

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**



**TESIS
PARA OBTENER ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

Efectividad de Lopinavir/Ritonavir y evaluación de los niveles de lípidos en pacientes pediátricos con infección por VIH-1 en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI.

Presenta:

Dra. Verónica Marlene García Sámano ¹

- 1. Residente de cuarto año de la especialización en Pediatría Médica del Hospital de Pediatría del CMN SXXI**

Dr. José Guillermo Vázquez Rosales ²

- 2. Médico Pediatra Infectólogo adscrito al servicio de Infectología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.**



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

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.

Dedicatoria:

A mis padres y mi hermano: por ser el motivo de mi existir y lo más importante en mi vida , por su apoyo incondicional , gracias porque todos los días de mi vida han estado conmigo dándome lo mejor sin pedir nada cambio, por su infinito amor, gracias a ustedes he logrado cumplir este sueño que también es suyo.

A mi madre que es un ejemplo de vida , de lucha y fortaleza por enseñarme con su ejemplo que no importan los obstáculos que la vida nos ponga porque con fé y con fortaleza se puede lograr vencer cualquier adversidad, tu eres una triunfadora y un ejemplo de vida, nunca voy a olvidar todo lo que has hecho por mí, gracias por tu amor incondicional y por ser mi madre y mi motor, te adoro con todo mi corazón.

A mi padre que siempre me ha enseñado a buscar lo mejor para mí, a ver la vida de una forma positiva y no dejarme vencer por nada ni por nadie, gracias por tus palabras y tus consejos llenos de sabiduría, y por todos los momentos que compartes conmigo, por contagiarme tu felicidad y por ser un tronco en el cual me apoyo en los momentos más difíciles y siempre me das una esperanza y fuerza para luchar , eres un padre extraordinario no sólo me has dado un gran ejemplo y apoyo en todo momento sino que has dejado un gran legado al igual que mi madre en mi mente y mi corazón, los voy a amar toda la vida .

A mi hermano por enseñarme que la vida es felicidad, que los sueños se buscan y se logran, por contagiarme su espíritu joven y aventurero y por ser quien me abre los ojos cuando estoy equivocada , gracias por ser mi hermano te adoro con todo el corazón.

A mi familia (todos sin excepción) y **mi abuelo** (mi angel guardián, que siempre fue un ejemplo de fortaleza y templanza) : ¡ Gracias por su apoyo y sus palabras de aliento en los momentos más difíciles y también en los más importantes han estado conmigo y nunca han soltado mi mano, no tienen idea de lo importante que han sido sus palabras de apoyo para mí y gracias a ustedes y por ustedes estoy aquí ;

A mis maestros : Por ser parte fundamental en mi formación, gracias por ser un gran ejemplo, por sus consejos, por dedicar su tiempo al aprendizaje de los médicos en formación y sobretodo por ser no sólo maestros sino amigos en este camino que recorrimos juntos, por preocuparse no sólo por el residente sino por la persona que hay detrás ,agradezco sus enseñanzas y su apoyo, en los momentos más difíciles y también en los más importantes estuvieron conmigo y siempre los llevaré en mi corazón : Dr. Guillermo Vázquez R, Dr. Guillermo Zúñiga, Dr. Eduardo Quintero A, Dra. Irina Juárez, Dr. Miguel A. Villasis, Dr. Héctor González C, Dr. Jorge Salud, Dr. Alfredo Delgado C, Dra. Victoria Rahme ,Dr. Isain Gordillo, Dr. Javier Hernández, Dr. Enrique López, Dr. Juan Carlos Rivera R, Dr. Jesús Bonilla y a todos los médicos que han estado durante mi etapa de formación mil gracias por su paciencia, su dedicación, su tiempo, y por aquellas pláticas que teníamos que siempre me dieron aliento y consuelo y la motivación para seguir adelante.

A mis amigos y compañeros :Karen, Verna, Tony, Fidel, Aaron, César, Jony, Judith (gracias por preocuparte por mí y por ser como una segunda madre para mí en Huajuapán nunca te olvidaré), Aby, Daniel Pacheco, Erik por ser parte fundamental de mi alegría, por todos los momentos de hermandad que hemos compartido durante este camino, por escucharme y, por su apoyo en los difíciles y en los buenos momentos. Los adoro.

Gracias a Dios por permitirme llegar a cumplir esta etapa de mi vida , por darme salud y a la familia, a los maestros , a los amigos , y al amor que ahora tengo y que me motivan a continuar luchando por ser mejor cada día.

Gracias a mis pacientes y sus familias porque ellos son motivación constante y un ejemplo de lucha que siempre esta presente y que me impulsa a continuar preparándome para darles lo mejor.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| I. Antecedentes..... | 8 |
| II. Justificación..... | 14 |
| III. Planteamiento del problema..... | 15 |
| IV. Objetivos..... | 15 |
| V. Hipótesis..... | 15 |
| VI. Material y método..... | 16 |
| VII. Definición de variables..... | 16 |
| VIII. Descripción general del estudio..... | 19 |
| IX. Análisis estadístico, factibilidad, aspectos éticos..... | 19 |
| X. Resultados..... | 21 |
| XI. Discusión..... | 34 |
| XII. Conclusiones..... | 37 |
| XIII. Bibliografía..... | 38 |
| XIV. Anexos..... | 40 |

RESUMEN

Tesista: Dra. Verónica Marlene García Sámano Residente de cuarto año de la especialización en Pediatría Médica del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

Investigador Responsable: Dr. José Guillermo Vázquez Rosales Médico Pediatra Infectólogo adscrito al servicio de Infectología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

INTRODUCCIÓN: La terapia antirretroviral en pacientes pediátricos infectados menores de un año debe iniciarse en cuanto el diagnóstico sea confirmado, sin embargo en niños mayores su inicio dependerá del estado inmunológico y el número de partículas virales. El empleo de varios fármacos con diferentes sitios de acción, ha dado lugar a la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART) que es la combinación de uno o dos inhibidores de proteasa (IP) y dos inhibidores de TR. La combinación de dos IP ha dado lugar al tratamiento reforzado, lopinavir/ritonavir (kaletra) fué especialmente designado para superar algunas limitaciones de sus antecesores, sin embargo, en pacientes pediátricos ha sido escasa la información respecto a la efectividad de lopinavir/ritonavir tanto en niños vírgenes de tratamiento antirretroviral como previamente tratados. Con el advenimiento de los inhibidores de las proteasas ha habido mayor prevalencia de dislipidemias con incremento significativo en los niveles de LDL y Triglicéridos.

OBJETIVO:

1. Determinar la efectividad de Lopinavir/Ritonavir para llevar la carga viral plasmática de VIH-1 a niveles indetectables en pacientes pediátricos que reciben HAART.
2. Determinar la efectividad de lopinavir/ritonavir para elevar el porcentaje de células CD4+ por encima del 25% en pacientes pediátricos infectados con VIH -1 que reciben HAART
3. Establecer la diferencia en la efectividad para llevar a niveles indetectables la carga viral plasmática entre pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir sin tratamiento previo, comparado con aquellos que han recibido previamente otro tratamiento antirretroviral.
4. Establecer si hay incremento en los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos en pacientes que reciben tratamiento con lopinavir/ritonavir.

MÉTODO:

Diseño: Observacional, retroactivo y comparativo. Se realizó en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI consulta externa del servicio de Infectología Pediátrica, revisándose los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de infección por VIH-1, obteniéndose los datos demográficos, clínicos, de carga viral, CD4, niveles de colesterol y triglicéridos a partir del momento de inicio del tratamiento con Lopinavir/ritonavir y durante el tiempo que éste permaneció como tratamiento. Los pacientes se dividieron entre vírgenes a tratamiento antirretroviral y aquellos que hayan recibido un esquema previo, y se comparó el porcentaje de pacientes con carga viral bajo límite de detección y el porcentaje de pacientes con incremento en CD4 mayor de 25% , así como los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos en todos los pacientes que recibieron tratamiento con lopinavir/ritonavir .

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se utilizó estadística descriptiva incluyendo medias y porcentajes para el análisis de las diversas variables. Se usó prueba de chi-cuadrada para la comparación de porcentajes de las variables incluidas, entre los grupos de pacientes con y sin tratamiento antirretroviral previo. La comparación de variables cuantitativas entre estos mismos grupos se realizó mediante U de Mann Whitney. Se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Program for Social Sciences) versión 12.0. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

ASPECTOS ÉTICOS:

Por tratarse de un estudio en el cual solo se recolectó información de expedientes, se clasifica como un estudio sin riesgo y no requiere consentimiento informado. En la actualidad en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se ofrece terapia antirretroviral altamente efectiva a los pacientes con VIH-1 y en aquellos en que se encontraron alteraciones metabólicas en los niveles de colesterol y triglicéridos serán enviados a la consulta de endocrinología de este hospital para recibir tratamiento específico. El protocolo ya fue aprobado por el comité local de investigación.

RESULTADOS:

En 19 pacientes se inicio lopinavir-ritonavir como tratamiento antirretroviral inicial. En 21 pacientes se inicio por falla a tratamiento previo. La media de carga viral basal en todos los pacientes fue de 4.99 log₁₀ de copias/ml, reduciéndose a 1.69 Log₁₀ copias/ml en 89% de los pacientes que completaron 57 meses de seguimiento ($p < 0.05$). El 100% los pacientes vírgenes alcanzaron a los 57 meses una carga viral por debajo de 50 copias en comparación con el 80% en los pacientes con tratamiento previo. En todo el grupo la mediana del porcentaje de CD4 se incrementó de 21 (basal) a 27% a los 6 meses de seguimiento, a 21% a los 12 meses, a 26.5% a los 18 meses y a 28% a los 57 meses.

El 100 por ciento de los pacientes vírgenes y no vírgenes a tratamiento elevaron el porcentaje de células CD4 a >25% a los 57 meses. La proporción de pacientes vírgenes con hipertrigliceridemia fue en el momento basal de 47% y a los 12, 24 y 57 meses de 50% ,80 % y 0%. El porcentaje de pacientes no vírgenes con hipertrigliceridemia en el momento basal fue de 57% más elevado que en los vírgenes, y a los 12, 24 y 57 meses fue de 43%,46% y 20% de los pacientes.

La proporción de pacientes vírgenes con hipercolesterolemia en el momento basal fue de 31% y a los 12 y 24 meses de 12% y 40 % y respectivamente. El porcentaje de pacientes no vírgenes con hipercolesterolemia en el momento basal fue de 33% , y a los 12, 24 y 57 meses fue de 42%,38% y 40% de los pacientes. La proporción de pacientes vírgenes con hipertrigliceridemia en el momento basal fue de 47% y a los 12 y 24 meses de 50% y 80 % respectivamente. El porcentaje de pacientes no vírgenes con hipertrigliceridemia en el momento basal fue de 57% más elevado que en los vírgenes, y a los 12, 24 y 57 meses fue de 43%,46% y 20% de los pacientes

CONCLUSIONES:

La efectividad de lopinavir/ritonavir aunado a otros antirretrovirales es aproximadamente del 50% en general, pero en pacientes vírgenes se incrementa hasta 77%.

En conjunto los datos de este trabajo demuestran la efectividad de la terapia HAART que incluye lopinavir/ritonavir tanto desde el punto de vista virológico como inmunológico, sin embargo queda la eventualidad de posibles alteraciones en el metabolismo de lípidos, lo cual aparentemente es agravado por las características genéticas de la población en México y quizá en forma secundaria por la alimentación.

I. ANTECEDENTES

La rápida propagación de Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) en México ha puesto en peligro la salud infantil durante los dos últimos decenios ya que de acuerdo al número total de casos acumulados de VIH, ocupa el tercer lugar en el continente Americano, después de los Estados Unidos y Brasil. La población femenina adulta ocupa el 16.2% del total de casos, siendo la edad reproductiva (15 -44 años) la de mayor prevalencia.¹ La infección en los menores de 15 años ocupa el 2.5% del total de casos, de acuerdo al registro nacional de casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), desde 1983 hasta el año 2007 el total de casos pediátricos acumulados es de 2680, de los cuales 1600 pacientes han sido por transmisión perinatal , 240 por transmisión sanguínea , 72 por transmisión sexual y por vía desconocida 768.¹ El Instituto Mexicano del Seguro Social atiende al 32.8% del total de casos en el país y un número considerable de pacientes pediátricos son vistos en la Unidad Médica de Alta Especialidad en Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.²

Actualmente en una reciente revisión de casos de la UMAE de Pediatría del CMN S XXI, se encontró que el 85% de los pacientes con infección por VIH-1, lo habían adquirido en forma vertical y 10% en forma horizontal a través de sangre y productos sanguíneos contaminados.²

El SIDA es causado por el VIH-1, cuyo material está formado por una cadena sencilla de RNA de 9.8 kb, que incluye diferentes genes, entre ellos: *pol* (que codifica las enzimas de la transcriptasa reversa, proteasa e integrasa); *gag* que codifica para proteínas estructurales (p24); *env* que codifica glicoproteínas de superficie (gp 120 y gp 41) que son de gran importancia para el reconocimiento de los receptores de las células blanco. Su complejidad y cambios constantes en su genoma interfieren en la terapéutica, debido al surgimiento de mutaciones inductoras de resistencia a los fármacos.^{2,3}

Desde 1994 se ha establecido una categoría clínica para identificar el grado de afección de un individuo, basada tanto por la afección del virus *per se*, como por la presencia de infecciones oportunistas (Anexo 1).

Por otra parte el grado de afección inmunológica permite categorizar el riesgo de desarrollar enfermedades oportunistas como ha sido establecido en la categorización inmunológica basado en el número de células CD4+, de acuerdo al Centro de Control de Enfermedades de los Estados

Unidos (Anexo 2). Ambas clasificaciones pueden unirse para establecer la gravedad de un caso pediátrico de infección por VIH-1 (Anexo 3).

En la actualidad se considera que la terapia antirretroviral en pacientes pediátricos infectados menores de un año debe iniciarse en cuanto el diagnóstico sea confirmado, sin importar el nivel de la carga viral ni el número de células CD4+, sin embargo en niños mayores su inicio dependerá del estado inmunológico y el número de partículas virales presentes en sangre.²

Dentro de los primeros medicamentos utilizados fueron aquellos que inhiben la transcriptasa reversa (TR) viral, su acción puede ser en forma competitiva con bases nitrogenadas (ITRAN) o en forma directa bloqueando a la enzima TR (ITRNN). Zidovudina (AZT), didanosina (DDI), lamivudina (3TC), stavudina (D4T), emtricitabina (FTC) y otros son análogos de nucleósidos y actúan de forma competitiva resultando un bloqueo en la elongación de la nueva cadena de DNA². Nevirapina (NVP), efavirenz (EFV), y delavirdina actúan en forma no competitiva uniéndose a la molécula de TR y produciendo cambios estructurales e inhibición del sitio activo.²

Fue necesario buscar estrategias con mayor potencia antiviral, mayor eficacia inmunológica y clínica desde combinaciones dobles y al poco tiempo combinaciones triples, surgiendo posteriormente, medicamentos que actúan en forma diferente, inhibiendo la enzima viral denominada proteasa (IP), produciendo virus inmaduros o defectivos, incapaces de infectar células². Saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir, nelfinavir (NFV) y amprenavir (APV) son los fármacos que han mostrado utilidad clínica y han modificado el pronóstico de vida y morbilidad en los pacientes infectados con el VIH-1.

La probabilidad de emergencia de virus resistentes es variable según el fármaco utilizado pero en general es mayor si se utiliza monoterapia y menor si se emplean varios fármacos con diferentes sitios de acción, debido a esto surge lo que se conoce como terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART) que es la combinación de uno o dos inhibidores de proteasa (IP) y dos inhibidores de TR, Esta terapia tiene como objetivos:^{1,2}

- a) Llevar la carga viral por abajo del límite de detección rápidamente
- b) Detener el deterioro del paciente y ayudar a la recuperación del sistema inmune
- c) Disminuir la probabilidad de surgimiento de virus resistentes
- d) Efecto sinérgico o efecto positivo sobre el metabolismo que pueden tener algunos fármacos (Ej., SQV/RTV, lopinavir (LPV)/RTV)

El pronóstico de la infección por HIV en pacientes pediátricos ha sido modificado por la terapia HAART reduciendo significativamente la incidencia de infecciones oportunistas y mejorando el crecimiento y neurodesarrollo de los niños infectados. ²

En el hospital de Pediatría de CMNSXXI se hizo un estudio de cohorte para evaluar la respuesta virológica, inmunológica y clínica de dos regimenes de terapia combinada en niños infectados por VIH⁴. Se incluyó una combinación de tres drogas, SQV en capsulas de gel duro (SQV_{hgs}) y 2 ITRAN (ZDV y ddl), respondiendo solo 5 de 12 pacientes.⁴ En estos pacientes que tuvieron falla a la combinación inicial se modificó el tratamiento a 4 drogas incluyendo 2 IP (SQV_{hgc} y RTV)) mas 2 ITRAN (ZDV y 3TC), demostrándose una mejor respuesta al tratamiento combinado. Mas de la mitad de estos pacientes alcanzaron niveles de CV por debajo de 50 copias /ml, disminuyendo la CV en forma más rápida que un esquema con solo 1 IP a los 3, 6 y 9 meses de seguimiento.⁴

El inconveniente principal del esquema con cuatro drogas es el mayor número de efectos colaterales, siendo la mayoría de ellos durante el primer mes de tratamiento y con afección principal al tubo digestivo, con manifestaciones como náusea, vómito diarrea, y dolor abdominal.^{3,4} A partir de la introducción de los IP en la terapia antirretroviral, se ha observado una disminución en la morbilidad y mortalidad asociada con infección de VIH-1. ⁵

El 5to inhibidor de proteasa aprobado por la FDA, fue lopinavir/ritonavir (Kaletra, ABOTT Laboratories) y fue especialmente designado para superar algunas limitaciones de sus antecesores. La parte activa de esta combinación es lopinavir, el cual es metabolizado por las enzimas hepáticas P-450 CYP3A4 y CYP3A5, quienes son inhibidas por el fármaco secundario ritonavir, logrando un incremento significativo en los niveles plasmáticos de lopinavir, por arriba del 50% de la concentración inhibitoria (IC50) para el VIH y de esta manera confiriendo alta efectividad en la reducción de la carga viral de VIH-1.⁵

Ensayos clínicos en adultos han demostrado la eficacia de lopinavir/ritonavir en el tratamiento de pacientes vírgenes y pacientes previamente tratados. Se ha demostrado que con el uso de ésta combinación mas 2 ITRAN después de las 48semanas de seguimiento, la CV disminuye a <400copias /ml en el 85% y < 50 copias/ml en el 78%, con un incremento en la cantidad de CD4 de 529 células /mm³ con respecto al nivel basal. ¹⁰

Otro estudio fase III en pacientes vírgenes demostró la superioridad de lopinavir/ritonavir en comparación con otro inhibidor de proteasa, nelfinavir, observándose a las 48semanas que el 75%

de pacientes tratados con lopinavir / ritonavir contra 63% de tratados con nelfinavir tenían disminución a <400copias /ml y a las 96 semanas de seguimiento el 79% de lopinavir / ritonavir contra 56% de pacientes tratados con nelfinavir mantuvieron <400copias/ml .¹¹

Sin embargo, en pacientes pediátricos ha sido escasa la información respecto a la efectividad de lopinavir/ritonavir tanto en niños vírgenes de tratamiento antiretroviral como previamente tratados, en un estudio observacional multicéntrico realizado en España, en niños previamente tratados con ITRAN, ITRNN, e IP con falla terapéutica, se inició tratamiento con lopinavir /ritonavir demostrándose una disminución de carga viral a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento siendo de 1.8 , 1,1 , 1.5 y de 1.75 log₁₀ copias/ml ^{12,13}.

En un estudio publicado en agosto de 2007 ¹⁴ se realizó un seguimiento a largo plazo de 414 niños rumanos infectados con HIV-1 que recibieron terapia con lopinavir/ritonavir formando esta combinación parte de la terapia antiretroviral altamente efectiva. En este estudio se evaluó la seguridad y efectividad de lopinavir/ritonavir al medir el porcentaje de niños que permanecieron con el tratamiento , el rango de mortalidad y los cambios en las concentraciones plasmáticas de carga viral y cuenta de CD4 y se encontró que el tratamiento fue bien tolerado en 337niños (81%) permaneciendo con tratamiento por 4 años, ocurriendo 35 muertes de las cuales 8 casos fueron por tuberculosis, 4 por encefalopatía hepática ,3 por infección por citomegalovirus, y 2 por neumonía, ninguna de las muertes tuvo relación directa con la terapia antiretroviral. La concentración plasmática de carga viral fue de <400 copias por ml en 192 de 265 niños evaluados. La cuenta de CD4 basal fue de 292 células por microlitro (n=299, con incremento a los 4 años de tratamiento hasta 500 células por microlitro (n=400).¹⁴ Hasta ahora lopinavir/ritonavir estaba indicado en niños mayores de 6 meses, sin embargo reciente información, ha probado la seguridad y eficacia en niños mayores de 6 semanas.¹⁶

Por lo anterior se concluye que lopinavir/ritonavir es bien tolerado y tiene efectividad como parte de la terapia antiretroviral altamente efectiva, pero se requieren más estudios al respecto en niños por ello la importancia de evaluar la efectividad de esta combinación lopinavir/ritonavir (LPV/r) así como sus efectos adversos.

A pesar de existir en general un buen apego al tratamiento, algunos niños tienen dificultad para ingerir la presentación líquida por el desagradable sabor, cambiando a cápsulas las cuales son mejor toleradas, pero con el inconveniente de que no permite dosificaciones precisas . La tolerancia ha sido buena y los efectos adversos grado 3 y 4 (de acuerdo al grado de toxicidad en

SIDA para efectos adversos en Pediatría) han sido infrecuentes. Los efectos adversos de tipo gastrointestinal son los más frecuentes, particularmente diarrea, náusea y vómito, seguido de cefalea, astenia y exantema, siendo más raros; sangrado en hemofílicos, pancreatitis, hiperglicemia, cetoacidosis, diabetes y hepatitis.

Con el advenimiento de los inhibidores de las proteasas ha habido mayor prevalencia de dislipidemias con incremento significativo en los niveles de LDL y Triglicéridos.⁵

A pesar de que la dislipidemia fue originalmente atribuida a inhibidores de proteasa, muchos estudios recientes han mostrado que también los NRTIs pueden afectar los niveles de lípidos. Existen otros estudios que han demostrado una progresión más rápida de infarto agudo de miocardio después de un año en pacientes infectados con VIH1 principalmente en aquellos que reciben inhibidores de proteasas comparado con pacientes sanos, lo cual valida el potencial prematuro desarrollo de aterosclerosis y pancreatitis en pacientes infectados con VIH1 y por tanto tiene como consecuencia mayor riesgo en los niños por el prolongado tiempo de exposición a los fármacos de la HAART.⁶

Se han reportado estudios en EU que muestran hipercolesterolemia en pacientes pediátricos con VIH1 y HAART desde un 18% y para hipertrigliceridemia de 13%.⁷

En un estudio realizado en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI, se encontró hipercolesterolemia en 60% e hipertrigliceridemia en el 63% de los pacientes con tratamiento cuádruple. En este estudio se refiere que desde el inicio de inhibidores de proteasas a la detección de niveles ligeramente altos de colesterol pasaron al menos 7 meses y para la detección de niveles anormalmente altos de colesterol fue de al menos 10 meses desde el inicio del tratamiento. Después de 15 meses de HAART al menos una tercera parte de los pacientes tenían tanto hipercolesterolemia como hipertrigliceridemia⁸. Ninguno de los pacientes incluidos recibió tratamiento con lopinavir/ritonavir. En este estudio se encontró que la frecuencia de hipertrigliceridemia fue mayor que la reportada por Amaya y colaboradores en una cohorte pediátrica de Houston (79% en México, vs. 28% en Houston), esto se atribuye a las diferencias en la dieta entre las dos poblaciones.^{7,8}

No obstante que lopinavir es un IP con una alta barrera genética con una menor probabilidad de seleccionar virus con mutaciones inductoras de resistencia, se ha descrito un conjunto de mutaciones a nivel del gen de la proteasa, diferentes a las de otros IPs, que inducen resistencia a este fármaco¹⁷. La probabilidad de existir falla virológica al tratamiento se incrementa si existen más

de estas 6 mutaciones, principalmente si se afectan los codones señalados con las siguientes mutaciones: V32I, I47A y V82A antes de iniciar tratamiento con lopinavir. En la actualidad en pacientes con la historia de tratamientos previos, es mandatorio el estudio genético viral para administrar un tratamiento antirretroviral dirigido con el objeto de seleccionar la combinación de fármacos con mayor probabilidad de efectividad.¹⁸

II. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad el tratamiento antirretroviral altamente efectivo incluye por lo general una combinación de un IP + 2 ITRAN, con ello un 70-90% de los pacientes adultos logran una reducción de la carga viral por abajo del límite de detección en pacientes sin tratamiento previo. La asociación de lopinavir mas ritonavir ha creado un nuevo esquema antirretroviral denominado reforzado, el cual ha mejorado la efectividad en general de este tipo de tratamientos. Sin embargo existen pocos reportes con esta terapia en pacientes pediátricos infectados con VIH-1, que avalen una efectividad similar a la obtenida en sujetos adultos. Por otra parte uno de los inconvenientes principales de este tipo de tratamiento es la elevación de los triglicéridos y el colesterol sérico, por lo que el describir la frecuencia y magnitud de estos efectos secundarios en pacientes pediátricos es importante.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿Cuál es la efectividad de un esquema HAART que incluya lopinavir/ritonavir para llevar la carga viral plasmática a niveles indetectables en pacientes pediátricos infectados por VIH-1?
2. ¿Cuál es la efectividad de un esquema HAART que incluya lopinavir/ritonavir para elevar el porcentaje de células CD4+ por encima del 25% en pacientes pediátricos infectados por VIH-1?
3. ¿Existe alguna diferencia en el porcentaje de efectividad para llevar a niveles indetectables la carga viral plasmática entre pacientes que reciben lopinavir/ritonavir sin el antecedente de tratamiento antirretroviral previo comparado con aquellos que si han recibido alguno?
4. ¿Incrementan los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos en pacientes que reciben tratamiento con Lopinavir/Ritonavir?

IV.OBJETIVOS

1. Determinar la efectividad de una terapia HAART que incluya lopinavir/ritonavir para llevar la carga viral plasmática de VIH-1 a niveles indetectables en pacientes pediátricos.
2. Determinar la efectividad de una terapia HAART que incluya lopinavir/ritonavir para elevar el porcentaje de células CD4+ por encima del 25% en pacientes pediátricos.
3. Establecer la diferencia en la efectividad para llevar a niveles indetectables la carga viral plasmática entre pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir sin tratamiento previo, comparado con aquellos que han recibido previamente otro tratamiento antiretroviral.
4. Establecer si hay incremento en los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos en pacientes que reciben tratamiento con lopinavir/ritonavir.

V.HIPÓTESIS

1. El porcentaje de pacientes pediátricos tratados con lopinavir/ritonavir que alcancen una carga viral indetectable (<50copias/ml) será del 70%.
2. El porcentaje de pacientes pediátricos tratados con lopinavir/ritonavir que alcancen una determinación mayor de 25% de CD4 será mayor al 50%.
3. El porcentaje de pacientes con carga viral indetectable será mayor en un 20 a 30% en el grupo de pacientes que reciben lopinavir/ritonavir sin haber recibido otro tratamiento antirretroviral previo, que en aquellos que han sido previamente tratados.
4. La terapia con lopinavir/ritonavir incrementará los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos en un 40% de pacientes que la reciban.

VI.MATERIAL Y MÉTODO

Diseño.

Observacional, retrolectivo y comparativo. Cohorte retrospectiva

Lugar del estudio: Hospital de Pediatría Centro Medico Nacional Siglo XXI consulta externa del servicio de Infectología Pediátrica, México Distrito Federal

Universo de estudio: Todos los niños infectados con VIH1 entre 6 semanas y 17 años que acuden a la consulta de VIH/SIDA y que reciben tratamiento antiretroviral altamente efectivo en el Hospital de Pediatría CMN SXXI.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con infección por VIH1
2. Que reciben tratamiento antiretroviral altamente efectivo (HAART) que incluya LPV/RTV como mínimo 6 meses.
3. Mayores de 6 semanas de edad.
4. Menores de 17 años.
5. Contar con determinación basal de la CV plasmática y al menos tres determinaciones consecutivas de la misma, así como de CD4+, colesterol y triglicéridos.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes sin expediente clínico.
2. Pacientes sin tratamiento antirretroviral.
3. Pacientes con HAART que no reciban lopinavir/ritonavir.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que fallezcan durante el tiempo de realización del estudio por una causa independiente a infección por VIH1
2. Pacientes que no tengan determinación basal o tres determinaciones de carga viral y CD4+ consecutivas o que no cuente con reporte de niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos.

VII.DEFINICION DE VARIABLES

Variable independiente.

Exposición previa a tratamiento antirretroviral : a) vírgenes a tratamiento antirretroviral; b) exposición previa a antirretrovirales (no vírgenes).

Variable dependiente:

- a) Porcentaje de pacientes con CV indetectable
- b) Porcentaje de pacientes con CD4+ mayor de 25%

- c) Porcentaje de pacientes con hipercolesterolemia
- d) Porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia.

Variables Universales:

- a) Género
- b) Edad
- c) Categoría clínica/inmunológica
- d) Composición de tratamiento antirretroviral

| Variable | Tipo de variable | Definición conceptual | Definición operacional |
|---|-----------------------------------|---|--|
| Género | Nominal: Masculino femenino | Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer. | Evaluación por su aspecto externo |
| Edad | Cuantitativa discontinua | Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el ingreso al estudio expresado en años | Tiempo trascurrido en años a partir de la fecha de nacimiento hasta el inicio del tratamiento con lopinavir. |
| Índice masa corporal | Cuantitativa | Razón entre el peso corporal en Kg/talla ² | De acuerdo a los valores de referencia de la CDC se establecerá el percentil correspondiente a la edad |
| Categoría clínica/inmunológica de la infección por VIH según CDC (1994) | Cualitativa Ordinal | Clasificación establecida según los signos y síntomas presentados en el momento del diagnóstico, según se describió en 1994 por el CDC (Anexo 1) con actualización en 2001: N (asintomático), A síntomas leves, B síntomas moderados, C síntomas severos . Inmunológica (Anexo 2). Grado de inmunosupresión debido a la infección por VIH y clasificado según el número y porcentaje de células CD4+ periféricas. | Se clasifican según los anexos 1 y 2 (Categoría clínica y categoría inmunológica) en: N1, N2, N3, A1, A2. A3. B1, B2, B3, C1, C2 y C3. |

| | | | |
|---|--|--|--|
| Composición de tratamiento antirretroviral | Nominal | Terapia antirretroviral altamente efectiva que consiste en la combinación de uno o dos inhibidores de proteasa y dos inhibidores de transcriptasa reversa | Esquema terapéutico establecido en el expediente a partir del momento del diagnóstico de infección por VIH-1 y durante el tratamiento con lopinavir/ritonavir. |
| Exposición previa a tratamiento antirretroviral | Nominal Dicotómica :a) vírgenes a tratamiento antirretroviral; b) exposición previa a antirretrovirales. | Administración o no de fármacos inhibidores de la transcriptasa reversa, inhibidores de proteasa o algún otro fármaco antirretroviral. | Se considera virgen al tratamiento a aquellos pacientes que no hayan recibido previamente algún antirretroviral. No virgen serán aquellos pacientes que hayan recibido algún tipo de antirretroviral antes de iniciar tratamiento con lopinavir/ritonavir. |
| Cuenta total de CD4 y porcentaje de linfocitos | Cuantitativa | Linfocitos T y glucoproteínas CD4 de superficie de la célula T necesarios para iniciar respuesta inmune protectora | Cuenta absoluta de linfocitos CD4+/mm ³ en sangre determinados por medio de radioinmune fluorescencia. Se tomará también en porcentaje del total de linfocitos. |
| CD4+ mayor a 25% | Nominal. Dicotómica | Determinación de CD4+ mayor de 25% | Proporción de pacientes que tienen un porcentaje de CD4+ mayor de 25% |
| Carga viral | Cuantitativa Discontinua | Acido ribonucleico del VIH-1 (RNA-VIH1) que se utiliza como parámetro para evaluar el inicio de tratamiento antirretroviral y evolución del manejo instituido | Número total de Copias de RNA-VIH-1/ml o en logaritmo ₁₀ , determinadas mediante técnica de RT-PCR. |
| Carga viral indetectable | Nominal Dicotómica | Determinación de carga viral menor a 50 copias RNA/ml de plasma o 1.6 Log ₁₀ . | Proporción de pacientes que tienen una determinación de CV menor de 50 copias RNA/ml de plasma |
| Hipercolesterolemia | Cuantitativa Dicotómica | Se establece cuando los niveles séricos colesterol total (CT), están por arriba del percentil 95% para la edad y sexo y cuanto los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) por | Se realiza la medición en muestra sanguínea y se mide en mg/dl posteriormente se compara con la tablas de referencia del Lipids Research Clinics Prevalence Study (Anexo 5) y se ubica en el percentil correspondiente |

| | | | |
|----------------------|----------------------------|--|---|
| | | debajo del percentil 5% | (TME). Se expresará en porcentaje de pacientes con y sin esta característica |
| Hipertrigliceridemia | Cuantitativa Dicotómica | Se establece cuando los niveles séricos de triglicéridos total (TG), están por arriba del percentil 95% para la edad y sexo y cuando los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) por debajo del percentil 5% | Se realiza la medición en muestra sanguínea y se mide en mg/dl posteriormente se compara con la tablas de referencia del Lipids Research Clinics Prevalence Study (Anexo 6) y se ubica en el percentil correspondiente (TME). Se expresará en porcentaje de pacientes con y sin esta característica |

VIII.DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó en la UMAE de Pediatría del CMN SXXI , en el período comprendido entre noviembre de 2007 y enero de 2008, en una cohorte de niños con infección por VIH 1 que reciben terapia antiretroviral altamente efectiva tomando en cuenta los criterios de inclusión, eliminación y exclusión ya mencionados.

Se revisaron todos los expedientes de los niños infectados con VIH1 entre 3 meses y 17 años que recibieron tratamiento antiretroviral altamente efectivo (HAART). De ellos se seleccionaron los pacientes que recibieron hasta la actualidad tratamiento con lopinavir/ritonavir, buscándose en Archivo Clínico los expedientes de los pacientes seleccionados, complementándose la información con la revisión de los expedientes electrónicos correspondientes.

De cada uno de ellos se obtuvieron los datos demográficos, los correspondientes a su diagnóstico, clasificación clínico-inmunológica, esquemas antirretrovirales previos, seguimiento mediante determinación de CV, CD4+, colesterol y triglicéridos basales a partir del inicio de lopinavir/ritonavir y cada 3 meses, hasta el momento actual, así como datos clínicos de peso, talla, IMC, número y tipo de infecciones oportunistas e internamientos. Posteriormente se realizó una comparación de las variables de desenlace entre los pacientes que fueron vírgenes a cualquier tratamiento antirretroviral y los que recibieron previamente algún esquema antirretroviral

IX. ANALISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó estadística descriptiva incluyendo medias y porcentajes para el análisis de las diversas variables. Se usó prueba de chi-cuadrada para la comparación de porcentajes de las variables incluidas, entre los grupos de pacientes con y sin tratamiento antiretroviral previo. La comparación de variables cuantitativas entre estos mismos se realizó con U de Mann Whitney. Se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Program for Social Sciences) versión 12.0. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

FACTIBILIDAD.

La UMAE del Hospital de Pediatría, atiende a los derechohabientes pediátricos de la región 3 suroeste del D. F., así como a los provenientes de Morelos, Chiapas, Guerrero y Distrito Federal, cuyos pacientes con infección por VIH-1 son enviados para diagnóstico y manejo. Actualmente se tienen 54 pacientes en la consulta externa de Infectología, los cuales reciben terapia antirretroviral altamente efectiva. Ellos son citados mensualmente para su valoración clínica, toma de muestras sanguíneas para estudios de laboratorio, y proporción de medicamentos. El 100% de los pacientes cumplen con los criterios de inclusión en lo que respecta a edad, infección por VIH-1 y todos reciben terapia antirretroviral altamente efectiva por lo que se espera concluir el estudio en el periodo propuesto.

ASPECTOS ÉTICOS

Por tratarse de un estudio en el cual solo se recolectó información de expedientes, se clasificó como un estudio sin riesgo y no requirió consentimiento informado. En la actualidad en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se ofrece terapia antiretroviral altamente efectiva a los pacientes con VIH-1 y en aquellos en que se encuentren alteraciones metabólicas en los niveles de colesterol y triglicéridos serán enviados a la consulta de endocrinología de este hospital para recibir tratamiento específico. El protocolo ya fue aprobado por el comité local.

CONFIDENCIALIDAD.

La información fue manejada en forma confidencial y analizada únicamente por los investigadores participantes.

X.RESULTADOS

La clínica para pacientes pediátricos con infección por VIH-1 en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI, ha atendido a 82 pacientes desde 1992, habiéndose introducido el tratamiento antirretroviral altamente efectivo desde 1997 y el tratamiento reforzado con lopinavir-ritonavir desde el año 2003. Actualmente se atienden a 51 pacientes los cuales formaron el universo de estudio, de éstos 10 fueron excluidos por no recibir tratamiento con lopinavir/ritonavir y de los restantes 41, uno fue eliminado por no contar con expediente completo. Los pacientes estudiados provienen en orden de frecuencia de los estados de Guerrero (35%), Distrito Federal (32%), Chiapas (17%), Morelos (8%), Veracruz (5.0%), Puebla (3%).

Cincuenta y ocho por ciento de los pacientes fueron de género femenino, el promedio de edad fue de 6.7 años, encontrándose el 50% de los pacientes en el grupo de 6-10 años como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución por grupo etario de 40 pacientes que recibieron tratamiento con Lopinavir/ritonavir

| Edad | No. Pacientes | Porcentaje |
|------------|---------------|------------|
| 1-5 años | 15 | 38% |
| 6-10 años | 20 | 50% |
| 11-15 años | 5 | 12% |

En cuanto al estado nutricional en la tabla 2, se observa que el 68% de los pacientes vírgenes eran eutróficos al inicio del tratamiento, y un 32% con algún grado de desnutrición, semejante al grupo de pacientes no vírgenes. En ningún grupo se encontró sobrepeso ni obesidad. Al final del estudio en ambos grupos mejoró el estado nutricional.

Tabla 2. Estado Nutricio al inicio y final de tratamiento en los dos grupos de estudio (vírgenes y no vírgenes a tratamiento antirretroviral)

| Estado nutricional | Estado nutricio al inicio | | Estado nutricio actual | | Estado nutricio al inicio | | Estado nutricio actual | |
|-------------------------------|---------------------------|------|------------------------|-----|---------------------------|-----|------------------------|-----|
| | (V)* n=19* | % | (V)* n=19 | % | n=21 (NV)** | % | (NV)** n=21 | % |
| Eutróficos | 13/19 | 68 % | 14/19 | 73% | 13/21 | 62% | 15/21 | 71% |
| Desnutrición grado I | 5/19 | 27% | 2/19 | 10% | 3/21 | 14% | 4/21 | 19% |
| Desnutrición grado II | 1/19 | 5% | 3/19 | 16% | 3/21 | 14% | 2/21 | 10% |
| Desnutrición grado III | 0/19 | 0% | 0/19 | 0% | 2/21 | 10% | 0/0 | 0% |
| Sobrepeso | 0/19 | 0% | 0/19 | 0% | 0/21 | 0% | 0/0 | 0% |
| Obesidad | 0/19 | 0% | 0/19 | 0% | 0/21 | 0% | 0/0 | 0% |

*vírgenes al tratamiento antiretroviral** no vírgenes al tratamiento antiretroviral

Al inicio del tratamiento con lopinavir/ritonavir el 40% de los pacientes se encontraba en un estadio clínico B, y el 48% de los pacientes presentaba inmunosupresión severa.

Tratamiento antiretroviral

Cuarenta pacientes recibieron tratamiento HAART que incluyó lopinavir/ritonavir, 19 de ellos no tenían tratamiento antiretroviral previo y 21 pacientes habían sido previamente tratados. De estos últimos, 1 paciente (5%) recibió 6 esquemas de tratamientos antiretroviral previamente, 2 pacientes (10%) recibieron 4 esquemas previos, 3 pacientes (14%) recibieron 3 esquemas previamente, 5 pacientes (24%) recibieron 2 esquemas previos y 10 pacientes (47%) recibieron 1 sólo esquema previamente.

El esquema antiretroviral complementario en los 40 pacientes al inicio del tratamiento con lopinavir/ritonavir se describe en la tabla 3. Prácticamente el 80% del total de pacientes recibieron como terapia asociada AZT+3TC y el resto AZT+ddl. Sólo un paciente recibió inicialmente tratamiento con 4 fármacos asociados.

Tabla 3. Esquema antiretroviral complementario a LPV/r al inicio del tratamiento en 40 pacientes.

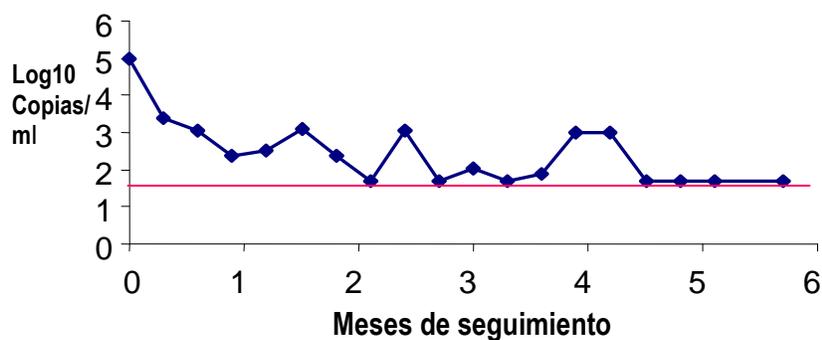
| Esquema antirretroviral asociado a LPV/r en 40 pacientes. | No. de pacientes no vírgenes | No.de pacientes Vírgenes | No.Total de Pacientes (%) |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| AZT+3TC | 13 (62%) | 18 (95%) | 31 (78%) |
| AZT+ddl | 7 (33%) | 1 (5%) | 8 (20%) |
| D4T+ddl+NVP | 1 (5%) | 0 (0%) | 1 (2%) |
| Total | 21 (100%) | 19 (100%) | 40 (100%) |

COMPORTAMIENTO DE CARGA VIRAL DURANTE EL TRATAMIENTO.

La media de carga viral basal en todos los pacientes fue de 4.99 log¹⁰ de copias/ml, reduciéndose a 1.69 Log¹⁰ copias/ml en los pacientes que completaron 57 meses de seguimiento (p>0.05), como se muestra en la figura 1.

El número de pacientes ha ido reduciéndose en forma secuencial, el 75% de los pacientes ha tenido un seguimiento de 24 meses, el 50% de 36 meses y el 25% ha terminado un seguimiento de casi 60 meses.

Fig 1. Mediana de carga viral en 40 pacientes con Lopinavir/ritonavir



Límite de detección del ensayo —————

Cuando se analizó por grupos respecto al antecedente de tratamiento previo, la media de carga viral en \log^{10} en los pacientes vírgenes se redujo de 5.45 a 3.01 en los pacientes que completaron 6 meses ($p < 0.05$) y a 2.68 en los pacientes que completaron 12 meses ($p < 0.05$), en los que completaron 18 meses de tratamiento se redujo de 5.45 a 2.52 ($p < 0.05$) y a los 57 meses se disminuyó a 1.69 ($p < 0.05$). Tabla 4.

En el grupo de pacientes no vírgenes a tratamiento antiretroviral se encontró que la CV en \log^{10} se redujo de 4.28 a 3.49 en los pacientes que completaron 6 meses de tratamiento ($p < 0.05$), en los pacientes que completaron 12 meses disminuyó 3.59 ($p < 0.05$), en los pacientes que completaron 18 meses se redujo a 2.87 ($p < 0.05$) y en los pacientes que completaron 57 meses se redujo a 1.69 ($p < 0.05$), Tabla 4.

La disminución de la carga viral fue mayor en el grupo virgen debido a que tenían carga viral más elevada al inicio del tratamiento.

Se encontró diferencia estadística significativa únicamente en la determinación basal y a los 39 meses al realizar la comparación entre los dos grupos.

Tabla 4. Mediana de la Carga viral (CV) en copias de RNA-VIH-1 /ml y media de Log10, en pacientes vírgenes y no vírgenes, analizados por mes de seguimiento.

| Tiempo en meses de tratamiento | Pacientes vírgenes | | Pacientes No vírgenes | |
|--------------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| | Mediana CV en copias RNA/ml | Media de log10 de CV | Mediana de CV en copias RNA/ml | Media de log10 de CV |
| BASAL | 445000 | 5.45***& | 18200 | 4.28***& |
| 3 meses | 1020 | 3.17 | 3420 | 3.37 |
| 6 meses | 374 | 3.01*** | 3160 | 3.11*** |
| 9 meses | 78 | 2.61 | 1830 | 3.20 |
| 12 meses | 0 | 2.68*** | 3960 | 3.21*** |
| 15 meses | 0 | 2.70 | 1300 | 3.01 |
| 18 meses | 0 | 2.52*** | 1382 | 3.05*** |
| 21 meses | 0 | 2.46 | 26 | 2.80 |
| 24 meses | 251 | 2.87 | 2195 | 3.20 |
| 27 meses | 0 | 2.45 | .00 | 2.56 |
| 30 meses | 0 | 2.22 | 2100 | 3.17 |
| 33 meses | 0 | 2.23 | 385 | 2.89 |
| 36 meses | 0 | 2.22 | 7765 | 3.11 |
| 39 meses | 0 | 1.69***& | 340 | 2.78***& |
| 42 meses | 1000 | 2.07 | 2270 | 3.08 |
| 45 meses | 0 | 2.47 | 0 | 2.45 |
| 48 meses | 0 | 1.69 | 0 | 3.08 |
| 51 meses | 0 | 2.02 | 0 | 2.20 |
| 57 meses | 0 | 1.69*** | 0 | 1.94*** |

* Log 1.69 es el límite de detección del ensayo de RT-PCR para cuantificación de la CV.

** No todos los pacientes tienen muestras en cada determinación trimestral.

*** p<0.05 intragrupo

& p<0.05 entre grupos

El porcentaje de pacientes vírgenes que alcanzó determinación de carga viral indetectable ($<1.69\log^{10}$) a los 12, 24, 30 y 57 meses fue de 66, 50, 77 y 100 por ciento respectivamente y comparando con los pacientes no vírgenes a tratamiento antiretroviral fue de 37, 29, 41 y 80% sin diferencias estadísticamente significativas. Únicamente se encontró diferencia significativa a los 39 meses. Tabla 5.

TABLA 5. Pacientes vírgenes y no vírgenes con carga viral indetectable y CD4 >25%

| | | PACIENTES VIRGENES | | PACIENTES NO VIRGENES | |
|--------------------------------|---------------------------------------|--|--|--|--|
| Tiempo en meses de tratamiento | No. Total de Pacientes en seguimiento | No pacientes con log ¹⁰ CV<1.69 /No de pacientes en seguimiento (%) | No pacientes con CD4+>25%/No de pacientes en seguimiento (%) | No pacientes con log ¹⁰ CV <1.69/No de pacientes en seguimiento | No pacientes con CD4+ >25%/ No de pacientes en seguimiento (%) |
| BASAL | 40 | 0/19 (0) | 5/19 (26) | 2/21 (10) | 11/21(52) |
| 3 meses | 40 | 5/19 (26) | 10/19 (52) | 5/21 (24) | 11/21(52) |
| 6 meses | 40 | 5/19 (26) | 11/19 (58) | 7/21 (33) | 11/21(52) |
| 9 meses | 35 | 6/16 (50) | 10/16 (62) | 8/19 (42) | 11/19(57) |
| 12 meses | 34 | 8/15 (66) | 12/15 (80) | 7/19 (37) | 11/19(57) |
| 15 meses | 33 | 7/15 (46) | 10/15 (66) | 7/18 (38) | 10/18(55) |
| 18 meses | 31 | 6/13 (54) | 9/13 (69) | 8/18 (44) | 7/18 (39) |
| 21 meses | 29 | 6/12 (41) | 11/12 (91) | 7/17 (41) | 7/17 (41) |
| 24 meses | 29 | 6/12 (50) | 11/12 (91) | 5/17 (29) | 7/17 (41) |
| 27 meses | 27 | 6/10 (66) | 9/10 (90) | 6/17 (35) | 6/17 (35) |
| 30 meses | 26 | 6/9 (77) | 9/9 (100) | 7/17 (41) | 6/17 (35) |
| 33 meses | 25 | 6/8 (71) | 8/8 (100) | 6/17 (35) | 6/17 (35) |
| 36 meses | 22 | 6/8 (71) | 8/8 (100) | 4/14 (28) | 6/14 (43) |
| 39 meses | 18 | 5/5 (100)* | 5/5 (100) | 4/13 (30)* | 5/13 (38) |
| 42 meses | 16 | 3/5 (75) | 5/5 (100) | 4/11 (36) | 5/11 (45) |
| 45 meses | 15 | 3/5 (75) | 4/5 (80) | 4/10 (40) | 5/10 (50) |
| 48 meses | 15 | 4/5 (80) | 4/5 (80) | 4/10 (40) | 5/10 (50) |
| 51 meses | 12 | 4/5 (80) | 4/5 (80) | 5/7 (71) | 5/7 (71) |
| 57 meses | 9 | 4/4 (100) | 4/4 (100) | 4/5 (80) | 5/5 (100) |

*p<0.05 intragrupo

COMPORTAMIENTO DE CD4 DURANTE EL TRATAMIENTO

La mediana del porcentaje de CD4 se incrementó de 21 (basal) a 27, 30, 26.5, y 28% en los pacientes que completaron 6, 12, 18 y 57 meses de seguimiento respectivamente. Encontrando diferencias significativas a los 6 y 12 meses. Como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Mediana de CD4 en los pacientes analizados por mes de seguimiento.

| Meses de tratamiento | Mediana de células CD4 | Mediana de %Cd4 | Total de pacientes de acuerdo al mes correspondiente |
|----------------------|------------------------|-----------------|--|
| BASAL | 734 | 21.00 | 40(100%) |
| 3 meses | 1539 | 27.50 | 30(75%) |
| 6 meses | 901 | 27.00* | 27(67.5%) |
| 9 meses | 1073 | 30.50 | 28(70%) |
| 12 meses | 1113 | 30.00* | 28(70%) |
| 15 meses | 1201 | 27.00 | 19(47.5%) |
| 18 meses | 845 | 26.50 | 16(40%) |
| 21 meses | 946 | 31.00 | 16(40%) |
| 24 meses | 1150 | 30.50 | 14(35%) |
| 27 meses | 1115 | 30.00 | 9(22.5%) |
| 30 meses | 1288 | 31.00 | 13(32.5%) |
| 33 meses | 900 | 30.00 | 13(32.5%) |
| 36 meses | 1122 | 32.00 | 13(32.5%) |
| 39 meses | 1553 | 34.50 | 10(25%) |
| 42 meses | 1154 | 34.00 | 7(17.5%) |
| 45 meses | 1100 | 30.00 | 7(17.5%) |
| 48 meses | 810 | 27.00 | 6(15%) |
| 51 meses | 767 | 36.00 | 9(22.5%) |
| 57 meses | 1051 | 28.00 | 13(32.5%) |

* p< 0.05

La mediana del porcentaje de células CD4+ en los pacientes vírgenes a tratamiento antiretroviral, incrementó de 17% en el momento basal a 27.50 % en los pacientes que completaron 6 meses, y

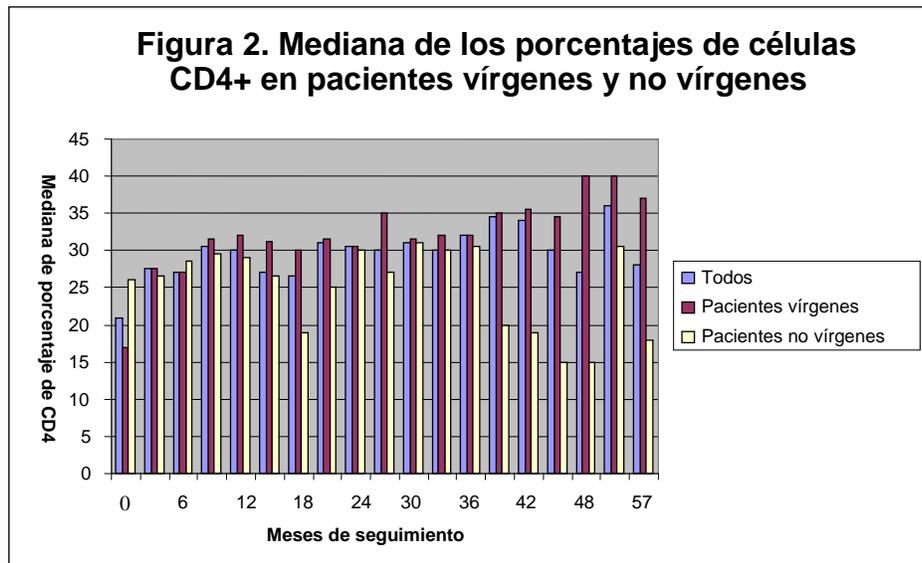
posteriormente a 32%, 30% y 37% a los 12, 18 y 57 meses respectivamente, todos ellos con diferencia significativa respecto a la basal ($p < 0.05$). En los pacientes no vírgenes incrementó de 26% en el momento basal a 28.5% y 29% a los 6 y 12 meses respectivamente ($p < 0.05$), disminuyendo a los 18 y 57 meses a 19% y 18% en forma no significativa ($p > 0.5$). Tabla 7 y Figura 2.

TABLA 7. Mediana de CD4 pacientes vírgenes y no vírgenes a tratamiento antiretroviral

| Tiempo en meses de tratamiento | PACIENTES VIRGENES (n=19) | | | PACIENTES NO VIRGENES (n=21) | | |
|--------------------------------|---------------------------|----------------|----|------------------------------|----------------|----|
| | Mediana CD4+/mm3 | Mediana % CD4+ | n= | Mediana Cd4+/mm3 | Mediana % Cd4+ | n= |
| BASAL | 535 | 17.00* | 19 | 997 | 26.00* | 21 |
| 3 meses | 1320 | 27.50 | 14 | 1549 | 26.50 | 16 |
| 6 meses | 1032 | 27.00* | 13 | 878 | 28.50* | 13 |
| 9 meses | 1073 | 31.50 | 12 | 995 | 29.50 | 17 |
| 12 meses | 1151 | 32.00* | 12 | 1075 | 29.00* | 17 |
| 15 meses | 1156 | 31.20 | 9 | 1246 | 26.50 | 10 |
| 18 meses | 1506 | 30.00* | 8 | 705 | 19.00** | 8 |
| 21 meses | 1251 | 31.50 | 10 | 693 | 25.00 | 6 |
| 24 meses | 1316 | 30.50 | 4 | 943 | 30.00 | 10 |
| 27 meses | 1652 | 35.00 | 2 | 907 | 27.00 | 7 |
| 30 meses | 1641 | 31.50 | 4 | 1259 | 31.00 | 9 |
| 33 meses | 1705 | 32.00 | 6 | 654 | 30.00 | 7 |
| 36 meses | 2045 | 32.00 | 5 | 832 | 30.50 | 8 |
| 39 meses | 2040 | 35.00 | 5 | 457 | 20.00 | 5 |
| 42 meses | 1377 | 35.50 | 4 | 710 | 19.00 | 3 |
| 45 meses | 1288 | 34.50 | 2 | 400 | 15.00 | 5 |
| 48 meses | 1642 | 40.00 | 2 | 387 | 15.00 | 4 |
| 51 meses | 1400 | 40.00 | 1 | 688 | 30.50 | 8 |
| 57 meses | 1537 | 37.00* | 4 | 530 | 18.00** | 9 |

* $p < 0.05$

**sin diferencia significativa $p > 0.05$



La proporción de pacientes que alcanzó un porcentaje de células CD4+ >25% en toda la cohorte fue 40% en el momento basal y posteriormente se incrementó a 52%, 67%, 62%, 63% y 100% a los 3, 12, 24, 36 y 57 meses respectivamente. Cabe señalar que el porcentaje de pacientes en la medición basal con CD4+>25% fue menor en los pacientes vírgenes a tratamiento (26%) en comparación al grupo de pacientes no vírgenes (52%), sin embargo no se obtuvo una diferencia significativa ($p=0.09$). Posteriormente al tercer mes de seguimiento la proporción de pacientes con CD4>25% fue igual en ambos grupos (52%), incrementándose de manera significativa en el grupo de pacientes no vírgenes a partir de los 18 meses y hasta el final del seguimiento ($p<0.05$).

 Comportamiento de niveles de lípidos

▪ Colesterol

La mediana de colesterol en todos los pacientes al inicio de tratamiento con lopinavir/ritonavir fué de 163, a los 12 meses de 155, a los 24 de 170 y a los 57 meses de 157mg/dl.

En los pacientes vírgenes a tratamiento la mediana basal fue de 150 y a los 12, 24 y 57 meses de seguimiento, 137,167 y 133 mg/dl respectivamente y en los pacientes no vírgenes la mediana basal fue de 170 mg/dl siendo más elevada con respecto a los vírgenes como era esperado debido a los tratamientos antirretrovirales previos, y a los 12, 24 y 57 meses la mediana fue de 167,178 y 177 respectivamente.

Tabla 8. Mediana de colesterol en pacientes vírgenes y no vírgenes

| Tiempo en meses de tratamiento | Pacientes vírgenes | | Pacientes no vírgenes | |
|--------------------------------|------------------------------------|---|------------------------------------|---|
| | Mediana (límite superior/inferior) | No.de determinaciones/ número de pacientes en seguimiento | Mediana (límite superior/inferior) | No.de determinaciones/ número de pacientes en seguimiento |
| Basal | 150 (98-213) | 19/19(100%) | 170(109-201) | 21/21 (100%) |
| 12 meses | 137(100-192) | 8/15(53%) | 167(100-263) | 14/19 (73%) |
| 24 meses | 167(120-216) | 5/12(41%) | 178(145-236) | 13/17 (76%) |
| 57 meses | 133(100-172) | 4/4 (100%) | 177(151-281) | 5/5 (100%) |

La proporción de pacientes vírgenes con hipercolesterolemia en el momento basal fue de 31% y a los 12 y 24 meses de 12% ,40 % respectivamente. El porcentaje de pacientes no vírgenes con hipercolesterolemia en el momento basal fue de 33% ligeramente más elevado que en los vírgenes, y a los 12, 24 y 57 meses fue de 42%,38% y 40% de los pacientes, siendo mayor la proporción de pacientes no vírgenes con hipercolesterolemia como era esperado, sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la proporción de pacientes con hipercolesterolemia.

Tabla 9.

Tabla 9. Porcentaje de hipercolesterolemia en pacientes vírgenes y no vírgenes

| Meses de tratamiento | Pacientes vírgenes | | Pacientes no vírgenes | | Total de pacientes | |
|----------------------|--|--|--|--|---|-------|
| | No. de Pacientes con hipercolesterolemia (%) | No. de determinaciones y No. de pacientes en control | No. de Pacientes con hipercolesterolemia (%) | No. de determinaciones y No. de pacientes en control | No total de pacientes con hipercolesterolemia (%) | |
| Basal | 6(31%) | 19/19(100%) | 7(33%) | 21/21 (100%) | 13 (32) | 40/40 |
| 12 meses | 1*(12%) | 8/15(53%) | 6*(42%) | 14/19 (73%) | 7 (32) | 22/34 |
| 24 meses | 2(40%) | 5/12(41%) | 5(38%) | 13/17 (76%) | 7 (38) | 18/29 |
| 57 meses | ----- | 4/4 (100%) | 2(40%) | 5/5 (100%) | 2 (22) | 9/9 |

*p=.08

COMPORTAMIENTO DE TRIGLICÉRIDOS DURANTE EL TRATAMIENTO

La mediana de triglicéridos en todos los pacientes al inicio de tratamiento antiretroviral con lopinavir/ritonavir fue de 166, y a los 12, 18 y 57 meses fue de 158,112 y 111 respectivamente. En los pacientes vírgenes a tratamiento la mediana basal fue de 126 y a los 12,24 y 57 meses de 147,167 y 115 mg/dl respectivamente y en los pacientes no vírgenes la mediana basal fue de 174 siendo más elevada con respecto a los vírgenes como era esperado debido a los tratamientos antirretrovirales previos, y a los 12,24 y 57 meses la mediana fue de 158,170 y 90 respectivamente. Sin encontrar diferencia estadística significativa entre los grupos. Tabla 10.

Tabla 10. Mediana de triglicéridos en pacientes vírgenes y no vírgenes

| Tiempo en meses de tratamiento | Pacientes vírgenes | | Pacientes no vírgenes | |
|--------------------------------|------------------------------------|---|------------------------------------|---|
| | Mediana (límite superior/inferior) | No.de determinaciones/ número de pacientes en seguimiento | Mediana (límite superior/inferior) | No.de determinaciones/ número de pacientes en seguimiento |
| Basal | 126 | 19/19(100%) | 174 | 21/21 (100%) |
| 12 meses | 147 | 8/15(53%) | 158 | 14/19 (73%) |
| 24 meses | 167 | 5/12(41%) | 170 | 13/17 (76%) |
| 57 meses | 115 | 4/4 (100%) | 90 | 5/5 (100%) |

La proporción de pacientes vírgenes con hipertrigliceridemia (determinada según el límite de triglicéridos considerado como fuera de lo normal de acuerdo a la edad del paciente) siendo en el momento basal de 47% y a los 12 y 24 meses de 50% y 80 % respectivamente. El porcentaje de pacientes no vírgenes con hipertrigliceridemia en el momento basal fue de 57% más elevado que en los vírgenes, y a los 12, 24 y 57 meses fue de 43%,46% y 20% de los pacientes. Siendo mayor la proporción de pacientes no vírgenes con hipertrigliceridemia principalmente al momento basal como

era esperado, sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la proporción de pacientes con hipercolesterolemia. Tabla 11.

Tabla 11. Porcentaje de hipertrigliceridemia en pacientes vírgenes y no vírgenes

*Ningún paciente tiene diferencia significativa

| Tiempo en meses de tratamiento | Pacientes vírgenes | | Pacientes no vírgenes | | Total de pacientes | |
|--------------------------------|--|--|--|--|---|-------|
| | No. de Pacientes con hipertrigliceridemia(%) | No. de determinaciones y No. de pacientes en control | No. de Pacientes con hipertrigliceridemia(%) | No. de determinaciones y No. de pacientes en control | Total de todos los pacientes con hipertrigliceridemia | |
| Basal | 9 (47%) | 19/19(100%) | 12(57%) | 21/21 (100%) | 21 | 40/40 |
| 12 meses | 4(50%) | 8/15(53%) | 6(43%) | 14/19 (73%) | 10 | 22/34 |
| 24 meses | 4(80%) | 5/12(41%) | 6(46%) | 13/17 (76%) | 10 | 18/29 |
| 57 meses | ----- | 4/4 (100%) | 1(20%) | 5/5 (100%) | 1 | 9/9 |

XI. DISCUSIÓN

Existen pocos reportes publicados sobre la seguridad y efectividad a largo plazo (por más de 48 meses) en niños y adolescentes con infección por HIV-1 que reciben terapia antiretroviral altamente efectiva la cual contiene lopinavir/ ritonavir como parte de HAART.

Su efectividad en sujetos adultos ha variado dependiendo de si existe tratamiento antiretroviral previo o no, sobre todo si se ha recibido tratamiento con IPs. Así en sujetos adultos sin tratamiento previo, se ha reportado una efectividad de 78% para alcanzar <50 copias a las 48 semanas de tratamiento. En nuestro estudio el porcentaje de efectividad con este criterio no fue muy diferente, alcanzándose un 75% aproximadamente, si bien todos los pacientes vírgenes que terminaron el seguimiento de 57 meses tuvieron CV por abajo del límite de detección. Por otra parte en los pacientes no vírgenes la efectividad se redujo a casi la mitad, siendo un 40% aproximadamente. A este respecto se ha publicado anteriormente en sujetos adultos que han sido tratados previamente, un 60% de pacientes que alcanzan cargas virales por abajo del límite de detección, en una serie de pacientes pediátricos, Resino y cols., encontraron una efectividad máxima de 49%. A pesar de ser bajo este porcentaje en nuestro estudio, debe tomarse en cuenta que la mayoría de los niños han recibido múltiples tratamientos, en promedio 3 esquemas diferentes y con 1 o 2 inhibidores de proteasa.

En un estudio reciente realizado en Rumanía en una una cohorte de niños con infección por HIV-1 con un seguimiento por 5 años, se reportó una disminución de la CV a menos de 400 copias/ml en el 72% de 265 niños que recibieron una media de tratamiento de 3 años, sin embargo no se reporta la disminución a menos de 50 copias como el presente estudio. En esta misma cohorte, se describe una mortalidad del 10% aproximadamente, lo cual contrasta con los pacientes estudiados en este Hospital de Pediatría donde no se tuvieron defunciones una vez tolerada la terapia con Lopinavir.

La magnitud del descenso en la CV en los pacientes vírgenes al tratamiento en nuestro estudio fue de 2.5 Log₁₀ aproximadamente, sin embargo esta reducción fue sensiblemente menor en los pacientes no vírgenes (0.7 Log₁₀). En conjunto esta magnitud en la disminución de la CV es comparable a la reportada por Resino en 45 pacientes pediátricos.

En cuanto a la recuperación inmunológica de células CD4 , encontramos que al inicio de tratamiento con lopinavir/ritonavir la mediana basal % de CD4 en todos los pacientes fué de 21% aumentando

6% a los 6 meses en promedio y 9% a los 12 meses de seguimiento. En número total de células CD4+, existió un incremento de 162 y 379 células en los mismos tiempos, muy comparable a lo reportado en el seguimiento de la cohorte de niños rumanos ya descrita. Como es de suponerse, este incremento fue más notorio en los pacientes vírgenes de tratamiento, cuya determinación basal media fue de 17%, incrementándose en los primeros 3 meses de tratamiento a 27% y manteniéndose posteriormente por arriba del 30% en el resto del seguimiento. En el grupo de pacientes no vírgenes, este incremento fue más discreto debido a un número basal más elevado, probablemente secundario al tratamiento HAART previo, sin embargo posteriormente existieron fluctuaciones de este porcentaje manteniéndose la mayoría de las medianas calculadas por debajo de 30%, quizá debido a los fracasos terapéuticos tenidos en este grupo.

Con respecto al último objetivo planteado en el estudio, encontramos que de los 40 pacientes incluidos al inicio del tratamiento con lopinavir/ritonavir la mediana de colesterol basal fue de 163 y en los pacientes que completaron 57 meses de tratamiento (9 pacientes) la mediana fue de 153, sin embargo un nivel de colesterol mayor de 200 mg/dl se encontró en el 30% de los pacientes vírgenes en la determinación basal. Esto es de llamar la atención porque descartando un inadecuado ayuno antes de la toma de muestra, entonces otros factores además de la terapéutica estarían interviniendo en la generación de alteraciones en el metabolismo de colesterol, como la propia infección por HIV-1, la dieta familiar del paciente o bien las características genéticas del grupo estudiado, es decir antecedentes de dislipidemia familiar e incluso la edad del paciente es otro factor ya que está documentado que el porcentaje de hipercolesterolemia en adolescentes mexicanos aparentemente sanos es de aproximadamente 40%, esto se ha atribuido principalmente a factores genéticos, dietéticos y hormonales ¹⁹. De hecho en este estudio, solamente existió un incremento posterior al inicio de la terapia con lopinavir/ritonavir, de el 10% de los pacientes con hipercolesterolemia. Bitnun y cols. han reportado porcentajes de hipercolesterolemia mas bajos en niños canadienses tratados y no tratados, siendo de 20% en el primer grupo y de 0% en el segundo. Es probable que las características genéticas influyan en estos resultados como lo sugieren los resultados de Amaya y cols., en sujetos mexicoamericanos en donde se encontró una frecuencia de hipercolesterolemia de 28%. En nuestro estudio, los pacientes no vírgenes presentaron una frecuencia casi igual de hipercolesterolemia (32%) que nos niños vírgenes, pero en ellos se tiene la influencia de fármacos relacionados a alteraciones en el metabolismo de lípidos como ritonavir y

saquinavir. En un estudio realizado el año 2005 en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI, se encontró hipercolesterolemia en 60% e hipertrigliceridemia en el 63% de los pacientes con tratamiento cuádruple. En este estudio se refiere que desde el inicio de inhibidores de proteasas (ritonavir y saquinavir) a la detección de niveles ligeramente altos de colesterol pasaron al menos 7 meses y para la detección de niveles anormalmente altos de colesterol fue de al menos 10 meses desde el inicio del tratamiento. Después de 15 meses de HAART al menos una tercera parte de los pacientes tenían tanto hipercolesterolemia como hipertrigliceridemia ⁸. En el presente estudio tanto en los pacientes vírgenes como en los no vírgenes, los niveles extremos de colesterol se han evitado, siendo los valores extremos durante todo el seguimiento de 216 mg/dl para el primero grupo y 281 para el segundo, lo cual sugiere quizá que el tratamiento reforzado con lopinavir/ritonavir es menor inductor de esta alteración.

El problema parece ser mayor con respecto a los triglicéridos, se encontró que el aproximadamente la mitad los pacientes incluyendo los vírgenes a tratamiento tenía hipertrigliceridemia en la determinación basal, establecida por niveles mayores a los recomendados para su edad. Sin embargo al igual que los niveles de colesterol, el incremento durante el seguimiento parece ser en un 10-20% incluyendo ambos grupos. En sujetos adultos que han sido tratados con lopinavir/ritonavir por 6 años se ha reportado una frecuencia de hipertrigliceridemia de 26%, en otros reportes en pacientes pediátricos previamente tratados se ha reportado 40%, sin embargo en pacientes vírgenes se reporta en la misma publicación solo 5%.

La conjunción de ambas alteraciones en el metabolismo de lípidos incrementa indudablemente el riesgo de que pacientes que han sido y serán tratados por largo tiempo con este tipo de fármacos tengan engrosamiento carotídeo, incremento en el riesgo cardiovascular y formación de lesiones ateromatosas a nivel arterial. Sin embargo existen publicaciones que demuestran la resolución de patología cardiovascular asociada a la infección por VIH-1 mediante la terapia HAART.

En conjunto los datos de este trabajo demuestran la efectividad de la terapia HAART que incluye lopinavir/ritonavir tanto desde el punto de vista virológico como inmunológico, sin embargo queda la eventualidad de posibles alteraciones en el metabolismo de lípidos, lo cual aparentemente es agravado por las características genéticas de la población en México y quizá en forma secundaria por la alimentación.

XII.CONCLUSIONES

La efectividad de lopinavir/ritonavir aunado a otros antirretrovirales es aproximadamente del 50% en general, pero en pacientes vírgenes se incrementa hasta 77% en comparación del 40% en no vírgenes. Los niveles de colesterol y triglicéridos se incrementan durante la terapia de un 10-20%. En conjunto los datos de este trabajo demuestran la efectividad de la terapia HAART que incluye lopinavir/ritonavir tanto desde el punto de vista virológico como inmunológico, sin embargo queda la eventualidad de posibles alteraciones en el metabolismo de lípidos, lo cual aparentemente es agravado por las características genéticas de la población en México y quizá en forma secundaria por la alimentación.

XIII.BIBLIOGRAFÍA

- 1.Soto Ramírez L . Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. Revista de Investigación clínica 2004; 56: 143-52.
- 2.Vazquez-Rosales JG, Solórzano-Santos F, Álvarez-Muñoz MT, Sanchez Huerta G, Miranda-Novales MG .Infección por Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México. Revista de Investigación clínica 2004; 56: 153-68.
3. Carl JF, Fitchenbaum CJ, Hadigan CM, Kottler DP. Treating Morphologic and metabolic Complications in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. AIDS 2005;17:39-45.
- 4.Soto Ramírez L . Guía de Manejo Antirretroviral de las personas que viven con el VIH/ SIDA. 2da edición., Secretaría de salud México; 2004-2005.
5. Ethan GL, Leonard EG, Mc Comsey GA . Metabolic complications of antiretroviral therapy in children .Pediatr Infect Dis J 2003; 22:22-84.
6. Penzak SR, Chuck SK . Management of Protease Inhibitor-Asociated Hyperlipidemia. American Journal of Cardiovascular Drugs 2002; 2: 91-106.
7. Amaya RA, Koizinetz CA, Mc Means A, Sswarzwald H, Kline MV et al. Lipodistrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:405-410.
8. Solórzano Santos F, Gochicoa Rangel LG, Palacios Saucedo G, Vázquez Rosales JG, Miranda Novales MG. Hypertriglyceridemia and Hypercholesterolemia in Human Inmunodeficiency Virus-1-Infected Children Treated with Protease Inhibitors. Arch Med Res 2006; 37: 129-132.
- 9.Palacios G , Palafox V, Alvarez Muñoz MT, Vázquez Rosales JG, Miranda MG. Response to two Consecutive Protease Inhibitor Combination Therapy Regimens in a Cohort of HIV-1-Infected Children. Scand J Infect Dis 2002; 34: 41-44 .
- 10.Kaplan S, Hicks C . Safety and antiviral activity of lopinavir –based therapy in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2005;56: 273-76.

11. Ramos JT , De José MI, Dueñas J . Safety and Antiviral Response at 12 months of Lopinavir /Ritonavir Therapy in Human immunodeficiency Virus -1-Infected Children Experienced With Three Classes of Antirretrovirals. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 867-73.
12. Sáez-Llorens X, Violari A, Deetz C . Forty-eight –week evaluation of lopinavir /ritonavir , a new protease inhibidor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22: 216-223.
13. Delauger C, Teglas JP, Treluyer JM. Predictive Factors of Virologic Success in HIV –Infected Children Treated with Lopinavir-Ritonavir. *JAIDS* 2004; 37: 1269-75.
14. Kline MW, Rugina S, Ilie M, Matusa RF, Sweitzer AM, Calles NR, Shwarzald HL . Long-Term follow up of 414 HIV-Infected romanian children and adolescents receiving lopinavir/ ritonavir-containing Highly active antiretroviral therapy. *Pediatr* 2007;119: 116-120.
15. Sierra Madero JG, Franco D. Tratamiento antiviral en el manejo de la infección por VIH. ¿En dónde estamos y hacia dónde vamos?. *Revista de Investigación Clínica* 2004 ;56:222-31.
16. Chadwick EG, Caparelli EV, Yogev R, Pinto JA . Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. *AIDS* 2008; 22 :249-55.
17. Jiménez JL, Resino S, Martínez-Colom A, Bellón JM . Mutations at codons 54 and 82 of HIV protease predict virological response of HIV-infected children on salvage lopinavir/ritonavir therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:1081-1086.
18. Mark W, Kline MW, Rugina S, Ilie M, Matusa RF, Sweitzer AM, Calles NR, Shwarzald HL . Long-Term follow up of 414 HIV-Infected romanian children and adolescents receiving lopinavir/ ritonavir-containing Highly active antiretroviral therapy. *Pediatr* 2007;119: 116-120.
19. Juárez MIE, Anaya FMS, Mejía A, Games EJ, Herrera MRJ. Niveles séricos de colesterol y lipoproteínas y frecuencia de hipercolesterolemia en un grupo de adolescentes dela Ciudad de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006: 63: 162-167.

XIV.ANEXOS

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN CLÍNICA PARA LA INFECCIÓN POR VIH EN PEDIATRÍA (MENORES DE 15 AÑOS). CDC 1994

| Categoría | Criterio |
|--|---|
| Categoría N Asintomático | Niños sin signos o síntomas que se consideren secundarios a infección por VIH o que presenten únicamente una de las condiciones enunciadas en la categoría A |
| Categoría A <u>Sintomatología leve</u> | Niños con dos o más de las siguientes condiciones, pero ninguna de las enlistadas en las categorías B y C: <ul style="list-style-type: none"> ● Linfadenopatía (>0.5 cm en más de 2 sitios) ● Hepatomegalia ● Esplenomegalia ● Dermatitis ● Parotiditis ● Infección respiratoria superior persistente o recurrente (sinusitis u otitis media) |
| Categoría B <u>Sintomatología moderada</u> | Niños que cursan con sintomatología atribuible al VIH diferente a categoría A ó C, ejemplos de ésta categoría son: <ul style="list-style-type: none"> ● Anemia (Hgb<8g /dL), neutropenia (<1,000cel/mm³) y/o trombocitopenia (<100,000cel/mm³) que persisten más de 30 días. ● Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (un solo episodio) ● Candidiasis orofaríngea (persistente >2 meses en niños mayores de 6 meses ● Miocardiopatía ● Infección por <i>Citomegalovirus</i> que inicia < 1 mes de edad ● Diarrea recurrente o crónica ● Hepatitis ● Estomatitis recurrente por virus del herpes simple (VHS), más de 2 episodios en menos de un año ● Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS de inicio antes primer mes de edad ● Herpes zoster que incluye más de un dermatoma, o más de dos episodios distintos ● Leiomiomas ● Neumonía intersticial linfoidea o complejo de hiperplasia pulmonar linfoidea compleja ● Nefropatía ● Nocardiosis ● Fiebre persistente (más de un mes) ● Toxoplasmosis que inicia antes de un mes de vida ● Varicela complicada o diseminada |
| Categoría C <u>Sintomatología severa</u> | <ul style="list-style-type: none"> ● Infección bacteriana grave, múltiple o recurrente (al menos dos infecciones en un periodo de dos años): septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis y abscesos (excluir: en piel, otitis media, abscesos de mucosas e infecciones relacionadas con catéteres) |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquio, tráquea, 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 citomegalovirus que inicia después del primer mes de vida, en un sitio diferente del bazo, hígado y ganglios linfáticos. • Encefalopatía • Infección por VHS con úlceras mucocutáneas que persistan más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis en 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 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Otras micobacteriosis diseminadas • Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecci</i> • 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 VIH |
|--|---|

**ANEXO 2.
CATEGORÍA INMUNOLÓGICA BASADAS EN CD4**

| CATEGORÍA INMUNOLÓGICA | <12 meses | | 1 a 5 años | | 6 a 12 años | |
|---|---------------------|-----------|---------------------|-----------|---------------------|-----------|
| | No./mm ³ | (%) | No./mm ³ | (%) | No./mm ³ | (%) |
| Categoría 1: Sin supresión | ≥1500 | (≥25%) | ≥1,000 | (≥25%) | ≥500 | (≥25%) |
| Categoría 2 : Supresión Moderada | 750-1,499 | (15%-24%) | 500-999 | (15%-24%) | 200-499 | (15%-24%) |
| Categoría 3 : Supresión severa | <750 | (<15%) | <500 | (<15%) | <200 | (<15%) |

CDC. 1994 para menores de 15 años de edad.

ANEXO 3

Se deben evaluar varios aspectos para definir la eficacia de un tratamiento antiretroviral (AR), desde cumplir con los objetivos virológicos, inmunológicos y clínicos, hasta asegurarse del apego a la terapia, tolerabilidad, disponibilidad, farmacocinética y farmacodinamia de cada AR en particular. Además debe considerarse falla al tratamiento de acuerdo a :

CRITERIOS VIROLÓGICOS

- La respuesta virológica debe ser evaluada en 8 a 12 semanas de iniciado el tratamiento cuando la carga viral (CV) basal sea igual o mayor a 1 000 000 copias /ml y a las 4 semanas con una CV igual o menor a 100, 000 copias/ml Deben realizarse preferentemente dos determinaciones con un intervalo de 1 semana para considerar que el cambio en la CV es significativo.
- En los niños con tratamiento con 2ITRAN + 1IP, una reducción en la CV menor de 1.0 log a las 12 semanas de tratamiento.
- En los niños que reciben esquemas sin IP, una respuesta insuficiente es definida por descensos menores de 0.7log en la CV
- CV detectable después de seis meses de tratamiento. No obstante la indetectibilidad en el menor es difícil, por lo que descensos sostenidos iguales o mayores de 1.5log aún con carga viral detectable pueden considerarse una respuesta adecuada.
- No alcanzar niveles indetectables de CV no debe ser criterio único para decidir un cambio de tratamiento.
- Detección repetida de CV en un niño que había alcanzado niveles indetectables en respuesta a la terapia ARV.
- Un incremento reproducido en por lo menos dos determinaciones de la CV en niños que logren descensos sostenidos de ésta; incremento de más de tres veces (>0.5log) en niños mayores de dos años de edad, y de más de cinco veces (>0.7 log) en niños menores de dos años)

CRITERIOS INMUNOLÓGICOS

Se debe contar al menos con dos mediciones de las cifras absolutas y/o porcentajes de CD4 con diferencia de por lo menos una semana

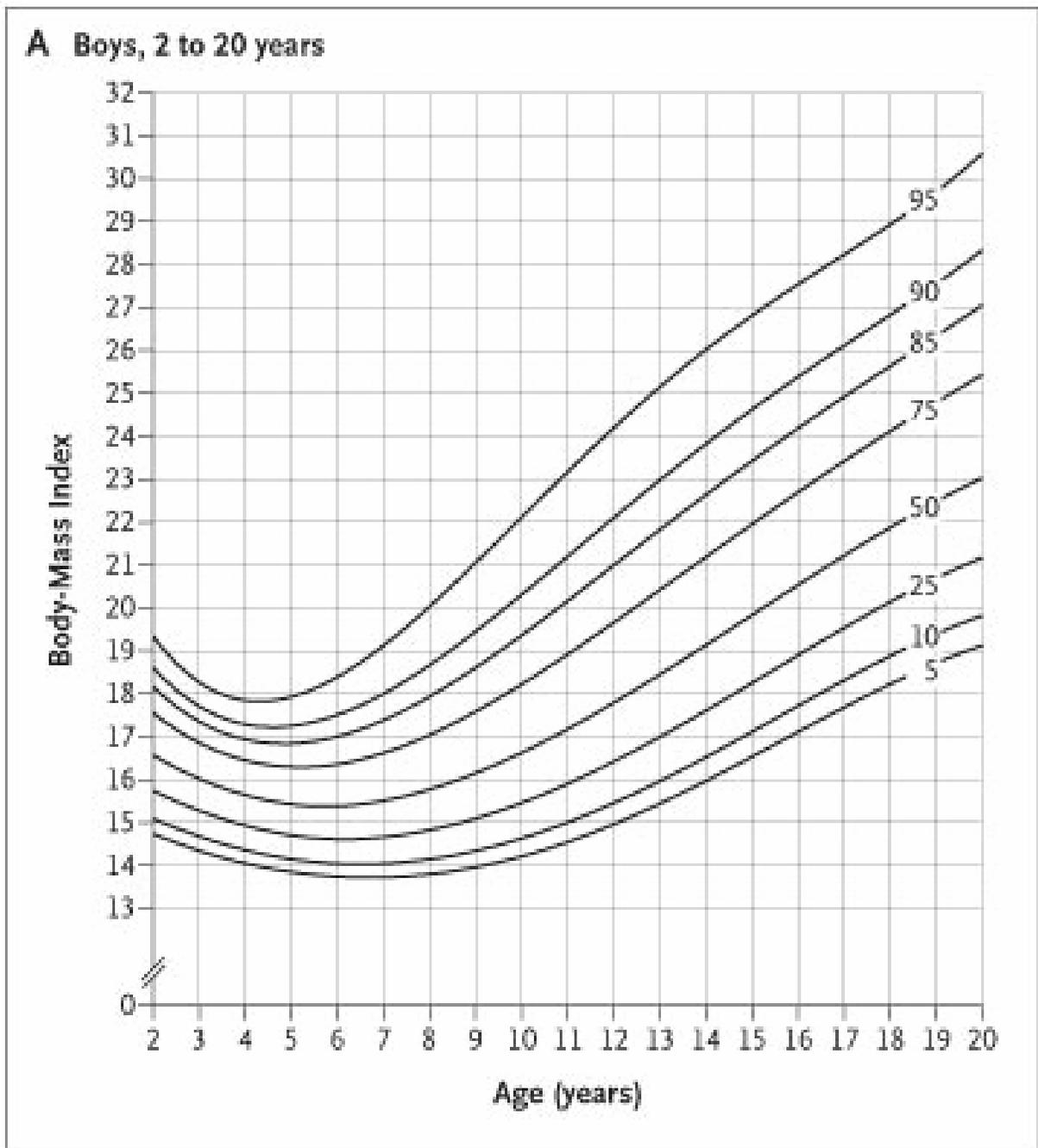
- Cambio en la clasificación inmunológica, como la progresión a una categoría de mayor deterioro inmunológico
- .Para los niños con porcentajes de CD4 <15% una disminución persistente de cinco percentilas o más en el porcentaje de CD4
- Descenso rápido y substancial en el número absoluto de CD4 en menos de seis meses .

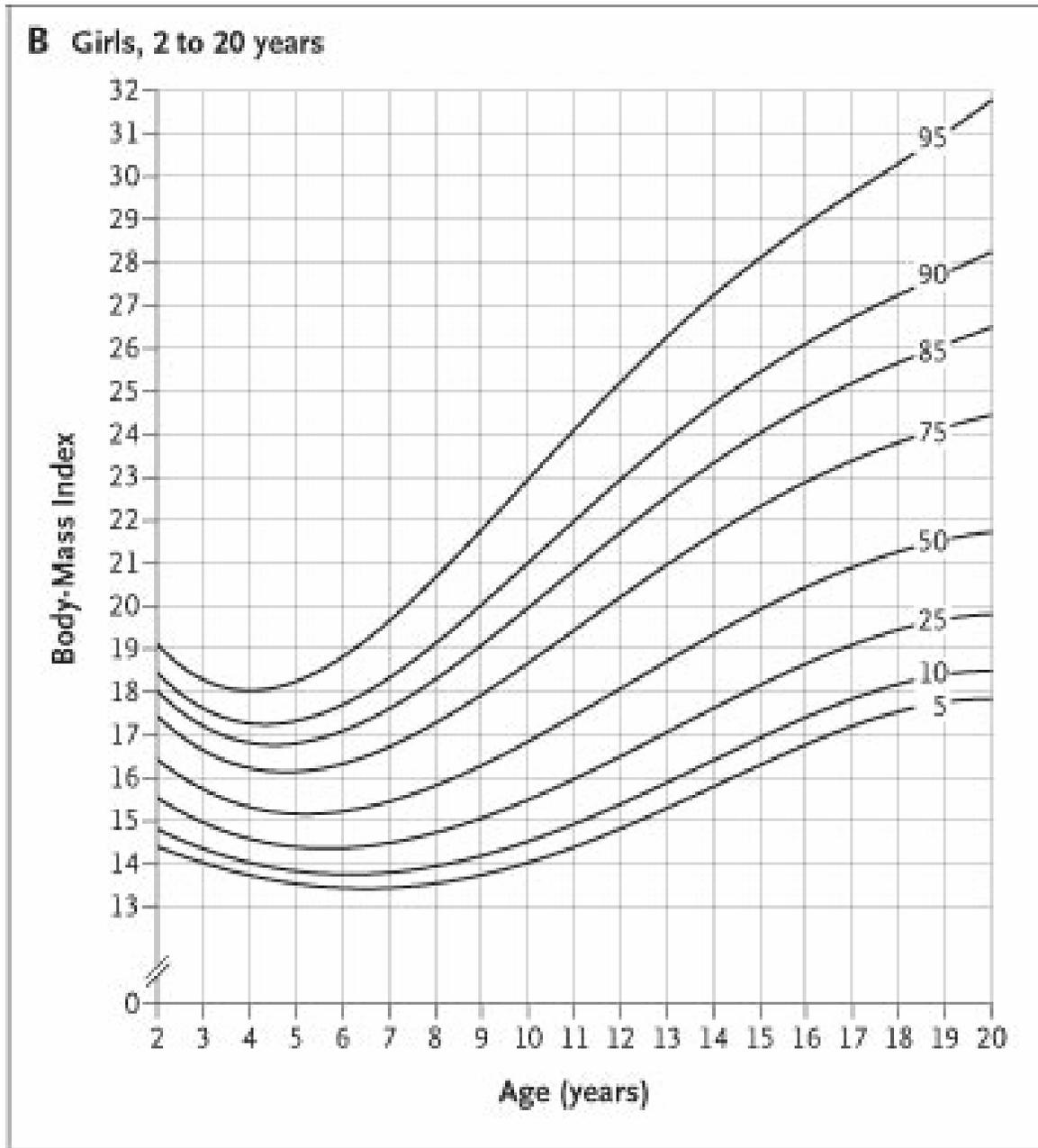
CRITERIOS CLÍNICOS

- Progresión de la enfermedad (avanzar de categoría clínica a otra. En los niños con CV bajas y CD4 normales para su edad, la progresión de la categoría A a la B puede no considerarse una indicación para el cambio de terapia.
- Falla para crecer a pesar de un aporte nutricional adecuado y sin otra causa aparente.
- Deterioro en el neurodesarrollo. Persistencia o progresión del deterioro en pruebas repetidas que demuestren la presencia de dos o más de los siguientes hallazgos falla en el crecimiento del cerebro, declinación de la función cognoscitiva documentada por pruebas psicométricas, o disfunción motora clínica. En tales casos, el nuevo esquema de tratamiento debe incluir al menos un ARV con penetración sustanci

ANEXOS 4

Tablas de referencia de la CDC





ANEXO 5

| TABLA 3 | | | | | | |
|---|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Colesterol-HDL en niños y adolescentes en EU (mg/dl) | | | | | | |
| Años | p5 | p10 | P25 | p50 | p75 | P90 |
| ♂ | | | | | | |
| 5-9 | 39 | 43 | 50 | 56 | 65 | 72 |
| 10-14 | 38 | 41 | 47 | 57 | 63 | 73 |
| 15-19 | 31 | 35 | 40 | 47 | 54 | 61 |
| ♀ | | | | | | |
| 5-9 | 37 | 39 | 48 | 54 | 63 | 69 |
| 10-14 | 38 | 41 | 46 | 54 | 60 | 66 |
| 15-19 | 36 | 39 | 44 | 53 | 63 | 70 |

Data from Lipid Research Clinics Program USA

TABLA 2

Colesterol-LDL en niños y adolescentes en EU (mg/dl)

| Años | p5 | p10 | P25 | p50 | p75 | P90 | p95 |
|--------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| ♂ | | | | | | | |
| 5-9 | 65 | 71 | 82 | 93 | 106 | 121 | 133 |
| 10-14 | 66 | 74 | 83 | 97 | 112 | 126 | 136 |
| 15-19 | 64 | 70 | 82 | 96 | 112 | 127 | 134 |
| ♀ | | | | | | | |
| 5-9 | 70 | 75 | 91 | 101 | 118 | 129 | 144 |
| 10-14 | 70 | 75 | 83 | 97 | 113 | 130 | 140 |
| 15-19 | 61 | 67 | 80 | 96 | 114 | 133 | 141 |

Data from Lipid Research Clinics Program USA.

ANEXO 6

| Triglicéridos en niños y adolescentes en EU (mg/dl) | | | | | | |
|--|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Años | p5 | p10 | P25 | p50 | p75 | P90 |
| ♂ | | | | | | |
| 0-4 | 30 | 34 | 41 | 53 | 69 | 87 |
| 5-9 | 31 | 34 | 41 | 53 | 67 | 88 |
| 10-14 | 33 | 38 | 46 | 61 | 80 | 105 |
| 15-19 | 38 | 44 | 56 | 71 | 94 | 124 |
| ♀ | | | | | | |
| 0-4 | 35 | 39 | 46 | 61 | 79 | 99 |
| 5-9 | 33 | 37 | 45 | 57 | 73 | 93 |
| 10-14 | 38 | 45 | 56 | 72 | 93 | 117 |
| 15-19 | 40 | 45 | 55 | 70 | 90 | 117 |

Data from Lipid Research Clinics Program USA.

| Concentración* de lípidos y lipoproteínas en niños | | | | | | | | | | | | |
|---|------------|-----|-----|-------|-----|-----|-------|-----|-----|---------------|-----|-----|
| | Colesterol | | | C-LDL | | | C-HDL | | | Triglicéridos | | |
| <i>Niños</i> | x | P5 | P95 | x | P5 | P95 | x | P5 | P | x | P5 | P95 |
| < 4 años | 4.0 | 2.9 | 5.2 | - | - | - | - | - | - | 0.6 | 0.3 | 1.1 |
| 5-9 años | 4.1 | 3.1 | 5.2 | 2.4 | 1.7 | 3.2 | 1.4 | 1.0 | 1.9 | 0.6 | 0.3 | 1.1 |
| 10-14 años | 4.0 | 3.0 | 5.2 | 2.5 | 1.6 | 3.3 | 1.4 | 0.9 | 1.9 | 0.7 | 0.4 | 1.4 |
| 15-19 años | 3.8 | 2.9 | 5.0 | 2.5 | 1.7 | 3.8 | 1.2 | 0.7 | 1.7 | 0.9 | 0.4 | 1.7 |
| <i>Niñas</i> | | | | | | | | | | | | |
| <4 años | 4.0 | 2.9 | 5.1 | - | - | - | - | - | - | 0.7 | 0.4 | 1.3 |
| 5-9 años | 4.2 | 3.2 | 5.2 | 2.6 | 1.7 | 3.4 | 1.4 | 0.8 | 1.8 | 0.7 | 0.4 | 1.2 |
| 10-14 años | 4.1 | 3.2 | 5.1 | 2.5 | 1.7 | 3.4 | 1.3 | 0.9 | 1.8 | 0.8 | 0.4 | 1.5 |
| 15-19 años | 4.0 | 3.0 | 5.1 | 2.6 | 1.8 | 3.7 | 1.3 | 0.8 | 1.9 | 0.8 | 0.4 | 1.4 |
| *en mmol/l. | | | | | | | | | | | | |

Data from Lipid Research Clinics Program USA.