de la proteasa o regímenes no estandarizados.<sup>16,19, 20</sup>

La información anterior nos ha permitido conocer los factores asociados a la respuesta discordante en adultos, e iniciar la recolección de la información que permita posteriormente realizar estudios que puedan establecer asociaciones de estos factores con la respuesta discordante inmunológica y viral en pacientes pediátricos, teniendo presente que no existe información previa en este grupo de pacientes.

Siendo el porcentaje de CD4+, el parámetro mas confiable para evaluar la respuesta inmunológica en pacientes menores de 6 años, y tomando en cuenta que la mayoría de nuestra población (82.8%) pertenece a este grupo, la media del porcentaje de los CD4+ fue de 16 al 22% en el grupo de pacientes con respuesta discordante tanto a los 6 como a los 12 meses de tratamiento antirretroviral. Siendo así que estos valores se encuentran por debajo de los normales para todos los grupos de edad, es decir, que la mayoría de los pacientes con respuesta discordante presentaron algún grado de inmunosupresión previo al inicio del



tratamiento antirretroviral, de acuerdo a las Categorías Inmunológicas basadas en el recuento de CD4+ en niños con infección por VIH de acuerdo con los criterios del CDC de 1994.

La determinación de carga viral basal en nuestra población, presentó un amplio rango de distribución, desde 1580 hasta 4'450,000 copias/mL, con una media superior a las 100,000 copias/mL en todos los grupos de respuestas. Recordando que la carga viral en niños es más alta a menor edad <sup>10,11</sup>, y aunado a que la mitad de nuestra población es menor de 2 años de edad, estos datos podrían considerarse esperados en nuestro grupo de estudio.

Se ha reportado confiablemente la efectividad de la terapia antirretroviral altamente activa en los pacientes pediátricos, con esquemas basados en inhibidores de la proteasa <sup>21</sup>. Encontrando en nuestro grupo de estudio el uso de estos esquemas en un 89.7% durante los primeros 6 meses de tratamiento, y en un 90.3% en los siguientes 6 meses de tratamiento. Sin que parezca existir una relación entre el esquema antirretroviral y la presencia de la respuesta discordante, lo cual es semejante al grupo discordante.

La asociación de las manifestaciones clínicas con valores de CD4+ o carga viral, no está aún establecida <sup>21</sup>, y no existen reportes en pacientes pediátricos que relacionen la presencia de respuesta discordante con una evolución clínica en particular. No así en adultos, que se ha visto asociada a una evolución clínica desfavorable y muerte. En este estudio, únicamente nos limitamos a describir los eventos infecciosos presentados durante el año de tratamiento estudiado, clasificados como eventos leves, moderados y graves; sin poder establecer alguna asociación con el tipo de respuesta inmunológica y viral, debido a la diversidad del tamaño de las muestras de los diferentes grupos.

Encontramos como limitantes para este estudio, el no contar con la información completa en los expedientes clínicos a los 6 y 12 meses de tratamiento, del total de pacientes del CLINDI, lo que disminuyó el número de la población a estudiar. Lo que posiblemente pudo haber influido en la distribución no uniforme de la población, y esto también posiblemente repercutió en no haber podido establecer algunas diferencias en las variables estudiadas.

En conclusión, la información obtenida de pacientes pediátricos con infección por VIH, da pauta para la realización de estudios posteriores que puedan establecer la asociación o no de la respuesta inmunológica y viral discordante con factores predictivos, y posiblemente establecer estrategias preventivas y terapéuticas en el manejo de los pacientes pediátricos con infección por VIH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin R, Cherry J. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. W.B. Saunders Company, Edition 4, Vol. 2:2169-2173. 2180.
2. Situación de la epidemia de SIDA 2006 del ONUSIDA/OMS. [www.who.int/es/](http://www.who.int/es/)
3. Dos décadas del SIDA en México (CENSIDA) 2005. [www.salud.gob.mx/conasida/estadis.htm](http://www.salud.gob.mx/conasida/estadis.htm)
4. El SIDA en cifras, 2006. [www.salud.gob.mx/conasida/estadis.htm](http://www.salud.gob.mx/conasida/estadis.htm)
5. Pérez GLF, Morán MA, Santos PJI. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en pediatría. Informe del primer caso en México. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1986;43:729.
6. Soto RLE. Fisiopatología y tratamiento del SIDA. *Rev Invest Clin.* 2000; 52 (1):60-71.
7. Vázquez RJG, Solórzano SF, Álvarez MM, Sánchez HG, Miranda NMG. Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos en México. *Rev Invest Clin* 2004; 56 (2): 153-168.
8. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HVI Infection. October 26, 2006. [www.cdc.gov/hiv/](http://www.cdc.gov/hiv/)
9. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1 infected children. *AIDS*, 2006; 20(9): 1289-1294.
10. Goodkin K, Shapshak P, Asthana D, Zheng W, Concha M, Wilkie FL, Molina R, Lee D, Suárez P. Older age and plasma viral load in HIV-1 infection. *AIDS* 2004; 18 Supple 1: 87-98.
11. Ochieng W, Oggy D, Mulaa FJ, Ogola S, Musoke R, Otsyula MG. Viral load, CD4+ T-lymphocyte counts and antibody titres in HIV-1 infected untreated children in Kenya; implication for immunodeficiency and AIDS progression. *Afr Health Sci.* 2006; 6 (1):3-13.

12. 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. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis*, 1997. 175(5): 1029-1038.
13. Nikolic-Djokic, Essajee S, Rigaud M, et al. Immunoreconstitution in children receiving highly active antiretroviral therapy depends on the CD4 cell percentages at baseline. *J Infect Dis*, 2002; 185(3):290-298.
14. Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4(+) cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2001; 28(4): 313-319.
15. Philips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, Vernazza P, Lundgren JD. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA*. 2001; 286(20): 2560-2567.
16. Spritzler J, Mildvan D, Russo A, Asthana D, Livnat D, Schock B, Kagan J, Landay A, Haas DW. Can immune markers predict subsequent discordance between immunologic and virologic responses to antiretroviral therapy? Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(4): 551-558.
- 17.- Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med*. 2003;4:225-262
18. Sufrá SA, Ferrari G, Gryszowka VE, Wrin T, Fiscos SA, Tomaras GD, Staats HF, Patel DD. Prolonged CD4+ cell/virus load discordance during treatment with protease inhibitor – based highly active antiretroviral therapy: immune response and viral control. *J Infect Dis*. 2003; 187(7):1027-1037.
19. Moore DM, Hogg RS, et al. Discordant Immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40(3):288-293.
20. Suely HT, Martín WGB, Matthias E, Roslyn AS, Braitstein P, Nash D, Sprinz E, Dabis F, Harrison L, Schechter M. Discordant Responses to Potent Antiretroviral Treatment in Previously Naïve HIV-1-Infected Adults Initiating Treatment in Resource- Constrained

Countries. The Antiretroviral Therapy in Low-Income Countries (ART-LINC) Collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 45 (1): 52-59.

21. Resino S, Bellón JM, Ramos JT, Resino R, Gurbindo M, Mellado MJ, De José MI, Muñoz Fernández MA. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004; 20(9): 927-931.

22. Shah I. Correlation of CD4 count, CD4% and HVI viral load with clinical manifestations of HIV in infected Indian children. *Ann Trop Paediatr.* 2006; 26(2): 115-119.