



Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Pediatría

Efectividad de una terapia antirretroviral de rescate en pacientes pediátricos infectados con VIH-1 multi-resistentes.

Elabora: Blanca Jéssica Arteaga Delgado

Residente de 4to año de Pediatría Médica - Correo electrónico : blanquis85@gmail.com

Tutor: Dr. Guillermo Vázquez Rosales

Médico Infectólogo Adscrito al Servicio de Infectología - Correo electrónico: vazguill@aol.com

Servicio de infectología, Hospital de Pediatría CMN siglo XXI

Teléfonos: 56276900 ext. 22462



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.

Índice

Resumen -----	1
Glosario / Abreviaturas -----	2
Marco Teórico -----	3
Introducción	
Tratamiento de la Infección por virus del VIH	
Evaluación de la efectividad de una terapia antiretroviral	
Causas de falla terapéutica de una terapia antiretroviral	
Proceso a seguir en pacientes con falla terapéutica	
Conformación de TARAA con nuevos fármacos antiretrovirales.	
Justificación -----	12
Planteamiento del problema -----	12
Preguntas de investigación	
Objetivos -----	13
Material y Métodos -----	13
Tipo de estudio	
Lugar donde se realiza	
Criterios de Inclusión	
Criterios de No inclusión	
Criterios de Exclusión	
VARIABLES -----	14
Aspectos éticos -----	15
Descripción general del estudio -----	15
Análisis Estadístico -----	16
Resultados -----	16
Discusión -----	23
Conclusiones -----	24
Apéndices -----	25
Apéndice 1: Sistema de clasificación de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pediatría 1994: Categoría inmunológica basada en la cuenta de CD4+ y porcentaje de acuerdo a la edad	
Apéndice 2: Sistema de clasificación de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pediatría: categorías clínicas	
Apendice 3: Hoja de recolección de datos	
Bibliografía -----	28

Resumen

Título: Efectividad de una terapia antirretroviral de rescate en pacientes pediátricos infectados con VIH-1 multi-resistentes.

Autores: Dr. Guillermo Vázquez Rosales - Médico Infectólogo Adscrito al Servicio de Infectología, Blanca Jéssica Arteaga Delgado - Residente de 4to año de Pediatría Médica

Introducción: En México la población pediátrica infectada por virus de VIH-1 corresponde al 2.4%. En su mayoría los pacientes han adquirido la infección por vía perinatal. Actualmente la resistencia a los antirretrovirales ha ido en incremento, principalmente en aquellos pacientes que han recibido varios esquemas de tratamiento. La determinación del genotipo de resistencia y la historia farmacológica permiten diseñar esquemas antirretrovirales dirigidos específicamente, con el objetivo de alcanzar cargas virales bajo límite de detección.

Objetivo: Evaluar la efectividad de una terapia antirretroviral de rescate en pacientes multitratados con infección de VIH-1 multiresistente.

Métodos: Se realizó el estudio de una cohorte retrospectiva en el cual se incluyeron 9 pacientes que se encontraban en falla terapéutica. Se les realizó un genotipo y evaluación del expediente por un grupo de expertos en resistencia a antirretrovirales, iniciando una denominada terapia de rescate antirretroviral, la cual incluía fármacos de nueva generación como Darunavir, Tipranavir, Raltegravir y Tenofovir. Se realizaron mediciones a las 8 semanas de tratamiento y al finalizar el seguimiento a las 48 semanas. Se realizó comparación de estos resultados prueba de Wilcoxon.

Resultados: Al comparar la carga viral inicial con la carga viral determinada a las 8 semana se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P= 0.008$), pasando de una mediana de 4.65 Log^{10} copias/ml (3.7-5.7) a una mediana de 1.7 (2.89-1.69). EL descenso de la carga viral fue sostenido a las 48 semanas ($P=0.011$). Respecto a la cuenta de Linfocitos CD4+ se encontró un incremento gradual en la mediana a partir de la medición basal, sin embargo solo existió una diferencia significativa entre esta última y la cuenta a las 48 semanas pasando de 367 a 625 $\text{cél}/\text{mm}^3$. ($P=0.015$)

Conclusiones: La efectividad de la terapia antirretroviral de rescate en pacientes con VIH multitratados fue de un 80%. El número de pacientes que incremento más de 50 Linfocitos CD4+ fue de 90% al finalizar las 48 semanas de tratamiento. Los efectos adversos presentados a los nuevos fármacos ART se consideraron leves.

Palabras clave: Terapia antirretroviral de rescate, Darunavir, Raltegravir, Tipranavir, Tenofovir

Glosario

ART: Fármacos antirretrovirales

VIH: Virus de la inmunodeficiencia Humana

ITRAN: Inhibidor de transcriptasa reversa análogo de nucleosidos

ITRnAN: Inhibidor de transcriptasa reversa no análogo de nucleosidos

IP: Inhibidor de proteasas

Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA): Combinación de medicamentos de alta potencia antiviral utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH

Terapia de inicio: Es la primera combinación de fármacos utilizados en un paciente que nunca ha tomado previamente tratamiento ARV

Terapia de segunda línea: Es la combinación de fármacos utilizados en un paciente con falla a un esquema de ARV

Terapia antirretroviral de rescate: Es la combinación de fármacos ARV utilizados en un paciente con resistencia a dos o más tipos de medicamentos ARV independientemente del número de esquemas con los que éste haya tenido experiencia.

GERA: Grupo de Expertos sobre Resistencia a Antirretrovirales.

Abreviaturas

(AZT) - Zidovudina

(3TC) - Lamivudina

(ddI) - Didanosina

(D4T) - Estavudina

(FTC) - Emtricitabina

(ABC) - Abacavir

(TDF) - Tenofovir

(NVP) - Nevirapina

(EFV) - Efavirenz

(ETR) - Etravirina

(SQV) - Saquinavir

(RTV) - Ritonavir

(INV) - Indinavir

(FPV) - Fosamprenavir

(LPV/r) - Lopinavir/r

(DRV) - Darunavir

(TPV) - Tipranavir

(ENF) - Enfuvirtida

(RAL) - Raltegravir

(MRV) - Maraviroc

Marco Teórico

Introducción

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es la expresión máxima de la enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), este es un retrovirus de la familia de los lentivirus, el cual se caracteriza por permitir su replicación reversa, esto es mediante la transformación de una cadena de ARN a una de ADN utilizando diversas enzimas principalmente la transcriptasa reversa, además de proteasas e integrasas, necesarias para su replicación.

En el año 2007, a nivel mundial los niños y niñas menores de 15 años de edad infectados con el virus del VIH constituyeron el 17% según informes de ONUSIDA.⁽²⁾ En México la población pediátrica infectada por VIH corresponde a un 2.4%. La forma de transmisión más frecuentemente encontrada en niños menores de 15 años hasta el 2008 de los casos acumulados es perinatal (83.5%), por transmisión sanguínea (12%), vía sexual (3.8%) y desconocido (2.8%). En la actualidad más del 95% de los casos incidentes son debido a transmisión perinatal.⁽¹⁾⁽²⁾

Desde 1994 el centro de control de enfermedades de Atlanta estableció un sistema de estadificación, clínico inmunológica para designar a los pacientes infectados por el virus del VIH. La situación clínica se expresa con letras N, A, B y C que representan estadios de menor a mayor severidad, iniciando por "N" que es asintomático, "A" síntomas leves, "B" síntomas moderados, "C" síntomas severos definitorios de SIDA. La situación inmunológica está basada en el porcentaje de células CD4+ que se expresan mediante números: 1, 2, 3 que representan estadios de deterioro de función inmune de menor a mayor. (Véase APENDICE 1 y 2)

Tratamiento de la Infección por virus del VIH

En la actualidad el tratamiento de la infección por VIH-1 está basado en la inhibición simultánea de varios pasos dentro del ciclo de replicación del virus. Estos fármacos se utilizan tanto en adultos como en niños pero es importante conocer las cualidades, efectos adversos y las particularidades de cada fármaco que utilizamos para el tratamiento.

Los fármacos antirretrovirales (ARV) de uso actual en pediatría se encuentran dentro de las siguientes clases: Inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleótidos (ITRAN), los inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleótidos (ITRnAN), inhibidores de proteasas (IP), inhibidores de integrasas, inhibidores de entrada e inhibidores de fusión (IF).⁽⁵⁾

A continuación se describen los fármacos más representativos de cada grupo.

CUADRO 1

Familia Medicamentos	Mecanismo de acción	Ejemplos y dosificación	Efectos adversos
<p>Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (<i>ITRAN</i>)</p>	<p>Inhiben la multiplicación del VIH al bloquear la enzima transcriptasa reversa. Esta enzima convierte el material genético del VIH (<i>ARN</i>) en ADN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zidovudina (AZT) RN y lactantes < 6 semanas: 2 mg/Kg c/6h. > 6 semanas a 12 años: 160mg/m² c/8h. Adolescentes >12 años: 200mg c/8h ó 300 mg c/12h • Lamivudina (3TC) Niños 4mgkgdosis. (<i>Maximo 150 mg</i>) cada 12 hrs VO. • Didanosina (ddI) RN > 2 semanas y menores de 8 meses: 100 mg/m² c/12h. En > 8 meses: 120 mg/m² c/12h. Adolescentes > 60 Kg.: 200mg c/12h; en <60 Kg.: 125 mg c/12h • Estavudina (D4T) > 60 kg 40 mg c/12 hr VO, < 60 kg 30 mg c/12 hr VO • Emtricitabina (FTC) 200 mg c/24 hr VO • Abacavir (ABC) 3 meses y mayores: 8 mg/Kg c/12h (dosis máxima 300mg) • Tenofovir (TDF) 8mgkgdía/ 300mgdía ⁷ 	<p>Cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias, fatiga, náusea. Zidovudina provoca mielosupresión principalmente anemia y/o neutropenia. Miopatía por el uso prolongado de ésta. Acidosis láctica y esteatosis hepática. ⁵</p> <p>Se ha documentado la presencia del síndrome de Hipersensibilidad al Abacavir se presenta 5-6% de las personas que cuentan con el alelo HLA B 5701 por lo que antes de su administración debe realizarse su determinación. ⁵</p> <p>El Tenofovir provoca desmineralización ósea efecto presentado a largo plazo. ⁷ Causa daño túbulo intersticial no se recomienda su uso, si la depuración de creatinina se encuentra disminuida más 50ml/min.</p>
<p>Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos o nucleótidos (<i>ITRnAN</i>)</p>	<p>Inhibidores no competitivos de la replicación de la transcriptasa reversa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nevirapina (NVP) 200mg cada 12hrs • Efavirenz (EFV) 10 a < 15 Kg: 200 mg c/24h. 15 a < 20 Kg: 250mg c/24h • Etravirina (ETR) 200mg c12hrs 5mgkgbid ⁸ 	<p>El efavirenz y Etravirina causa exantema. Menos del 1% de los pacientes han cursado con Síndrome de Steven Jhonson ⁸</p>
<p>Inhibidores de proteasas</p>	<p>La proteasa es un enzima que el VIH necesita para completar su proceso de autocopia de sí mismo (replicación) dando lugar a nuevos virus capaces de infectar otras células. Reducen la cantidad de virus del VIH hasta en un 99%. En la actualidad, todos los IP son administrados en forma reforzada mediante el uso combinado con Ritonavir, el cual es un inhibidor del citocromo P450.⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Saquinavir (SQV) 1,000 mg + 100 mg ritonavir c/12 hr VO dosis qd • Ritonavir (RTV) Mayores de 1 mes: 350-450 mg/m² c/12h (<i>máximo 600 mg/dosis</i>) adolescentes: 600 mg c/12h • Indinavir (INV) 800 mg + 100 mg ritonavir c/12 hr VO • Fosamprenavir (FPV), 18 mg/kg/dosis cada 12 h, reforzado con ritonavir 3 mg/kg/d • Lopinavir/r (LPV/r) 7-15 Kg: 12mg/Kg c/12h en base a lopinavir • Darunavir (DRV) Mayores de 1 mes: 350-450 mg/m² c/12h (<i>máximo 600 mg/dosis</i>), usualmente reforzado con ritonavir. ⁵ • Tripanavir (TPV) No hay información que establezca la dosificación en pediatría, la dosis del adulto es de 500 mg c/12h coadministrado con 200 mg de ritonavir ¹⁷ 	<p>Para todos los IP se han descrito cuadros de reacciones tipo alérgico como urticaria broncoespasmo y angioedema. En casos más raros se ha descrito a anafilaxia y síndrome de Stevens Jhonson menos 1%. La presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia asociado 30% al uso Lopinavir. Resistencia a la insulina. Se han presentado reacciones leves secundarias al uso de ritonavir como náuseas, vómito, diarrea, astenia y adinamia⁶. En cuanto al uso de DRV y TPV los efectos adversos antes mencionados no han sido significativos. ^{18,19}</p>

CUADRO 2

Familia Medicamentos	Mecanismo de acción	Ejemplos y dosificación	Efectos adversos
Inhibidores de fusión	<p>La fusión del VIH (<i>cuando el VIH se conecta o fusiona con las células CD4</i>) y el proceso de entrada a la célula CD4 comienza con la interacción entre la cubierta de proteína del virus y dos receptores presente en la superficie de la célula el receptor CD4 y el correceptor de quimioquina. Una vez que el virus se adhiere a ambos receptores, se producen cambios en su cubierta de proteína que le permite ingresar a la membrana de la célula CD4. El conocimiento de estos tres principales pasos que permiten la fusión del VIH y su posterior entrada al CD4 ha permitido desarrollar estrategias terapéuticas que están dirigidas a bloquear cada uno de estos pasos.⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Enfuvirtida (<i>ENF</i>) 90mg dos veces al día por SC. En niños 1 mg/kg dos veces al día SC. 	<p>Aun cuando su eficacia ha sido demostrada claramente, la limitante causada por su vía de administración subcutánea, las molestias locales que ocasiona y su costo, hace que se recomiende solo en caso de que el esquema de rescate no pueda ser conformado sin el uso de este medicamento. Algunas otras molestias poco significativas como cefalea, neuropatía periférica, mareos.²¹</p>
Inhibidores de integrasas	<p>Este tipo de fármacos impide la integración del genoma viral al genoma celular, y la formación de DNA proviral. Aunque en teoría el genotipo no es necesario para prescribir este tratamiento, en la práctica se requiere este ensayo para seleccionar los otros componentes activos del esquema de rescate.²²</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir (<i>RAL</i>) 8mg/kg dosis Dosis máxima (400 mg) administrados en forma oral cada 12hrs. 	<p>Las reacciones adversas más comúnmente reportadas son: diarrea, náuseas, cefalea.²³</p>
Inhibidor de correceptores CCR5	<p>Maraviroc es el único inhibidor de la unión al correceptor CCR5 aprobado para pacientes multitratados o con pocas opciones terapéuticas. Tiene como ventaja el uso de un blanco celular no viral, pero posee varias limitaciones, siendo la más relevante el que solo son activos en presencia de virus que usan el correceptor CCR5, llamados R5. Para demostrar esto es necesario contar con un ensayo de tropismo (fenotípico/EnhancedTrofile o genotípico. Maraviroc solo podrá ser utilizado cuando virus R5 estén presentes (<i>lo que ocurre en 45 a 55% de los pacientes en falla múltiple</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maraviroc (<i>MRV</i>) 300 mg VO c/12h 	<p>Tos, Rinorrea u otros síntomas de resfriado, mialgias, artralgias, dolor, parestesias en manos o pies, mareos, diarrea, estreñimiento, disuria, mucositis en tubo digestivo, insomnio o hipersomnía.⁶</p>

Los fármacos antes mencionados son los que se utilizan para la conformación de las denominadas TARAA (terapia antirretroviral altamente activo) o por sus siglas en inglés HAART (high activity antirretroviral therapy) y son aquellas terapias que pueden suprimir la carga viral por debajo de los límites detectables (menos de 40 copias por ml) y tener una recuperación de CD4+, la eficacia de esta terapia consiste en escoger la combinación de drogas adecuadas. Generalmente se seleccionan 3 fármacos de al menos dos grupos diferentes ya que se ha demostrado que esto permite una mejor oportunidad de preservar la respuesta inmune y retardar la progresión de la enfermedad.

Los criterios para la selección del esquema son: haber demostrado una adecuada supresión viral, mejorar la condición inmunológica, que se haya demostrado experiencia con el paciente pediátrico y además de que ofrezca mejor seguridad y menores efectos secundarios. ⁽³⁾⁽⁴⁾

Las terapias de inicio antirretroviral deben cumplir con las características de una TARAA, dado que se espera mantener al paciente con esta terapia el mayor tiempo posible. Tanto para niños como para adultos se manejan 3 tipos de fármacos, dos ITRAN, los cuales forman el esqueleto, esto es, forman la base del tratamiento antirretroviral y un tercer fármaco que puede ser un ITRnAN o un IP, estas familias desempeñan un papel restaurador en la función inmunológica del paciente. También es importante considerar otras variables para escoger la terapia de tratamiento como la edad del paciente, la presentación del medicamento, la aceptación de estos fármacos por parte del paciente para lograr una adecuada adherencia.

Existen reglas establecidas por “Guidelines for the Use of Antirretroviral Agents in Pediatric HIV Infection” las cuales nos ofrecen modelos para iniciar el régimen de tratamiento, a continuación las más importantes:

- Nunca usar una monoterapia ya que crea resistencia.
- No usar 2 ITRAN solos o realizar un esquema con 3 fármacos de una misma familia como son los ITRAN.
- No usar fármacos de última generación como terapias de inicio.

Actualmente para administrar la terapia de inicio se usa indistintamente las TARAA compuestas por 2 ITRAN+1 ITRnAN o 2 ITRAN+ 1 IP, los cuales se utilizan indistintamente. ⁽⁶⁾

Sin embargo un estudio denominado P-1060 (9) compara un régimen basado en IP contra ITRnAN en niños de 2 a 35 meses realizado en 7 países africanos. Dividiendo en 2 grandes grupos a los pacientes: primero en el que la madre del paciente había recibido profilaxis con una sola dosis de Nevirapina para prevenir la transmisión perinatal y el otro grupo en donde no había recibido profilaxis perinatal. Posteriormente fueron asignados en cada grupo la mitad de los pacientes con cada uno de los esquemas. El primero Zidovudina, Lamivudina + Nevirapina, segundo esquema Zidovudina, Lamivudina + Lopinavir/r.

Encontrando que al terminar 24 semanas de seguimiento, los pacientes del grupo que recibió profilaxis con Nevirapina tuvieron falla y letalidad en un 39.4%, lo contrario en el caso de Lopinavir/Ritonavir donde solo un 21% de los pacientes tuvieron falla al tratamiento y muerte. En el grupo en el cual no se había otorgado profilaxis con nevirapina, los pacientes que tuvieron el tratamiento con 2ITRAN+nevirapina tuvieron éxito en un 40%, comparado con 18.4% de los niños que recibieron Lopinavir/r. Por lo tanto si los niños menores de 3 años han recibido profilaxis con Nevirapina tienen un alto riesgo de desarrollar falla o resistencia al tratamiento de inicio con este fármaco por lo que se recomienda emplear como terapia de inicio Lopinavir/r junto a los 2 ITRAN como esqueleto. Sin embargo se han realizado otros estudios como el PENPACT-1 en el cual esto no fue significativamente demostrable.

Si los pacientes nunca recibieron profilaxis prenatal el esquema de elección recomendado es Lamivudina y Zidovudina (2ITRAN) más Nevirapina en menores de 3 años, como terapia inicial además de que su sabor es mejor aceptado. ⁽⁹⁾

Posteriormente las terapias de continuación se basa en la experiencia, disponibilidad, de cada centro hospitalario, En nuestro país contamos con poca información de los centros hospitalarios que nos permita conocer y evaluar el seguimiento de las terapias antirretrovirales en los pacientes pediátricos con VIH- 1, sin embargo se siguen las recomendaciones marcadas internacionalmente por las guías Panel on Antirretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antirretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; así como las guías nacionales, como es la Guía de practica clínica del IMSS en paciente pediátrico. ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁶⁾

Evaluación de la efectividad de una terapia antirretroviral

Los objetivos de la terapia antirretroviral inicial son suprimir la carga viral, mejorar el estado inmunológico, prevenir el surgimiento de infecciones oportunistas, todo ello con el menor número de efectos secundarios posibles, además de que esperamos mantener el mayor tiempo posible la terapia antirretroviral de inicio.

El seguimiento de los parámetros de la respuesta al tratamiento se lleva cabo mediante el análisis clínico y de marcadores subrogados en forma seriada, con la finalidad de evaluar su efectividad, adherencia, tolerabilidad y efectos secundarios. Los pacientes bajo tratamiento acuden a una evaluación clínica detallada y controles de laboratorio cada 8 semanas, con el objeto de valorar la efectividad del tratamiento mediante la determinación de la carga viral y cuenta de linfocitos CD4. Así mismo se realizan determinación de marcadores de la función hepática, renal, hematológica con el objeto de detectar los efectos adversos de la terapia antirretroviral.

Actualmente se considera que la determinación de carga viral y la cuenta de linfocitos CD4+ son los marcadores subrogados para evaluar la respuesta al tratamiento antirretroviral. La efectividad del tratamiento se evalúa actualmente con:

- La supresión de la carga viral: se define como aquella que se encuentra por abajo del limite de detección del ensayo utilizado, generalmente por debajo de 40 copias de RNA del VIH/ml. Siendo este el principal objetivo de la TARAA a los 6 meses de tratamiento.
- La restauración de la función inmune: incremento de CD4 mayor de 5% con respecto a la cuenta inicial en niños menores de 5 años; o de 50 células/ml niños en mayores de 5 años después de los 12 meses de tratamiento. ⁽⁶⁾

Para identificar cuando un paciente se encuentra con falla al tratamiento, se pueden identificar por medio de los marcadores de laboratorio antes mencionados, podría definirse burdamente a la falla; lo contrario al éxito. Identificamos tres tipos de fracasos o fallas: virológica, inmunológica y clínica.

La falla virológica se define como la falta o pérdida de supresión viral máxima del VIH en respuesta al tratamiento antirretroviral. Considerando los siguientes parámetros de laboratorio:

1. Cuando, bajo tratamiento con TARAA continuo durante al menos seis meses del inicio del esquema, no se logra carga viral (CV) menor a 50 copias/ml.
2. Cuando después de haber alcanzado supresión viral completa bajo tratamiento con TARAA, se presentan nuevamente cifras detectables y persistentes de la CV. Aunque en ocasiones pueden existir elevaciones transitorias de la carga viral a menos de 1000 copias/ml, denominados “blips” y que no necesariamente traducen falla al tratamiento, por lo que se debe realizar una segunda determinación de carga viral, idealmente realizada en un lapso menor a 8 semanas, si esta se encuentra mayor a 50copias/ml sin existir condiciones que expliquen la elevación transitoria, como es el caso de infecciones agudas, problemas de adherencia, se confirma diagnostico falla virológica.

La falla inmunológica se define:

- Cuando un niño con inmunosupresión grave, no mejore el porcentaje de linfocitos TCD4+ al menos 5% arriba del nivel basal, con falla para incrementar al menos 50 células/mm³ en niños más de 4-6 años, después de un año de iniciar tratamiento antirretroviral.
- Se establece un deterioro inmunológico si hay una disminución sostenida del 5% de los Linfocitos TCD4+ a cualquier edad o disminución de la cuenta de linfocitos TCD4+ por debajo del basal de niños mayores de 4-6 años.

Encontramos una falla clínica:

- Si un niño presenta un deterioro neurocognitivo progresivo.
- Si el niño tiene falla para crecer, disminución persistente de la velocidad de crecimiento, a pesar del apoyo nutricional adecuado sin otra causa aparente.
- Si tiene infecciones o enfermedades recurrentes graves infecciones o enfermedades defintorias de SIDA.

Por lo tanto cuando un paciente se considera en falla terapéutica se debe confirmar haciendo una nueva determinación de carga viral en un promedio de 8 semanas, manteniendo la presión farmacológica, si no es posible realizar la confirmación, se considera falla, si la carga virológica es mayor a 5,000 copias/ ml en una sola determinación. Inicialmente no se debe tomar en cuenta la disminución de CD4+ ya que estos se presentan mucho tiempo después, cuando hay una gran actividad viral en el paciente. ⁽³⁾⁽⁴⁾

Causas de falla terapéutica de una terapia antirretroviral

La causa más importante de falla virológica es la presencia de mutaciones asociadas a resistencia, existen otros factores que pueden contribuir a la elevación de la CV, como son la falta de apego al tratamiento, la presencia de interacciones farmacológicas y las alteraciones en la absorción intestinal. Es importante mencionar que a su vez, cualquiera de los factores antes mencionados puede contribuir a generar resistencia viral. Otras situaciones como son la vacunación y en algunos casos las infecciones intercurrentes pueden contribuir a elevar transitoriamente la CV .

Proceso a seguir en pacientes con falla terapéutica

La resistencia del VIH a una TARAA es la principal causa de fallo terapéutico, la adquisición de mutaciones que le confieren resistencias se debe tener en cuenta para el beneficio asistencial del paciente como para el beneficio de la salud pública debido a que la optimización de una TARAA, permite disminuir el desarrollo de variantes resistentes potencialmente transmisibles.

Se habla de resistencia al VIH cuando hay una replicación activa en presencia de niveles terapéuticos de uno o más fármacos, todas las resistencias tienen su origen genotípico y su traducción fenotípica. La resistencia genotípica se refiere a la detección de mutaciones en la secuencia del gene blanco de los ARV (transcriptasa reversa, proteasa, integrasa, V3 o gp 41) que se asocian a capacidad de replicación viral en presencia del fármaco, mientras que la resistencia fenotípica es la pérdida de susceptibilidad a un medicamento medida como un incremento en la concentración inhibitoria.

En algunas ocasiones cuando se genera resistencia a un fármaco es posible utilizar otro fármaco de la misma familia aunque en ocasiones se puede generar una resistencia cruzada, esta va a depender del tiempo que se haya mantenido con este esquema de tratamiento. ⁽⁶⁾

De ahí que para determinar resistencias se utilizan 3 tipos de ensayos los genotípicos, fenotípicos y fenotipo virtual de los cuales el más extensamente utilizado es el primero.

Ensayo Genotípico consiste en detectar mutaciones en el genoma del virus que le confieren mayor o menor grado de resistencias a los ART, la presencia de este estudio ha incrementado la eficacia de las TARAA, ya que ofrece información valiosa para escoger que fármacos pueden ser componentes de éstas. Utilizando técnicas de amplificación molecular se realizan cuando el paciente tienen una carga viral entre 500 y 1000 copias/ml. La interpretación de estos resultados es por algoritmos computarizados que requieren una actualización continua. Los cuales están presentes en bases de datos públicas para la interpretación del genotipo y con listados de las mutaciones más relevantes. (www.iasusa.org/resistance_mutations). Sin embargo la presencia de resistencias a antirretrovirales es indicativo de falla virológica, pero la ausencia de resistencias no excluye completamente que estén presentes, ya que los ensayos no detectan poblaciones minoritarias que constituyan más del 20% de la población viral.

El genotipo nos permite conocer la barrera genética del fármaco que vamos a utilizar ya que esta se refiere al número de mutaciones necesarias para generar resistencia y la rapidez con que estas aparecen. Cada medicamento tiene una diferente barrera genética. Medicamentos como Lamivudina, con una baja barrera genética desarrollan gran resistencia con una sola mutación, mientras que otros como los inhibidores de proteasa con una alta barrera genética desarrollan resistencia significativa con tres o más mutaciones que deben acumularse en la misma partícula viral.

Ensayos fenotípicos: determinan la concentración de fármaco que inhibe el crecimiento en cultivo del VIH, sin embargo este tipo de ensayos son muy costosos, complejos, de elevado costo y actualmente poco estandarizados. Ensayos fenotípicos virtuales: predice el fenotipo a partir de los datos obtenidos en el estudio genotípico. Este estudio compara las mutaciones detectadas en la muestra del individuo infectado por VIH con una base de datos de muestras obtenidas por el análisis de genotipado y fenotipado. ⁽¹¹⁾

Recomendaciones de cuando realizar estudios de resistencia genotípica:

- En niños infectados por vía vertical en el momento del diagnóstico, ya que en los primeros meses de la infección es posible detectar la transmisión madre-hijo de variantes VIH resistentes.
- Niños infectados con VIH con fracaso a TARAA, antes de retirar el tratamiento o dentro de las primeras 4 semanas tras su interrupción, para evitar que con el rebote de la carga viral y el predominio de una cepa VIH salvaje se impida la detección de mutaciones.

En nuestro país los comités nacionales se basan en las guías descritas “Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2012”; descritas por el departamento de Salud USA, en el cual se recomienda realizar al paciente ensayos genotípicos y fenotípicos desde el momento de su diagnóstico solo cuando hay antecedente de virus altamente resistentes en los padres, en caso contrario se realizan después de falla a sucesivos regímenes de tratamiento antirretroviral debido principalmente a los costos y disponibilidad de los ensayos antes mencionados. ⁽⁶⁾⁽¹¹⁾

Conformación de TARAA con nuevos fármacos antirretrovirales.

Posterior a falla en los tratamientos de los pacientes, se encuentran utilizando nuevos tratamientos que han sido ya aprobados en adultos, pero en la población menor de 18 años existe aún dudas de su seguridad y eficacia. Se han realizado algunos estudios experimentales para comprobar la eficacia de estos, así como la dosis adecuada que será administrada a los pacientes.

El uso DE ITRAN es poco recomendable utilizar en esquemas de rescate, debido a que son los fármacos con los cuales se inician las terapias de tratamiento ARV, sin embargo si un medicamento no ha sido utilizado o aparecen nuevos fármacos de estas familias, son candidatos a incluirse en los ensayos genotípicos, para poder conformar la nueva TARAA. Como es el caso de Tenofovir ha sido utilizado en niños de más de 12 años de edad, con

estadios de TANNER mayor al 3, con más de 35 kgs. de peso, esto que debido a uno de sus principales efectos adversos que son toxicidad sobre el tejido óseo, produciendo osteomalacia y desmineralización ósea, por lo cual no se recomienda su uso en niños con TANNER 1-2. En pacientes adolescentes Hazra demostró la tolerancia y efectividad de este medicamento, al ser administrado a 18 niños de 8.5 a 16 años, logrando a las 48 semanas de tratamiento supresión de la carga viral, realizando densitometría ósea a todos los pacientes, sin repercusión clínica ni radiológica. ⁽⁷⁾

En el caso de ITRnAN nuevo fármaco es Etravirina se cuentan con estudios en fase I y II donde se indica la dosis administrada (indicada en Cuadro-1 apartado ITRnAN), con la cual no se presentaron efectos adversos solo grado I o II caracterizados por cefalea, exantema el cual se resolvió espontáneamente. Por lo que se llevo tratamiento a 48 semanas en donde se obtuvo una carga viral bajo límite de detección con adecuada tolerabilidad. ⁽¹²⁾

Se han estudiado además las interacciones de Etravirina con los nuevos fármacos como IP, Inhibidores de fusión e integrasa. Se encontró una disminución en la concentración de Etravirina cuando se asocia con Tipranavir/r por lo que esta combinación no es recomendable, sin embargo hay adecuada tolerancia entre Darunavir/r y Etravirina la asociación entre ambos es bien tolerada, manteniendo valores plasmáticos adecuados de cada uno de los fármacos. Es importante la potencialización de los IP con ritonavir para mejorar concentraciones de ambos fármacos, debido a que la Etravirina también se metabolizan en el citocromo P450. Así también se evaluó su uso con Raltegravir en donde existen adecuados valores plasmáticos de este último fármaco sin modificar las concentraciones de Etravirina. No se recomienda el uso con Maraviroc ya que no se mantienen las concentraciones medias plasmáticas de este último fármaco. ⁽¹³⁾

El uso de Etravirina se corrobora con la presencia de 2 estudios denominados DUET-1 y DUET-2 ⁽¹⁵⁾ el objetivo de este ensayo fue evaluar la eficacia de Etravirina en pacientes infectados por el HIV, con evidencias de fracaso terapéutico previo, resistencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, y una carga viral demostrada superior a 500 copias/ml. Se incluyeron 612 pacientes en un diseño en fase III, doble ciego, y controlado con placebo. Tanto este ensayo (DUET-1), como el DUET-2, fueron diseñados para evaluar la eficacia de este fármaco a largo plazo. Estas dos publicaciones aportan los resultados intermedios a las 24 y 48 semanas. Se aleatorizó a los pacientes con la dosis de 200 mg de Etravirina dos veces al día ó placebo. Además, todos los pacientes recibieron Darunavir con una dosis baja de Ritonavir, y un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido seleccionado por el investigador. El uso de Enfuvirtida fue opcional. La variable principal fue una carga viral confirmada inferior a 50 copias a la semana 24 de tratamiento. Al término de 24 semanas, 42 (14%) en el grupo Etravirina, y 56 (18%) en el grupo placebo interrumpieron el tratamiento, principalmente por fracaso virológico. Ciento setenta (56%) en el grupo activo y 119 (39%) en el grupo placebo alcanzaron una carga viral inferior a 50 copias (IC95% 9-25; p=0,005). la mayoría de efectos adversos fueron leves o moderados. Los únicos efectos en los que se observó una mayor incidencia con el fármaco fueron exantema (20% frente a 10%, respectivamente). Por lo que en pacientes que reciben tratamiento de manera estable y que presentan una resistencia documentada a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, el tratamiento con Etravirina alcanzó una mayor supresión de la carga viral que placebo después de 24 semanas de tratamiento. Con el inconveniente de que fue realizado en pacientes mayores de 18 años. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Se realizo estudio multicéntrico por Tibotec laboratorios donde se recibían muestras de referencia de diferentes Hospitales en USA y se evaluó la susceptibilidad genotípica y fenotípica de la Etravirina, detectaron las principales mutaciones para este fármaco como son: Y181C, V90I, G190A, V106I Y P2225H. ⁽¹⁶⁾

Se tiene poca experiencia en niños con los inhibidores de proteasa de nueva generación como Tipranavir, un estudio realizado en 2006 por JP Sabo en donde estableció la dosis a administrar midiendo concentraciones inhibitorias de este fármaco, sin que los pacientes presentaran efectos adversos mayores. Y posteriormente Salazar en 2008 administro este fármaco ha pacientes de entre 2 a 18 años como parte de una terapia antirretroviral, midiendo carga viral lograron un descenso a < 400copias/ml y posteriormente <50copias/ml, con adecuada

tolerabilidad. Siempre fue administrado Tipranavir reforzado con ritonavir. ⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

En el caso de Darunavir al realizar exámenes de resistencia genotípica hasta el momento se han encontrado 11 mutaciones las cuales afectan al medicamento de manera muy lenta teniendo efectividad que con otros IP viejos como son el Nelfinavir y Saquinavir, por lo que para afectar la efectividad de Darunavir deben tener múltiples mutaciones y ser acumulativas siendo la barrera genética de este medicamento muy alta.

Un estudio realizado por Stephane Blanche y colaboradores en el 2009 evaluaron la eficacia del Darunavir primero asignando la dosis de acuerdo a la edad en la fase I del estudio, ya descrita en el Cuadro-1 apartado IP. En la fase II con una dosis adecuada a su peso se documentó la efectividad de Darunavir en una cohorte de 79 pacientes de entre 12 a 17 años, estos pacientes contaban con un historial de tratamiento previo de 115.5 meses como media, administrándose tratamiento antirretroviral con fármacos de las familias de ITRAN, ITRnAN, IP y un 10% había utilizado enfuvirtide. La eficacia de Darunavir tomando en cuenta los marcadores subrogados a la semana 24 y 48, donde 44 pacientes (59%) tenía menos de 40copias/ml de VIH y 35 pacientes (48%) había logrado mantener niveles de carga viral bajo límite de detección <40copias/ml, lo cual se mantuvo hasta la semana 48, así también se documentó un incremento de células Cd4 en un promedio de 110cel/ml. De los pacientes que usaron Enfuvirtide lograron reducir su carga viral en 63%, y de los que no lo usaron lograron este objetivo un 68% por lo que no influía en el resultado siendo el uso de Darunavir/r el factor de mejoría y éxito. ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

La experiencia con Enfuvirtide medicamento inhibidor de Fusión se ha mostrado adecuada tolerabilidad en pacientes mayores de 6 años, sin embargo debido a múltiples interacciones farmacológicas, posología y método de administración no se ha difundido ampliamente, limitando esto su uso. ⁽²¹⁾

Para estudiar la seguridad de fármacos como el Raltegravir el único inhibidor de integrasa utilizado actualmente, se realizó en una cohorte de 10 pacientes con edad de 6 a 11 años, en donde administraron la dosis de 400mg dos veces al día y comprobaron su eficacia midiendo carga viral y cuenta de células CD4 a las 24 semanas de tratamiento obteniendo 56% éxito en disminuir la carga viral, ya que un 44% de los pacientes tenían <50copias/ml de RNA viral en el tiempo mencionado, encontrando que el medicamento fue bien tolerado en todos los pacientes, encontrando efectos adversos leves que no contraindicaron la administración del fármaco. ⁽²²⁾⁽²³⁾

Dentro de los estudios que encontramos en los cuales evalúan la efectividad con esquemas de TARA, se encuentra el realizado por Isabelle Thuret año del 2009 en Francia donde han realizado un programa de acceso expandido para iniciar tratamiento con nuevos fármacos ART. Se publicó un estudio con 20 pacientes menores de 18 años, los cuales fueron infectados en el periodo perinatal, estos tenían falla a múltiples tratamientos, se encontraban con alta replicación viral, por lo que se decidió utilizar los ART utilizados en adultos, iniciando una terapia antirretroviral con Etravirina, Darunavir/r y Raltegravir, con una media de seguimiento a 12 meses, logrando una carga viral menor a 400 copias /ml en 18 pacientes y menor a 50copias /ml en 13 paciente, así también la cuenta de células CD4 incremento durante este periodo (P = 0.0001, Friedman test) ninguno de ellos mostró efectos adversos más allá de moderados. Por lo que los resultados en estos pacientes fueron alentadores. ⁽²⁴⁾

Alessandra Vigano realizó el reporte de un caso de un paciente de 24 meses que ha recibido 3 esquemas de antirretrovirales sin respuesta debido a virus altamente mutágeno heredado por la madre en el cual se empleó una terapia de rescate con Etravirina (100mg/12hrs) + Darunavir/r (dosis de 150/20mg cada 12hrs) + Lamivudina (4mg/kg/día/cada 12hrs) obteniendo una mejoría clínica importante, con carga viral indetectable (menos 50copias/ml) a los 12 meses, así también como el incremento en las células CD4+, sin embargo esto muestra un panorama muy delicado ya que se utilizan los fármacos de última generación como terapias de inicio, ofreciendo pocas opciones de tratamiento a posterior. ⁽²⁵⁾

Por lo tanto se ha demostrado adecuada efectividad con los nuevos fármacos ART ya mencionados los cuales serán empleados como tratamiento en nuestros pacientes, sin embargo es difícil unificar criterios para evaluar TARA debido a las diferentes características clínicas y evolución de los pacientes con VIH. Motivo por el cual desde el 2009 se forma el Grupo de Expertos en Resistencia a Antirretrovirales (GERA) del IMSS, formado por la Coordinación de UMAES, los cuales son un grupo de expertos en VIH y son los encargados en indicar las nuevas terapias de tratamiento antirretroviral.

Justificación

La UMAE de Pediatría es un Hospital de concentración donde se atiende pacientes pediátricos que viven con infección por VIH, provenientes de los estados del Sur de la República y de la Ciudad de México. En la actualidad se atienden aproximadamente 80 pacientes, un 20% de ellos tienen falla al tratamiento actual, los pacientes en falla han recibido al menos 2 terapias diferentes de ART. Estas TARAAs se conforman de acuerdo a la experiencia clínica mencionada en marco teórico, y los fármacos que las componen pertenecen a las primeras generaciones de las principales familias ART como son los IP, ITRAN e ITRnAN.

En todos los pacientes con falla, la causa ha sido una falla virológica y se ha demostrado esta etiología por el ensayo genotípico, teniéndose el reporte de las mutaciones, en base a lo cual puede diseñarse un nuevo esquema de tratamiento. En la actualidad se disponen de otras generaciones de fármacos de las familias ya conocidas o nuevas familias de antirretrovirales de los cuales se ha descrito su efectividad en pacientes adultos: por ejemplo nuevos IPs con diferente barrera genética debido a su composición química, nuevos ITRnAN, inhibidores de integrasa e inhibidores de fusión. Sin embargo estos fármacos solo se han administrado en pacientes adultos, su administración a pacientes pediátricos solo ha sido para estudios de fase I o II. En México no se han realizado estudios en niños, que refieran la efectividad y efectos secundarios de estos nuevos fármacos.

Es por eso que se desea evaluar la efectividad de una terapia de rescate que esté conformada con nuevas generaciones de fármacos de la familia de inhibidores de proteasa, así como el primer inhibidor de integrasa. Esto se realiza en los pacientes que se encuentran en falla terapéutica, ya que estos pacientes tienen largos periodos de vida sin limitación de la carga viral lo que propicia mayor deterioro del estado inmunológico y aumento en la probabilidad de adquisición de infecciones oportunistas que deterioran su estado clínico y calidad de vida.

Este proyecto tiene como objetivo valorar la efectividad en pacientes pediátricos de una denominada terapia de rescate (no necesariamente un mismo esquema), ante una infección por virus de inmunodeficiencia humana altamente resistentes. Conformando estas terapias con los nuevos fármacos antirretrovirales con los cuales se tienen resultados alentadores.

Planteamiento del problema

Preguntas de investigación

General

- ¿Cuál es la efectividad de una terapia de rescate antirretroviral administrada en pacientes pediátricos que han recibido múltiples tratamientos?

Específicas

- ¿Cuál es la proporción de pacientes con terapia de rescate antirretroviral que alcanzan supresión de la carga viral por debajo de 50 copias/ml a los 8 y 48 semanas de tratamiento?
- ¿Cuál es la proporción de pacientes con terapia antirretroviral que incrementan el número de Linfocitos CD4 en más de 50 células respecto a su basal a las 8 y 48 semanas de tratamiento?

Objetivos

Objetivo General

- Describir la efectividad de la terapia antirretroviral de rescate en pacientes pediátricos con infección por VIH-1 multirresistente en la UMAE de pediatría CMN siglo XXI.

Objetivos Específicos

- Describir el porcentaje de pacientes con terapia antirretroviral de rescate que disminuyen la CV bajo límite de detección (<40 copias de VIH-RNA/ml) en 8 y 48 semanas de tratamiento.
- Establecer el porcentaje de pacientes con terapia antirretroviral de rescate que incrementan la cuenta de células CD4+ en más de 50células en relación a su basal a las 8 y 48 semanas de tratamiento.
- Describir el tiempo de tratamiento con la terapia de rescate, requerido para llevar la CV bajo límite de detección, en pacientes pediátricos multitratados.

Material y Métodos

Tipo de estudio

Estudio de una cohorte descriptivo y retrospectivo.

Lugar donde se realiza

Se llevará a cabo en la UMAE de Pediatría Centro Médico Nacional siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, que es un hospital de tercer nivel con concentración de pacientes infectados con VIH-1, referidos de los Hospitales de Sur de la ciudad de México, así como de los estados de Guerrero, Chiapas, Oaxaca, Morelos y Querétaro, tratados por el servicio de Infectología pediátrica.

Tamaño de muestra

Por ser un estudio descriptivo, con límite dado por los pacientes que tengan falla virológica no se realiza cálculo de tamaño muestral.

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos que viven con infección por VIH-1, que son atendidos en el servicio de Infectología del hospital de CMN siglo XXI y que han recibido más de dos esquemas diferentes de tratamiento antirretroviral y que se encuentran en falla virológica.
- Pacientes pediátricos que cuenten con estudio genotípico y que tengan recomendación terapéutica antirretroviral por el GERA.
- Todos los pacientes deben completar como mínimo 48 semanas de tratamiento con la terapia de rescate indicada por el GERA.

Criterios de No inclusión

Que exista una condición (generalmente una infección oportunista como tuberculosis) que impida iniciar el tratamiento antirretroviral recomendado.

Criterios de exclusión

- Pérdida de la Seguridad Social
- Que no acudan a más de 2 consultas consecutivas durante su seguimiento.
- Falta de apego terapéutico determinado por interrogatorio directo, al familiar.

Variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición
Edad	Periodo de tiempo comprendido entre el nacimiento de una persona hasta el momento actual.	Pacientes pediátricos del hospital de 0-16 meses.	Cuantitativa discontinua
Género	Condición biológica que define al ser humano en hombre y mujer.	Masculino o femenino	Cualitativa/ Nominal
Tiempo de evolución de la enfermedad	Numero de años, meses días que tiene el paciente desde que se diagnostico la enfermedad.	Promedio de evolución de los pacientes de 8 a 10 años en promedio.	Cuantitativa
Estadio clínico de la enfermedad	La situación clínica se expresa con letras N, A, B y C que representa estadios de menor a mayor severidad. La situación inmunológica está basada en el porcentaje de células CD4+ que se expresan mediante números: 1, 2, 3 que representan estadios de deterioro de función inmune de menor a mayor. Véase APENDICE 1 y 2	Los estadios clínicos son: N1,N2,N3, A1,A2,A3 B1,B2,B3 C1,C2,C3	Cualitativa
Terapias antiretrovirales previas	Terapias antiretrovirales administradas previas al esquema actual.	Monoterapias, Biterapias y TARAA	Cualitativa
Terapia antirretroviral de rescate	Conjunto de fármacos antirretrovirales que son seleccionados en base a un estudio de sensibilidad genotípico del VIH-1	1.- Tenofovir + Darunavir/r - Raltegravir 2.- Tenofovir + Tipranavir/r + Raltegravir 3.- Tenofovir + Abacavir + Darunavir/r 4.- Tenofovir + Etravirina + Raltegravir 5.- Abacavir + Didanosina + Darunavir/r	Cualitativa
Carga Viral indetectable	Concentración de HIV-RNA en copias/ml menor al límite de detección del ensayo utilizado.	Carga viral bajo limite de detección (< 40 copias/ml de RNA-VIH-1)	Cualitativa
Incremento en número de células CD4+	Incremento en sangre periférica de más de 50 Linfocitos CD4+/ml respecto a la basal	Incremento en mas de 50cel CD4/ml respecto a la basal a las 24 y 48 semanas de iniciar la terapia antiretroviral de rescate.	Cualitativa
Tiempo de tratamiento con una terapia antiretroviral de rescate para lograr una carga viral indetectable.	Tiempo necesario en semanas para lograr disminuir la carga viral a un límite indetectable menos de 50copias/ml	Tiempo en semanas para conseguir una carga viral indetectable (menos de 40 copias/ml)de la terapia	Cuantitativa

Aspectos Éticos

Se considera ético a todo aquello que busca un bien mayor, por lo que en este estudio se toma en cuenta la participación de los pacientes y el respeto a su persona como a sus decisiones. En la actualidad, prácticamente todos los nuevos fármacos antirretrovirales que se utilizan tienen experiencia pediátrica, si bien esta puede ser a diferentes edades. Se han realizado estudios de farmacocinética y farmacodinamia en niños y adolescentes y existen dosis por kg de peso, por rango de peso o por superficie corporal que pueden adecuarse a los pacientes de nuestro hospital. Dado que es un estudio retrospectivo y que todos los pacientes fueron valorados por un comité de expertos en resistencia antirretroviral, con un riesgo menor al mínimo no se solicitó consentimiento informado.

Se inició el estudio a partir de la aprobación por el comité local de investigación en salud con el *folio número R-2012-3603-81*.

Descripción General del Estudio

Se revisó la base de datos de los pacientes con VIH-1 del Servicio de Infectología de la UMAE CMN siglo XXI, obteniéndose los nombres y los números de afiliación para posteriormente revisar los expedientes escritos del archivo clínico así como el expediente electrónico de cada paciente. Se identificaron a aquellos en los cuales se reportó falla terapéutica al tratamiento antirretroviral en más de 2 ocasiones, y que tuvieran un estudio de resistencia genotípico, así como la recomendación de la nueva terapia antirretroviral indicada por el GERA.

Se detectaron 10 pacientes de los cuales 1 no completó los criterios de inclusión, quedando 9 pacientes, de los cuales se revisaron los expedientes clínicos obteniéndose datos demográficos, así como información sobre el estado clínico, inmunológico y virológico durante el tiempo que recibieron tratamiento antirretroviral. Se analizaron los reportes del genotipo de todos los pacientes y fueron registradas las mutaciones que se presentaron a cada uno de los fármacos.

Posteriormente también se registró en la hoja de recolección de datos la carga viral medida en copias de RNA viral/ml, así como su expresión en cuenta logarítmica Log₁₀, también las determinaciones de Linfocitos CD4+ medidas tanto en porcentaje como en número absoluto, desde la fecha de inicio de la terapia de rescate, posteriormente a las 8 semanas y al finalizar el seguimiento a las 48 semanas de tratamiento.

También se recabaron los reportes de laboratorio durante el año posterior a haber iniciado el tratamiento para vigilar los efectos adversos más frecuentes de cada fármaco a nivel bioquímico. Los laboratorios tomados en cuenta fueron biometría hemática (hemoglobina, cuenta plaquetaria, cuenta de leucocitos totales y linfocitos) medición de colesterol y triglicéridos para detectar dislipidemias. Pruebas de función hepática y química sanguínea (alaninoamino transferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, glucosa, creatinina y urea). Para realizar estudios se tenía adecuada disponibilidad y fueron realizados en el Laboratorio Clínico del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Se revisaron las notas de consulta externa para indagar acerca de los efectos adversos clínicos que presentaron los pacientes, así como la adherencia que tenían al tratamiento evaluado por interrogatorio directo al paciente o su cuidador directo.

La información fue vertida en una base de datos y analizada en el programa de **SPSS** (*Statistical Program for Social Sciences*) versión 12.0. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

Análisis Estadístico

El análisis que se realizó fue de tipo descriptivo analizando las variables de tipo demográfico para establecer el promedio de edad, el predominio de género etc. Posteriormente se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la escala de medición de las variables.

Para las variables de tipo cualitativas se midieron frecuencias simples, proporciones y porcentajes. Para las variables cuantitativas las medidas de tendencia central fueron promedio o mediana.

Dado que es un estudio descriptivo, la efectividad de la terapia se estableció con el porcentaje de pacientes con CV bajo límite de detección e incremento de CD4+ más de 50 cél/mm³ a los 12 meses de tratamiento. El tiempo necesario para alcanzar este evento se estableció mediante la media semanas.

Se utilizó la prueba de Wilcoxon para comparar la carga viral y cuenta de Linfocitos CD4+ en las diversas etapas del tratamiento.

Resultados

El total de pacientes con VIH-1 bajo seguimiento en el Servicio de Infectología, es un total de 80 pacientes, solo 9 ingresaron en este estudio ya que cumplían con los criterios de inclusión, un paciente se eliminó por contar solo con 8 semanas de seguimiento. Cada uno de los 9 pacientes fue asignado con un número con el cual se identificaron todas sus características, así como los resultados de laboratorio obtenidos, para describir su evolución en gráficas y tablas. La mayoría de los pacientes se encontraron en la etapa de adolescentes, con una edad media de 14 años, excepto el paciente número 2 que aún se encontraba en la etapa pre-puberal. El de mayor edad de 17 años 8 meses y el menor de 9 años 7 meses, encontrando un 66% del sexo masculino, contra un 33% del sexo femenino.

Desde el momento en que fueron diagnosticados, los pacientes tenían con el tratamiento ARV una media de 11.5 años, siendo el paciente número 9 el que contaba con más años de tratamiento (16 años) y el paciente 2 el que contaba con menor número de años (8 años), siendo este mismo el de menor edad. (Veáse Tabla-1). Antes del inicio de la terapia de rescate la mayoría de los pacientes nunca tuvieron periodos prolongados de disminución en la carga viral, por ejemplo el paciente 1 en el año del 2005 mantuvo solo 6 meses de carga viral bajo límite de detección, posteriormente hasta el año 2012 persistió con cargas virales elevadas, hasta el inicio de la terapia antirretroviral de rescate. Por otra parte el paciente 9, mantuvo cargas virales elevadas aún con múltiples esquemas de tratamiento utilizados durante 16 años.

En cuanto los esquemas antirretrovirales previos, la mayoría de los pacientes recibieron más de 3, el paciente 9 y paciente 6 habían recibido 6 diferentes terapias de tratamiento, siendo el primero el que llevaba más tiempo de seguimiento, los pacientes 1, 7 y 8 recibieron 5 terapias antirretrovirales diferentes, 2 utilizaron 4 diferentes combinaciones, el paciente 3 tuvo 3 terapias, el paciente 2 solo con un esquema de tratamiento, debido a que tenía mutaciones inductoras de resistencia para la mayoría de los ITRAN e IP. Las terapias antirretrovirales estuvieron formadas en su mayoría por fármacos de la familia de los ITRAN (AZT, 3TC, ddI), en cuanto a los ITRnAN se utilizó NVP, de los IP el más utilizado fue LOP/r y en ocasiones SQV/r. En un inicio el RTV era utilizado como fármaco, posteriormente solo se utilizó como inhibidor del citocromo P450 para incremento en los niveles de IP. Algunas terapias ARV utilizadas llegaron a estar conformadas incluso por 5 fármacos.

Se cuenta con los estudios genotípicos de cada paciente los cuales se realizaron en 2 laboratorios, 6 pacientes en QUEST Diagnostics y 3 pacientes LabCorp (laboratorios corporativos de América), por el acuerdo realizado entre

TABLA 1 - Características generales de los pacientes al inicio del tratamiento.

Edad Media (rangos)	14 años (17 ^a 8m - 9 ^a 7m)
Sexo	66% Masculino 33% Femenino
Tiempo de tratamiento desde el diagnóstico de VIH. Media (rangos)	11.5 años (16 años - 8 años)
Número de esquemas ART recibidos	6 esquemas – 2 pacientes 5 esquemas – 3 pacientes 4 esquemas – 2 pacientes 3 esquemas – 1 paciente 1 esquema -1 paciente
Número de pacientes con Linfocitos CD4+ antes de iniciar el tratamiento.	Más de 500 cel/mm ³ CD4+ 4 pacientes (44%) Menos 500 cel/mm ³ CD4+ 5 pacientes (56%)
Cuenta de Linfocitos CD4+ Mediana (rangos)	Basal: 377 cel/mm ³ (26-1386)
Carga viral	Basal: 4.67 Log ¹⁰ copias/ml (3.7-5.7)

el hospital y laboratorio solicitado para realizar este estudio. Se encontraron aproximadamente, 4 mutaciones por paciente para los ITRAN siendo las más frecuentes D67N, K70R y M184V, 2 mutaciones para los ITRnAN la de mayor repetición K103N, y para los IP se reportaron un promedio 10 mutaciones siendo las más frecuentes L63P, L90M, M36I, L10I, I54V, L33F.

TABLA-2

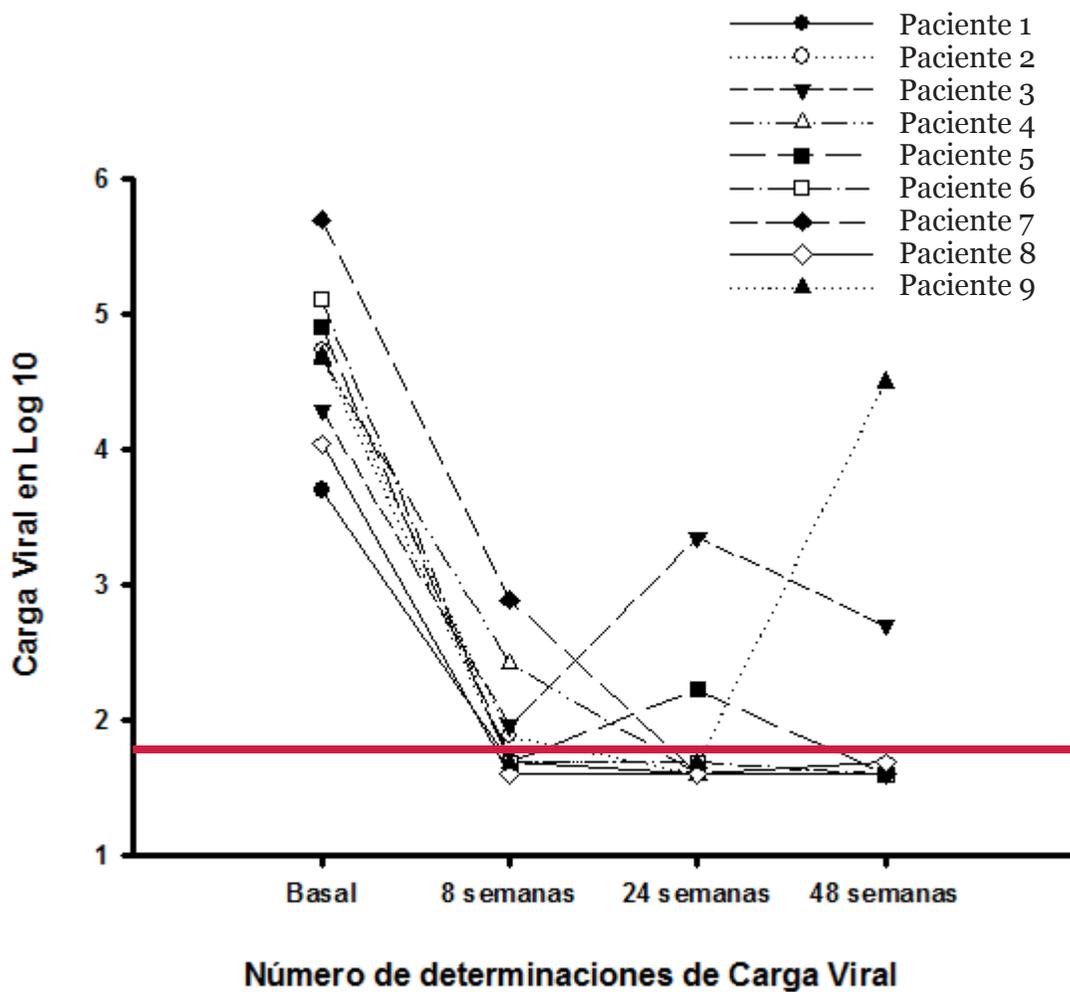
TERAPIA ANTIRETROVIRAL DE RESCATE INDICADA POR GERA

	ITRAN		ITRnAN	IP	IINTEGRASA
Paciente 1	<i>Tenofovir</i>			<i>Darunavir/R</i>	<i>Raltegravir</i>
Paciente 2			<i>Efavirens</i>	<i>Tipranavir/R</i>	<i>Raltegravir</i>
Paciente 3	<i>Didanosina</i>	<i>Abacavir</i>		<i>Darunavir/R</i>	
Paciente 4	<i>Tenofovir</i>	<i>Abacavir</i>		<i>Darunavir/R</i>	
Paciente 5	<i>Tenofovir</i>			<i>Darunavir/R</i>	<i>Raltegravir</i>
Paciente 6	<i>Tenofovir</i>		<i>Etravirina</i>		<i>Raltegravir</i>
Paciente 7	<i>Tenofovir</i>			<i>Darunavir/r</i>	<i>Raltegravir</i>
Paciente 8	<i>Tenofovir</i>			<i>Darunavir/r</i>	<i>Raltegravir</i>
Paciente 9	<i>Tenofovir</i>			<i>Darunavir/r</i>	<i>Raltegravir</i>

Las terapias antirretrovirales de rescate que se utilizaron se conformaron en 7 pacientes con el inhibidor de integrasa RAL, 8 pacientes fueron tratados con un esquema que incluía inhibidor de proteasas reforzado, 7 de ellos con DRV/r, y solo uno con TPR/r. Entre los ITRAN el más utilizado fue TDF en 7 pacientes, 1 paciente complementó su terapia de rescate con ddI, 2 pacientes lo hicieron con ABC, en 2 pacientes se utilizaron ITRnAN, uno con EFV y otro ETR. Las combinaciones recomendadas para los pacientes fueron: en 5 casos DRV/r, RAL y TDF. Las otras 4 terapias antirretrovirales fueron distintas una de la otra. (Véase Tabla-2) Las dosis de los medicamentos fueron ajustadas en base al peso del paciente, sin pasar la dosis máxima recomendada en pacientes adultos.

El tratamiento antirretroviral de rescate guiado por genotipo, se inició en diferentes fechas, ya que el momento de la falla terapéutica se presentó en diferente momento para cada uno de los pacientes, se realizó la primera medición de manera transversal a las 8 semanas del inicio del tratamiento y se evaluó al final del primer año de tratamiento, al cumplir las 48 semanas. El 90% de los pacientes completó un año de seguimiento, excepto la paciente 2 con 11 meses se incluyó debido a que ya contaba con 3 determinaciones de carga viral y 2 cuentas de linfocitos CD4+ durante ese tiempo.

En cuanto a los resultados obtenidos la Gráfica-1 muestra las determinaciones de carga viral realizadas para los 9 pacientes durante el primer año de tratamiento, medida en forma logarítmica, considerándose como 1.6 el Log^{10} correspondiente a 40 copias/ml que es el valor mínimo de detección del ensayo. Se puede observar que antes del inicio del tratamiento el 100% de los pacientes se encontraban en falla, con cargas virales elevadas, la mínima de 3.7 Log^{10} copias/ml y hasta 5.7 Log^{10} copias/ml, como carga viral máxima. El 56% (5 pacientes) se encontró por abajo del límite de detección en la primera medición a las 8 semanas, y el 80% (7 pacientes) alcanzó el valor bajo límite de detección en la última determinación de carga viral. Se observa que hay falla en 2 pacientes, el designado con el número 9 y número 3, ya que al completar 48 semanas tienen carga viral elevada considerándolos con falla terapéutica.

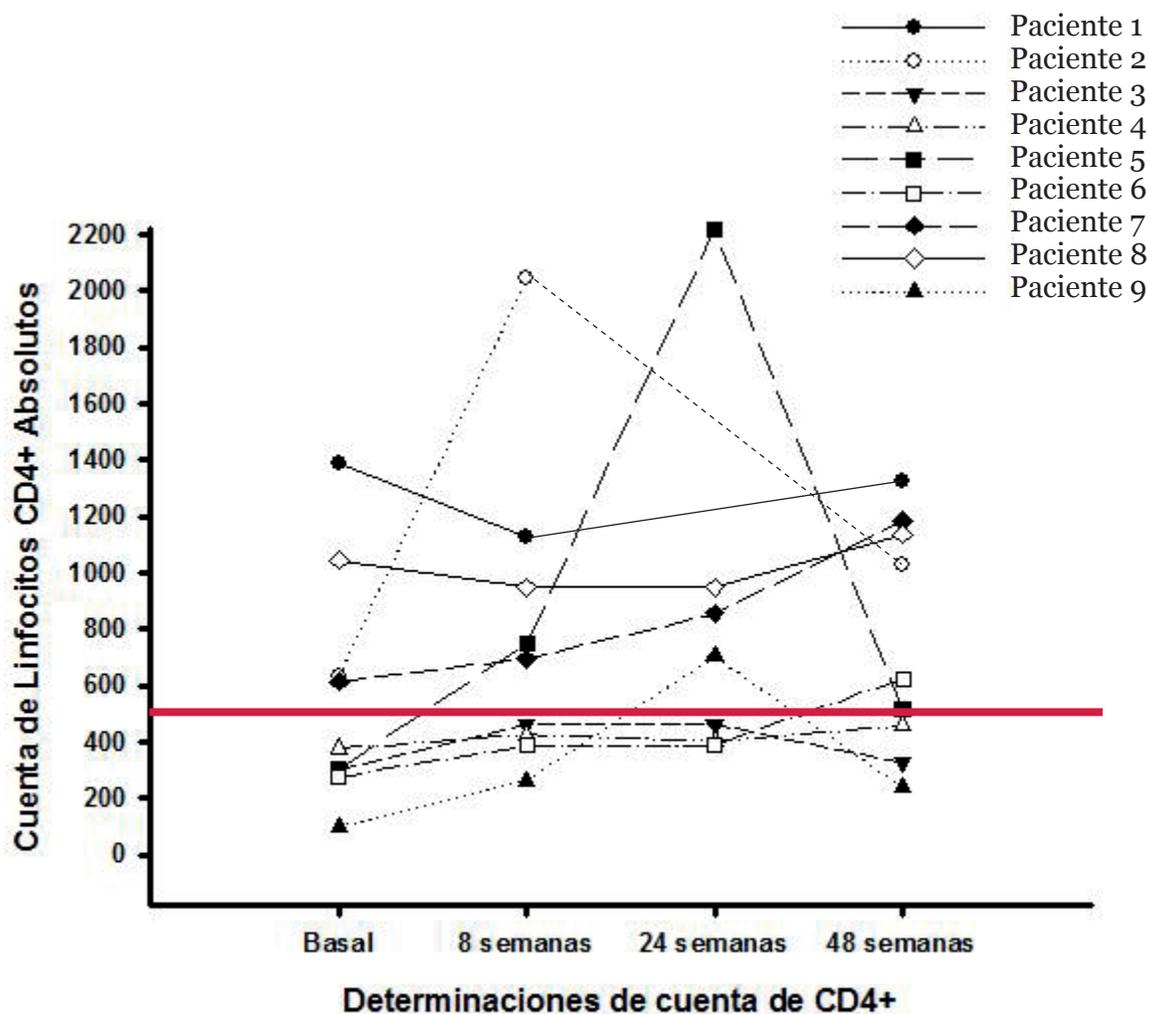


Gráfica-1

Resultado de las determinaciones de carga viral para cada paciente, expresadas en forma logarítmica (Log¹⁰).

En cuanto a los resultados obtenidos en la cuenta total de linfocitos CD4+, Gráfica-2, se observó que al iniciar el tratamiento 56% de los pacientes (pacientes 3,4,5,6 y 9) se encuentran en falla inmunológica con una cuenta de linfocitos menor a 500cél/mm³, posteriormente al iniciar la terapia antirretroviral de rescate a las 8 semanas de tratamiento, 7 pacientes (78%) habían logrado incrementar más de 50cél/ml respecto al inicial, excepto el paciente 1 y 8 que presentaron un descenso no significativo para su estado inmunológico ya que su cuenta inicial de CD4+ se reportó en 1386 y 1046 células/mm³ respectivamente.

Se observó que al finalizar el seguimiento de 48 semanas el 80% (7pacientes) se mantenían con más de 500cel CD4+, logrando el incremento de 50 cel/mm³ respecto a su basal, el paciente 1 no logró este objetivo pero se consideró con respuesta a la terapia de rescate debido a que durante el tiempo de tratamiento descendió su carga viral por abajo del límite de detección y la cuenta de linfocitos se mantuvo en más de 1000cel/mm³. El paciente 3 fue el único que se consideró con falla inmunológica debido a que su cuenta inicial de CD4+ se reporta en 297 células/mm³, al finalizar el estudio con 327cel/mm³, no hay cambio en su estado inmunidad persistiendo en



Gráfica-2

Resultados de la cuenta de CD4+ para cada uno de los pacientes durante el tratamiento con terapia antirretroviral de rescate.

inmunosupresión moderada. La paciente 9 con falla virológica e inmunológica inicial presenta un incremento significativo en la cuenta de Linfocitos CD4+, incrementando de 26 cél/mm³ al inicio del tratamiento y llegando a las 48 semanas a 239cél/mm³.

Al comparar la carga viral inicial con la carga viral determinada a las 8 semana se encontró una diferencia estadísticamente significativa (P= 0.008), pasando de una mediana de 4.65 Log₁₀ copias/ml (3.7-5.7) a una mediana de 1.7 (2.89-1.69). También existió diferencia significativa al comparar la carga viral basal con la carga a las 48 semanas (P=0.011).

En cuanto a la cuenta de Linfocitos CD4+ se encontró un incremento gradual en la mediana a partir de la medición basal, sin embargo solo existió una diferencia significativa (P=0.015) entre esta última y la cuenta a las 48 semanas pasando de 367 a 625cél/mm³. (Veáse Tabla-3)

TABLA 3 - Efectividad de una terapia antirretroviral de rescate.

OBJETIVO	8 SEMANAS	48 SEMANAS
CV bajo límite de detección (<40 copias de VIH-RNA/ml) Mediana: (rangos)	5 pacientes (55%) 1.7 Log ¹⁰ copias/ml (1.6-2.89) (P= 0.008)	7 pacientes (78%) 1.6 Log ¹⁰ copias/ml (1.6 – 4.5) (P= 0.011)
LINFOCITOS CD4+ . Incremento más 50 células/mm ³ respecto al basal. Mediana: (rangos)	7 pacientes (78%) 694 cel/mm ³ (2046-264) (P= 0.139)	8 pacientes (90%) 640 cel/mm ³ (1327-239) (P= 0.015)

Durante el seguimiento de estos pacientes se monitorizaron los efectos adversos, registrando los laboratorios realizados para evaluar alteraciones bioquímicas durante el primer año de su tratamiento, tomando entre 2 y 3 determinaciones de biometría hemática, pruebas de función hepática, así como química sanguínea completa que incluyó determinación de colesterol y triglicéridos. Se observó que los principales efectos adversos de los IP que son hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, solo se encontraron en los pacientes 7 y 9 quienes recibieron Darunavir/r, reportándose un colesterol de 211 y 214mg/dl respectivamente. Debido a esto se indicaron medidas dietéticas, con lo cual se obtuvo disminución de los niveles de colesterol hasta 164 y 175 mg/dl respectivamente. La paciente 2 se reporta con plaquetopenia persistente desde antes de iniciar la terapia de rescate lo que descartó a este fenómeno como un evento adverso a esta. (Veáse Tabla-4)

Dentro de los efectos adversos determinados clínicamente durante la consulta bimensual, se presentó exantema de tipo maculopapular en tronco y extremidades en 2 pacientes (paciente 7 y 8) durante las primeras 3 semanas de iniciado el tratamiento, ambos utilizaban Raltegravir, Darunavir/r y Tenofovir asociándose esto al uso de Raltegravir por lo que se disminuyó la dosis durante 4 semanas y se agregó antihistamínico, con lo que desapareció el exantema. Posteriormente se realizó, ajuste de la dosis sin volver a presentar dicho efecto adverso catalogándose este como leve.

TABLA 4

Exámenes de laboratorio durante el tratamiento antirretroviral de rescate

	Fechas	GLU	CR	UREA	COL	TG	AST	ALT	FA	HB	HTO	PLT	Linfocitos
Paciente 1	16/03/2012	86	0.57	18.81	164	95	31	18	178	12.8	36.5	278,000	4,000
	28/09/2012	91	0.47	23.9	168	77	22	13	170	12.2	35.4	315,000	4200
Paciente 2	24/06/2012	73	0.5	17	165	124	36	28	241	12.2	35.5	32,000	2,200
	20/07/2012	82.1	0.43	31	213	212	51	50	316	13.4	37	31,000	2,400
	23/11/2012	82	0.49	31.6	200	169	42	40	333	13.8	41.3	24,000	2,200
Paciente 3	11/02/2011	86	0.5	10	158	126	46	34	453	13	38	246,000	2,500
	10/06/2011	107	0.5	23	149	73	37	36	387	13.7	39.8	216,000	2,400
	25/05/2012	76	0.62	24.15	113	122	33.1	23	228	13	38	210,000	2,200
Paciente 4	30/07/2010	86	0.2	8	156	39	22	35	611	16	47	298,000	3200
	22/07/2011	80	0.5	10	131	30	29	37	632	16.2	44.7	255,000	3,200
	25/11/2011	80	0.4	10	134	66	23	38	575	16.5	45.7	259,000	3,300
Paciente 5	04/11/2011	81	0.4	9	161	110	39	42	277	14	39	208,000	2,880
	20/07/2012	76	0.46	11.5	182	105	39	18.8	270.4	14	39	227,000	2,590
Paciente 6	08/01/2010	87	0.3	12	98	35	36	65	216	14	42	237,000	2,800
	17/09/2010	98	0.6	13	90	91	29	49	166	14.6	43	238,000	2,390
	27/05/2011	76	0.6	12	105	42	26	39	124	14.3	41.5	235,000	2,400
Paciente 7	27/08/2010	90	0.2	12	197	77	45	49	303	14.4	42	246,000	5,900
	25/02/2011	80	0.4	15	190	102	34	37	285	14.5	42	239,000	6,000
	21/10/2011	86	0.4	15	211	74	32	40	280	14	39	201,000	4,400
Paciente 8	11/02/2011	86	0.6	18	122	118	24	38	432	15.3	43.9	298,000	2,000
	29/04/2011	69	0.3	18	98	100	45	34	332	13.5	39.5	254,000	2,300
	09/12/2011	98	10	0.7	139	125	2	21	346	15.6	43.1	222,000	2,200
Paciente 9	5/26/11	68	0.6	11	159	143	31	30	160	12.34	31.5	477 000	2,390
	10/7/11	68	0.5	17	214	193	26	32	316	14.8	42.9	344 000	5,200
	3/23/12	84	0.64	15	175	157	18.3	13.2	141	12	35	310 000	3,580

Discusión

En la UMAE de pediatría CMN siglo XXI, se han tratado a pacientes con infección de VIH desde hace aproximadamente 20 años, durante los cuales se han utilizado diferentes clases de antirretrovirales en diferentes esquemas, desde la monoterapia con Zidovudina hasta la terapia antirretroviral altamente efectiva cuya eficacia ha sido evidente. Algunos pacientes que se encuentran actualmente en seguimiento, han recibido cada uno de estos esquemas de manera secuencial a veces con éxito y otras con falla. En años recientes la emergencia de nuevos fármacos en casi todas las categorías de los antirretrovirales ha permitido en pacientes adultos con multiresistencia tener por primera vez eliminación de la carga viral plasmática y mejoría en sus condiciones inmunológicas y calidad de vida.

En este estudio efectuado en una cohorte, fueron analizados 9 casos con falla terapéutica, los cuales tuvieron un seguimiento adecuado para evaluar la efectividad de la terapia antirretroviral de rescate, completando las 48 semanas de tratamiento.

Previo a la terapia de rescate la mayoría de los pacientes fueron multitratados en promedio 11.5 años desde su diagnóstico, durante este tiempo los pacientes recibieron múltiples esquemas de tratamiento antirretroviral que en algunos casos no cumplían con las características de una TARAA, manteniendo a los pacientes con cargas virales elevadas, generando virus resistentes a múltiples fármacos ARTV.

Al comparar nuestro estudio con el realizado por Isabel Thuret en Francia en el año 2009,⁽²⁴⁾ donde comparó la efectividad de una terapia antirretroviral de rescate en 21 pacientes adolescentes multitratados que no habían podido lograr supresión de la carga viral, se encontró que estos fueron tratados con una terapia que incluyó DRV/r, RAL, y ETV debido a que contaban con estudios genotípicos con resistencia a la mayoría de los fármacos ARTV de las 3 principales familias. El seguimiento fue durante un año, encontrando una efectividad del 68%, ya que 15 pacientes lograron disminuir la carga viral a menos de 40 copias/ml. Lo cual semeja al tiempo de seguimiento en nuestros pacientes 48 semanas (1 año) sin embargo en nuestro estudio se obtuvo una efectividad casi del 80%, ligeramente superior al reportado por Thuret y Cols. Es probable que esta alta eficacia se deba a la terapia antirretroviral dirigida mediante el estudio genotípico de resistencia, pero además a la revisión de los antecedentes de tratamiento realizado por un grupo de expertos (GERA), para decidir la terapia de rescate para cada paciente. Es necesario señalar que en nuestro estudio no necesariamente todos los fármacos son de nueva generación, ya que es importante utilizar de manera racional los fármacos antirretrovirales, pero sin poner en riesgo la efectividad del tratamiento.

Un estudio más reciente realizado por Verónica Briz y Cols.⁽²⁶⁾ en marzo del 2012 en España, donde se incluyeron 19 pacientes de entre 15 y 18 años y 2 menores de 10 años, estos se encontraban con cargas virales altas con resistencia a múltiples tratamientos, recibieron una terapia antirretroviral la cual utilizó como fármaco principal el Raltegravir en todos los pacientes, unido a un esqueleto que incluyó otros fármacos tanto ITRAN, IP reforzado, y algunos fármacos nuevos como Maraviroc, Etravirina, Enfuvirtide y Darunavir/r, el tiempo de seguimiento fue de 80 semanas (20 meses), logrando en 13 pacientes (68%) un descenso de la carga viral bajo límites de detección al primer mes de tratamiento y 4 pacientes (21%) menos de 400 copias/ml, logrando mantenerse así por 60 semanas solo en 8 pacientes (42%). El éxito en estos pacientes se atribuyó de manera directa al Raltegravir, que fue el principal fármaco activo, si bien este es un fármaco de nueva generación, siempre fue utilizado con otros 2 o incluso 3 fármacos. En cuanto a la cuenta de Linfocitos CD4+ se refiere que 17 pacientes (89%) incrementaron la cuenta de linfocitos CD4+ respecto a su valores basales, y 2 presentaron inmunosupresión severa finalizar el estudio. Cinco pacientes presentaron falla virológica, durante el tratamiento asociado a mala adherencia, no hubo letalidad, ni infecciones graves en los pacientes y los efectos adversos presentados fueron leves, principalmente exantema que remitió asociado al RAL. Este estudio es comparable al que se presentamos con la misma efectividad que el registrado por Thuret sin embargo nuestra respuesta al tratamiento continua siendo superior 68% contra

78%. Es importante mencionar que nuestros 9 pacientes se siguieron por 48 semanas para evaluar la respuesta a la terapia de rescate, pero de los 7 pacientes que tuvieron éxito con el tratamiento 4 pacientes han concluido hasta el momento 3 años, y una paciente 4 años años con éxito, los otros 2 han completado 1 año con respuesta a la terapia de rescate, los resultados se han mantenido en el tiempo.

El incremento en el número de Linfocitos CD4+ reportado por Briz es de un 89% prácticamente igual al que reportó nuestro estudio, las terapias de rescate utilizadas que fueron conformadas con los nuevos fármacos ART no solo muestran una mejoría en cuanto a la carga viral, si no que logran mejorar el estado inmunológico, manteniendo o elevando aún más la cuenta CD4+.

Las combinaciones de fármacos antirretrovirales utilizadas en el estudio de Briz y Cols., incluyeron la mayoría el uso de Raltegravir y un IP (DRV/r y TPV/r) y se complementaron en ocasiones con ETR, la mayoría de ellos incluyo solo 3 fármacos sin embargo algunos utilizaron un 4 fármaco como ENF. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes utilizaron RAL asociado a DRV/r y complementados en su mayoría por TDF ya que antes del inicio de la terapia de rescate prácticamente ningún paciente utilizo este nucleótido, y en ningún caso se utilizó ENF.

En nuestro estudio 2 pacientes presentaron falla al tratamiento, esto fue originado en el paciente 3 debido a que su terapia de rescate esta conformada por 2 ITRAN+ IP, los dos primeros fármacos con una baja barrera genética, que fueron utilizados en su terapia de rescate debido a que el genotipo en el momento de ser realizado no mostró resistencia a ellos, sin embargo este paciente ya había recibido estos fármacos previamente por lo que es probable que existiera ya una resistencia. En el caso de la paciente 9 se sospecha la presencia de mala adherencia a este y otros tratamientos previos.

En cuanto a los efectos adversos solo se presentaron estos de características leves, principalmente el exantema asociado al uso de Raltegravir, son efectos adversos leves que no contraindicaron en ningún momento el utilizar estos fármacos.

Lo mismo se observó con los IP de nueva generación como DRV y TPV que en nuestro estudio se utilizaron en el 90% de los pacientes sin presentar en ninguno de ellos hipercolesterolemia, si bien 2 pacientes superaron el límite de 200mg/dl ambos descendieron solo con medidas dietéticas, a pesar de que estos efectos estaban asociados a los IP de generaciones previas, como lo era el uso de Lopinavir/r, en el estudio realizado en este hospital en el año 2008 en una cohorte de 40 pacientes, se documentó la presencia de hipercolesterolemia en una tercera parte de los pacientes 33%.

Por lo tanto los fármacos de las nuevas familias antirretrovirales son seguros en la población pediátrica, pudiendo utilizarse en nuestros pacientes, con lo cual hay mejoría clínica, inmunológica y virológica, lo que permite en estos niños integrarse a su vida diaria de adolescente y desempeñar roles de acuerdo a su edad.

Conclusiones

La efectividad de la terapia antirretroviral de rescate en pacientes con VIH multitratados fue de un 80%. El número de pacientes que incremento más de 50 Linfocitos CD4+ fue de 90% a las 48 semanas de tratamiento. El 55% de los pacientes requirieron 8 semanas para llevar la carga viral por abajo del límite de detección, manteniéndose en esta condición un promedio de 24 meses en el 80% de los pacientes tratados.

APÉNDICE 1:

Sistema de clasificación de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pediatría 1994:

Categoría inmunológica basada en la cuenta de CD4+ y porcentaje de acuerdo a la edad

Categorías inmunológicas	<12 meses		Edad en los niños 1-5 años		Edad en los niños 6-12 años	
	No./mm	%	No./mm³	%	No./mm³	%
Categoría 1: Sin inmunosupresión	>1,500	>25	>1,000	>25	>500	>25
Categoría 2: Inmunosupresión moderada	750-1,499	15-24	500-900	15-24	200-499	15-24
Categoría 3: Inmunosupresión severa	<750	<15	<500	<15	<200	<15

APÉNDICE 2:

Sistema de clasificación de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pediatría: *categorías clínicas*

Categorías N: Asintomático

Niños sin síntomas ni signos que se consideren secundarios a la infección por VIH o quienes tengan solo una de las condiciones de la categoría A

Categoría A: Síntomas Leves

Niños con más de 2 ó más de las siguientes condiciones pero ninguna de las condiciones en la lista de categoría B y C:

Linfadenopatía: (≥ 0.5 cm. En más de 2 sitios; bilaterales = 1 sitio)
Hepatomegalia
Esplenomegalia
Dermatitis
Parotiditis
Infecciones respiratorias recurrentes, sinusitis, u otitis media

Categoría B: Síntomas Moderados

Niños con condiciones clínicas atribuidas al VIH, no enlistadas en la categoría A o C
Anemia ($<8g/L$), neutropenia (<1000 cel/mm³) con duración mayor a 30 días.
Meningitis bacteriana, neumonía, o sepsis (episodio único)
Candidiasis orofaríngea con duración mayor a 2 mese en niños > 6 meses
Cardiomiopatía
Infección por Citomegalovirus con inicio antes del mes de edad
Diarrea, recurrente o crónica
Hepatitis
Estomatitis herpética recurrente (más de 2 episodios en 1 año)
Bronquitis hepática, neumonitis, o esofagitis con inicio antes del mes de edad
Herpes zoster en más de 2 episodios o que involucre más de 1 dermatoma
Leiomiomasarcoma
Neumonía intersticial linfoidea o complejo pulmonar de hiperplasia linfoide
Neuropatía
Nocardiosis
Fiebre con duración > 1 mes
Toxoplasmosis con inicio antes del mes de edad
Varicela diseminada o complicada

Categoría C: Síntomas Severos

Niños con cualquier condición enlistada en la definición de caso para síndrome de inmunodeficiencia adquirida, con excepción de neumonía intersticial linfoidea.

APÉNDICE 3: Formato de recolección de datos

Nombre: _____

Edad: _____

Originario: _____

La madre recibió profilaxis durante el embarazo Sí No Cuáles: _____

Edad de diagnóstico de la enfermedad: _____

Estadio de la enfermedad al ser diagnosticada: _____

Numero y características de esquemas ARTV que ha recibido: _____

Estadio clínico actual de la enfermedad: _____

Terapia de rescate indicada (*fármacos antirretrovirales*): _____

Resultados de genotipo: _____

Fecha de inicio de tratamiento: _____

RESULTADOS:

	Antes de iniciar tratamiento	4 semanas	8 semanas	6 meses	10 meses	12 meses
Cuenta de CD4 y porcentaje						
Carga viral en Log y en copias/ml						
** Adherencia: si/no						

**** PREGUNTAS DIRIGIDAS:** ¿Qué fármacos se administran, el horario y la dosis administrada? Sabe o no sabe

Bibliografía

1. José Guillermo Vázquez, Fortino Solorzano Santos, et al. . Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México. *Revista de investigación Clínica*. 2004; Vol. 56 Núm.2: 153-168.
2. ONUSIDA, UNICEF, OMS, 2008, “La infancia y el SIDA: Segundo inventario de la situación medidas y progresos”.
3. Espinoza Oliva Marcela, Gorbeo Robles Ma. Carmen, And et al. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento antirretroviral del paciente pediátrico con VIH/SIDA IMSS. Enero 2011. Instituto Mexicano del Seguro Social.
4. Muñoz Hernández Rocío, Pavía Ruz Noris and et al Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH, Quinta edición. México. 2012. www.salud.gob.mx/conasida
5. Panel de expertos de Gesida, Plan Nacional sobre el Sida / Enfermedades Infecciosas Microbiológicas Clin. 2010;28(6):362.e1-362.e91
6. Panel on Antirretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antirretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. November 1, 2012; pp 1-333.
7. Hazra R. Gafni RI. Tenofovir disoproxilfumarate and an optimized background regimen of antirretroviral as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics* 2005 Dec;116 (6):e846-854
8. Kontorinis N, Dieterich DT. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Seminars in Liver Disease* 2003;23 (2);173-182.
9. Palumbo P, et al. NVP- vs. LPV/r-based ART among HIV+ infants in resource limited settings: The IMPAACT P1060 trial. Eighteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 129LB, 2011.
10. Andrew Prendergast, Gareth Tudor-Williams and et al. International perspectives, progress, and future challenges of paediatric HIV infection. *Lancet* 2007; 370:68-80.
11. Resistencia al tratamiento antirretroviral en niños infectados por VIH. Documento avalado por Grupo colaborativo Español de VIH pediátrico, Sociedad Española de Infectología pediátrica (SEIP) Enero-Marzo 2011.
12. Koings Christopher, Cornelia Faiterna and et al. Pharmacokinetics and dose selection on Etravirina in HIV infected children between and 17 years, inclusive. Presented at the 16th conference of Retrovirus and Opportunistic infections, Montreal Canada February 8-11 2009
13. Estrada Pérez Vicente, Sánchez Parra y Serrano Villar. Interacciones medicamentosas de Etravirina. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* 2009;27 (supl 2) 27-31
14. Emma D. Deeks and Guillian M. Keating Etravirina. *Aids Drugs profile* 2008;68 (16) 2357-2372.
15. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B and et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment- experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* Julio 2007 , Volumen 370 página(s) 29-38
16. Gaston Picchio, Johan Vingerhoets, and et al. Prevalence and genotypic and phenotypic susceptibility to Etravirina in US samples received for routine resistance testing. Presented at the XVIII International AIDS Conference in Vienna Austria 18-23 July 2010. Tibotec Inc.
17. JP Sabo, P Cahn, et al. Population Pharmacokinetic (PK) Assessment of Systemic Steady-State Tipranavir (TPV) Concentrations for HIV + pediatric administered Tipranavir/Ritonavir (TPV/r) 290/115mg/m² and 375/150mg/m² BID. Poster Number 687. 16th conference of Retrovirus on Opportunistic Infections 5-9 February 2006(CROI). Denver Colorado. USA
18. Salazar J, Cahan P, et al. Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with ritonavir in HIV-1 infected children and adolescents. *AIDS* 2008;22:1789-98.
19. Blanche S, Bologna R, Cahn P, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS* 2009;23:2005-13.
20. Michael N. and Kovacs A. Managing treatment-experienced pediatric and adolescent VIH patients: role of darunvir. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5 595-615
21. Church JA, Cunningham C, et al. Safety and antirretroviral activity of chronic subcutaneous administration of T-20 in human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatric Infect Dis J* 2002;21:653-659.
22. Nachman S, Samson P, Acosta E, et al. Pharmacokinetic (PK), safety, and efficacy data on cohort IIA; youth aged 6 to 11 years from IMPAACT P1066: A phase I/II study to evaluate raltegravir (RAL) in HIV-1 infected youth. Paper presented at: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 16-19, 2010; San Francisco, CA. Abstract 873.
23. Thuret Isabelle, Tamalet C, et al. Raltegravir in Children and Adolescents: The French expanded access program. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2009; Abstract 873
24. Thuret Isabelle, Tamalet C, et al. Raltegravir, Etravirina and darunavir combination in adolescent s with multidrug- resistant virus. *AIDS* 2009 23: 000-000, PÁG 1-3
25. Viganò Alessandra, and et al. Successful rescue therapy with a darunavir/Ritonavir and Etravirina antirretroviral regimen in a child with vertically acquired multidrug-resistant HIV-1. 2008 International Medic Press, *Antiviral Therapy* 13: 839-843.
26. Briz Verónica, León-Leal Juan A., et al. Potent and sustained antiviral Response of Raltegravir based Highly Active Antirretroviral Therapy in HIV Type-1 infected Children and Adolescents. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Volumen 31:3 March 2012. 273-277.