



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE VIH DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DESDE 1997 HASTA
2015”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DRA. ADRIANA VERÓNICA ARNAO NOBOA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ**



MÉXICO, D.F.

2016



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

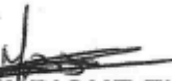
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE VIH DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DESDE 1997 HASTA 2015**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
TUTOR DE TESIS**



**DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZÁLEZ GARAY
ASESOR METODOLÓGICO**

ÍNDICE

I.	Resumen	4
II.	Marco Teórico	5
III.	Planteamiento del problema	42
IV.	Justificación ..	43
V.	Preguntas ...	44
VI.	Hipótesis	44
VII.	Objetivos	44
VIII.	Diseño del estudio	45
IX.	Población	45
X.	Definición operacional de variables	46
XI.	Materiales y métodos	49
XII.	Aspectos éticos	49
XIII.	Conflictos de interés	50
XIV.	Análisis estadístico e interpretación de resultados	51
XV.	Resultados	53
XVI.	Discusión	63
XVII.	Conclusiones	65
XVIII.	Anexos	66
XIX.	Bibliografía	70

Características clínico – epidemiológicas de pacientes pediátricos de la clínica de VIH del Instituto Nacional de Pediatría desde 1997 hasta 2015

I. RESUMEN

Antecedentes

El VIH es una pandemia de gran impacto médico y psicosocial. Es de impacto médico debido al gran número de pacientes afectados así como por la alta morbilidad que conlleva. Actualmente existen 35 millones de personas infectadas a nivel mundial, de los cuales la población pediátrica representa el 9%. La mortalidad antes del tratamiento antirretroviral era de 100% al cabo de 12 años en promedio desde la adquisición de la infección en el adulto, y en mucho menor tiempo en los pacientes pediátricos. Actualmente la terapia retroviral ha modificado en gran manera la expectativa y calidad de vida de los pacientes. La principal vía de transmisión en los niños es la vertical. Las manifestaciones clínicas están dadas por una amplia gama de síntomas que afectan a todos los aparatos y sistemas.

En el Instituto Nacional de Pediatría se desconocen las características clínico epidemiológicas actuales de estos pacientes, pues los estudios llevados a cabo previamente fueron antes de la terapia antirretroviral altamente efectiva y es necesario contar con estos datos con el fin de optimizar recursos humanos, económicos, físicos.

Objetivos

Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes que pertenecen a la clínica de VIH del Instituto Nacional de Pediatría desde el inicio de uso de terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART) en 1997 hasta el año 2015.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrolectivo, que incluye a todos los pacientes de la clínica de VIH del INP desde 1997 hasta el año 2015, de edad comprendida entre 0 meses y 18 años, 105 pacientes en la actualidad. Se revisarán los expedientes para analizar las variables clínicas y epidemiológicas.

Cronograma

El estudio iniciará en Enero del 2015, los datos se recolectarán en el mismo mes, y será impreso en julio 2015.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE VIH DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DESDE 1997 HASTA 2015

II. MARCO TEÓRICO

El virus

Pertenece a los retrovirus, únicos por la característica de poseer la enzima DNA polimerasa dependiente de RNA (transcriptasa reversa), la cual cataliza la transcripción de RNA en DNA de doble cadena, el cual se integra a la célula huésped, como provirus. Ésto le provee la capacidad de infectar al huésped de por vida y evadir la respuesta inmune.^{1,2,3} Los retrovirus se dividen en exógenos o endógenos. Exógenos son aquellos transmisibles entre individuos y especies, como HIV, HTLV; los endógenos son aquellos que se han vuelto parte del cromosoma de la célula huésped, se han fijado a ella, se transmiten verticalmente, se cree que 1% del genoma humano corresponde a retrovirus endógeno, adquirido hace millones de años.³ La clasificación de los retrovirus es compleja. Las subfamilias son: Oncovirinae (HTLV, con capacidad oncogénica en célula huésped), Lentivirinae (HIV, virus lentos con efecto citopático), Spumavirinae. Otra clasificación incluye 5 grupos, 3 de los cuales son endógenos: betaretrovirus, spumaretrovirus y gammaretrovirus; y 2 exógenos: lentivirus (HIV) y deltaretrovirus (HTLV). Se trata de un virus RNA de doble cadena en sentido negativo, envuelto. A su vez, HIV se divide en tipo 1 y 2. Tienen por lo menos 9 genes reguladores que codifican proteínas estructurales y no estructurales, entre las cuales se destacan: env, gag, pol, tat, rev, nef, vpr, vif, vpu.^{1, 2, 3}

Los lentivirus HIV 1 y 2 infectan células que expresen CD4⁺, el receptor clase II de antígeno leucocitario humano (HLA), lo cual incluye células de linfocitos TCD4, monocitos, macrófagos y microglia cerebral. Se requieren correceptores para su entrada a la célula huésped, entre los cuales se destacan: CCR5, CXCR4, CCR3, CCR2b, entre otros. Además, HIV2 puede entrar a células

huéspedes que carezcan de receptores CD4 utilizando sólo correceptores, como CXCR4, CCR3.^{1,3}

Virus del VIH, genes y proteínas de mayor importancia

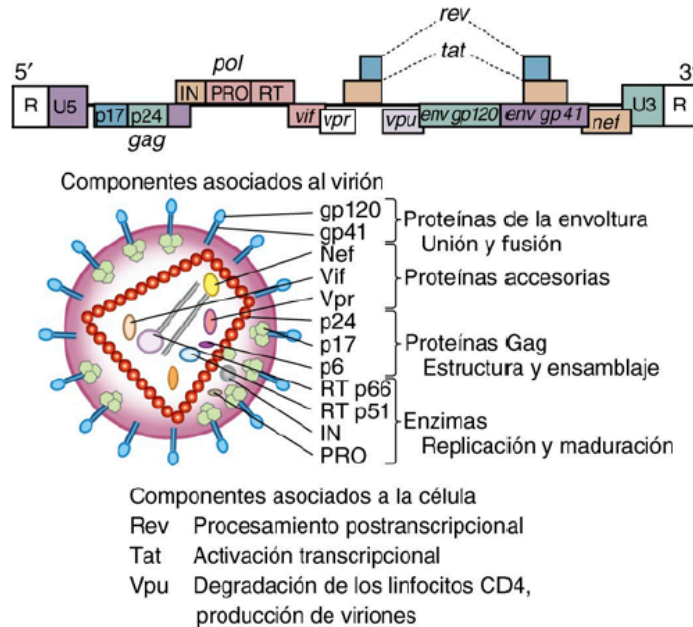


Figura 3.- extraída de: Bennet J, Dolin R, Blaser M, Mandel, Douglas and Bennett's, principles and practice of Infectious Diseases, 8^{va} edición, Filadelfia - EEUU, editorial Elsevier, año 2015, capítulo 122, página 1504

Existen cuatro grupos de HIV-1, denominados M, N , O, P. De ellos, sólo el M se encuentra distribuido de manera global, mientras que el resto son mucho menos prevalentes y se encuentran principalmente en Camerún, África. A su vez, el grupo M se divide en 9 subgrupos denominados A-D, F-H, J, K, en sub-subtipos (A1-A4, F1 y F2), numerosas formas o linajes recombinantes circulantes (CRF) y únicas recombinantes (URF). Actualmente existen alrededor de 60 CRFs y numerosos URFs, con nuevos linajes que aumentan a lo largo del tiempo. El subtipo C predomina en la actualidad en todo el mundo, representando un 50% de todas las infecciones por HIV-1, seguido en orden decreciente por el subtipo A (12%), B (11%), CRF02_AG (8%), CRF01_AE (5%), G (5%), D (2%). Los otros subtipos (F, H, J, K) y el resto de CRFs representan sólo el 5% de las infecciones por VIH-1. Sin embargo, existen

variaciones geográficas, por ejemplo el subtipo B predomina en Norteamérica y Europa, el subtipo B y F predominan en Sudamérica.^{15, 18, 20, 3, 1}

En cuanto al HIV-2 se han descrito 8 grupos, nominados de la A – H, aunque sólo A y B se han distribuido significativamente entre los humanos, todos ellos confinados a África occidental. Existen infecciones duales por HIV-1 y HIV-2, pero hasta la fecha no se ha reportado infección por virus recombinante HIV-1 y 2.^{15, 18, 20}

Por estudios serológicos se sabe que, a pesar de que el VIH-1 y el VIH-2 tienen múltiples epítomos comunes en sus antígenos del core, las glucoproteínas de la envoltura presentan una reactividad cruzada mucho menor.¹⁹

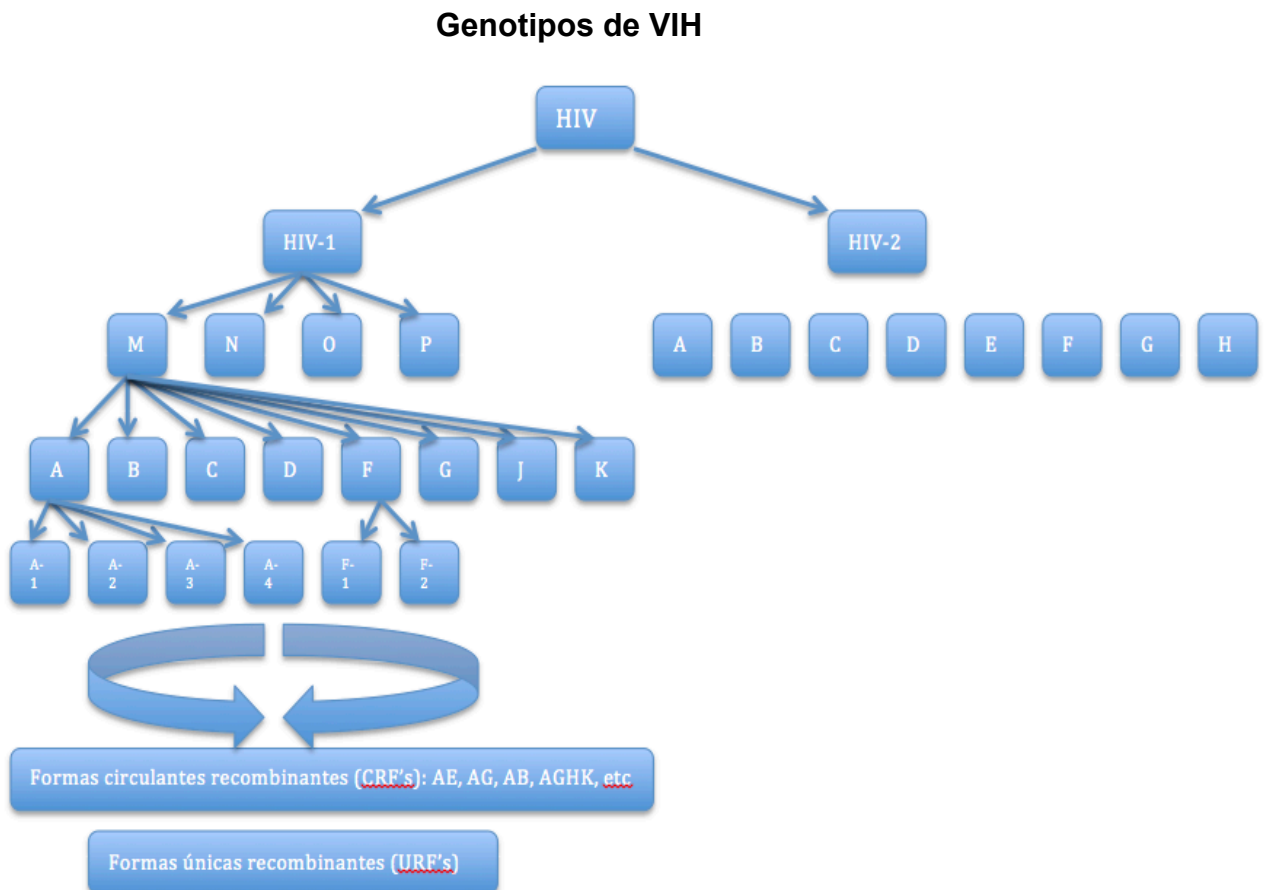


Figura 4.- Diversidad genética del HIV. Extraída de: ver texto anterior

Transmisión

El 95% de los niños adquieren la infección de manera vertical.^{1,2,3} El riesgo de transmitir la infección de manera vertical en ausencia de tratamiento antirretroviral fue reportada de 13% en Europa hasta 60% en África. Existen otros reportes de riesgo de transmisión vertical de 9.8% en madres no tratadas. Este riesgo disminuye a menos de 2% con tratamiento antirretroviral.³

La mayoría de los casos de transmisión vertical ocurren durante los 2 últimos meses del embarazo, 92%, y de ello un 65% durante el parto. El riesgo de adquirir la infección en el gemelo que nace primero es el doble de aquel que nace segundo (26 versus 13%), lo cual se relaciona a un mayor contacto con secreciones maternas durante el parto. El factor predictivo positivo más potente de transmisión de VIH durante el embarazo es la carga viral materna. Otros factores son: recuento bajo de TCD4⁺, recuento alto de TCD8⁺; uso de medicación antirretroviral no supresiva (como zidovudina o nevirapina como monoterapia), ya que se ha asociado a aumento de resistencias y mayor riesgo de transmisión de vih al feto; déficit de vitamina A, puesto que ella se encarga de regeneración epitelial, en su ausencia hay daño de mucosas y se produce mayor liberación de ARN VIH en secreciones vaginales; entre otros.^{3,6,23}

La lactancia materna confiere riesgo de 14% de transmisión de la infección en mujeres infectadas antes del embarazo y 26% en mujeres infectadas en el período postnatal. El calostro contiene significativamente mayor carga viral que la leche madura, recogida a los 14 días.^{3,6}

Antiguamente se recomendaba cesárea para todos los hijos de madres infectadas por el virus, en la actualidad las guías británicas, así como la mexicana, recomiendan parto cuando la carga viral materna es menor a 50 copias/ml.^{3,6}

Otras formas de transmisión de VIH, sobretodo en adolescentes y adultos, es la vía sexual. Ésta es mayor de hombre a hombre o de hombre a mujer que de mujer a hombre, lo cual se debe al mayor volumen de semen comparado con

las secreciones cérvico-vaginales y a una concentración de VIH más alta en líquido seminal. Por otra parte, estudios realizados en África han demostrado que la circuncisión masculina reduce la transmisión de VIH en un 50 a 60%. Los factores asociados a una mayor transmisión sexual incluyen los siguientes: viremia elevada o inmunodeficiencia más avanzada de persona infectante, enfermedad de transmisión sexual (que puede ser ulcerativa o no ulcerativa), tener relaciones sexuales durante la menstruación, ser receptor de coito anal, sexo vaginal sin protección, sexo traumático, número elevado de parejas sexuales, virulencia del VIH. Otros factores menos documentados que aumentan el riesgo de transmisión sexual son: ectopia de cérvix, métodos anticonceptivos hormonales, nonoxinol 9 (espermicida), carga viral más alta en secreciones genitales.³

El riesgo de transmisión por productos sanguíneos se estima menor a 5% a nivel mundial.³

Respuesta inmunológica

La interacción entre el VIH y el sistema inmune humano es extremadamente compleja.³ El HIV afecta todos los tipos de células del sistema inmune, afecta la producción de citoquinas que promueven la homeostasis inmunológica.¹

Las células diana del virus incluyen macrófagos, linfocitos T CD₄⁺, células dendríticas, células de Langerhans.³ Los CD₄ de las células representan un receptor para el gp120 del virión, lo cual permite la entrada a la célula del hospedero, sin embargo para hacerlo necesita también de los correceptores, CXCR4 para células T y CCR5 para monocitos. ¹ El efecto protector de la circuncisión contra la transmisión de VIH sugiere el importante rol de las células de la piel en la susceptibilidad a la infección.³

Por otro lado, la respuesta inmune del hospedero contra el virus varía según la expresión genética de los HLA que posean. Se ha visto que la sobreexpresión de correceptores CXCR4 y CCR5 favorece una progresión más rápida de la enfermedad, aún en presencia de terapia antirretroviral.¹ Como contraparte, los

individuos con mutación homocigota de CCR5 presentan inmunidad contra la infección por VIH y aquellos con mutación heterocigota manifiestan una progresión lenta de la enfermedad.³

Una vez infectado, el niño que adquirió el virus por vía perinatal presenta replicación rápida del mismo, con presencia de alrededor de 75.000 copias/ml en las primeras semanas, lo cual progresivamente aumenta a lo largo del tiempo, a menos que se instaure terapia antirretroviral efectiva. Ésto difiere de lo que ocurre en el adulto, en quien existe aumento vertiginoso inicial del número de copias, con descenso posterior en un pequeño período de tiempo (semanas o meses), aún en ausencia de terapia antirretroviral. Ésto refleja el sistema inmunológico inmaduro y poco efectivo del niño. Los mecanismos propuestos para la viremia persistente en niños son: daño tímico, con depleción de timocitos, disrupción de arquitectura tímica, depleción temprana de células CD₄, lo cual afecta la respuesta de células CD₈ contra los antígenos virales, activación temprana de linfocitos y respuesta genética que favorece entrada de virus a las células.^{1,3}

La infección por VIH provoca leucopenia con linfopenia, disminución de linfocitos TCD₄ y aumento de TCD₈, es decir que se invierte la relación de CD₄/CD₈, normalmente mayor a 1. Se produce aumento de citoquinas proinflamatorias, lo cual activa las células del hospedero y favorece la replicación viral. Sin embargo, la linfopenia presentada en los niños es notablemente menor en comparación con la de los adultos. Aquellos que la presentan generalmente son niños más grandes o se encuentran en enfermedad terminal.¹

La inmunidad celular, aún después de haber iniciado terapia antirretroviral, sigue afectada, con función inadecuada de linfocitos T.¹

La inmunidad humoral también se encuentra alterada. Semanas después de la infección por VIH se producen anticuerpos contra glucoproteínas de la superficie del virus, especialmente gp41, sin embargo son anticuerpos no neutralizantes (no efectivos). La disfunción de células B, tanto en adultos como

en niños, se manifiesta por hipergamaglobulinemia de todos los tipos de inmunoglobulinas, esto ocurre como respuesta policlonal causada por el mismo virus, por coinfección con Epstein–Barr virus (EBV) o Citomegalovirus (CMV) y por ausencia de células CD₄ inmunorreguladoras.^{1,3}

Así mismo, también se altera la respuesta de las células natural killer (NK) y dendríticas. Los macrófagos y monocitos también juegan un papel importante en la patogénesis del VIH, puesto que son células que sirven de reservorio. Los monocitos infectados pueden alcanzar todos los órganos, incluido sistema nervioso central, microglía (astrocitos).¹ Órganos que sirven de reservorio para el virus son: tejido linfoide asociado al tracto gastrointestinal (GALT por sus siglas en inglés), tejido linfoide periférico, tracto reproductivo y sistema nervioso central. Sobretudo estos dos últimos puede constituir un santuario que puede ser relativamente impenetrable a los antirretrovirales.³

En el tejido linfoide el vih causa alteración de su arquitectura, involución folicular, hipervascularidad, fibrosis. La inflamación persistente causada por la replicación viral contribuye al daño del tejido linfoide y limita el potencial de reconstitución del sistema inmune aún después de haber iniciado terapia antirretroviral. Existe una depleción masiva de células TCD4 en GALT apenas a las pocas semana de la infección. Este daño puede disminuir si se inicia terapia antirretroviral tempranamente.³

Si la infección es adquirida por vía perinatal, las alteraciones inmunológicas son similares a las encontradas en una inmunodeficiencia primaria.¹

Aunque la progresión de la enfermedad varía ampliamente entre los individuos, el promedio entre la infección y el desarrollo de sida es de 10 años. Sin embargo, hay un pequeño porcentaje de pacientes infectados que a lo largo de los años no muestran progresión de la enfermedad, son los llamados no progresores a largo plazo (LTNP, por sus siglas en inglés), o controladores élite (EC). Su definición incluía infección documentada por más de 7 años, con CD4 mayor a 500/ul sin disminución a lo largo del tiempo, ausencia de síntomas y

de terapia antirretroviral; sin embargo esto fue creado arbitrariamente, y en realidad estos individuos constituyen un grupo muy heterogéneo.³

Diagnóstico

Antiguamente el estándar de oro para el diagnóstico de pacientes con VIH era el aislamiento del virus (cultivo viral). Posteriormente, con el desarrollo de técnicas celulares, se utilizó la relación de CD₄/CD₈ como tamizaje (screening), como marcador de inmunodeficiencia.³

En 1985 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la prueba de ELISA de primera generación para el diagnóstico, ésta también se aprobó para uso de hemoderivados. En 1987 se aprobó la prueba de Western Blot para confirmación. La detección del antígeno p24 fue aprobado en 1989. En 1991 se introdujeron los antígenos de HIV-2 en los kits de ELISA. En 1996 se aprobó método de ELISA en orina, en 1998 de WB en orina. Los pruebas rápidas o ensayos de aglutinación se establecieron en 1996, pero fueron aprobados para su uso en casa en el año 2012 en fluidos orales. La detección de ácidos nucleicos (NAT) para HIV-1 fue aprobado en tamizaje de hemoderivados en el año 2001 y para uso individual en 2002. Los kits de ELISA con detección de antígeno / anticuerpo (Ag/Ab) para HIV-1 y HIV-2 (ELISA de cuarta generación) se aprobaron en el año 2010.³

Las pruebas serológicas se pueden clasificar en dos tipos: de detección selectiva y confirmatorias. Las primeras incluyen ELISA y antígeno p24. La prueba de PCR cualitativa está aprobada tanto para detección selectiva como confirmatoria, pero no para ambos fines en un mismo paciente. Los resultados de pruebas de detección selectiva pueden ser reactivos o no reactivos. Por otro lado, las pruebas confirmatorias incluyen Western Blot (WB), inmunofluorescencia. Sus resultados pueden ser positivos, negativos o indeterminados. También incluye detección de ácidos nucleicos (NAT en inglés) DNA o RNA. Las pruebas NAT incluyen: PCR (reacción en cadena polimerasa), sea tiempo real (RT-PCR) o punto final (PCR); NASBA (nucleic acid sequence amplification) o amplificación de segmentos de material

genético; b- DNA (branched chain DNA) o DNA ramificado; TMA (transcriptional mediated amplification) o amplificación mediada por transcripción. De las pruebas NAT la más utilizada es el PCR.^{3,4,20}

Las pruebas para diagnóstico de VIH constituyen las de más alto nivel de sensibilidad y especificidad dentro de todos los procedimientos médicos existentes.³

Pruebas de detección selectiva

Las pruebas de **ELISA** son muy sensibles (99.5%), pero pueden existir falsos positivos en 1 a 10% de los casos, por lo que a continuación deben realizarse las pruebas confirmatorias con especificidad alta (99.5%), para excluir los falsos positivos.³

Los falsos negativos de las pruebas de ELISA son raros, pero pueden darse por ejemplo en las primeras fases de la infección, en neoplasias, quimioterapia, inmunodeficiencias, transfusiones sanguíneas (que diluyen los anticuerpos).^{3,23}

Los falsos positivos son más comunes en las pruebas de ELISA, pueden deberse a artefactos técnicos, enfermedades crónicas, multiparidad. Dentro de las enfermedades crónicas se incluyen: alcoholismo, enfermedades reumáticas, hemofilia, sífilis, neurocisticercosis, administración reciente de vacuna contra hepatitis B o vacuna antirrábica, dengue paludismo, hepatitis B y lepra, uso de diluyente glicol de propileno. Por otro lado, la infección por VIH puede dar falsos positivos para detección serológica de otros virus como: EBV, Ébola, Margburg, fiebre de Lassa.^{3,23}

El período ventana es el tiempo durante el cual el paciente ya posee la infección, pero ésta no es detectable. Inicialmente se consideró que el período ventana era de 2.1 meses con las pruebas antiguas, pero éste ha disminuido a 22 días con el ELISA de tercera generación, 20 días con los de cuarta generación, 12 a 16 días con las pruebas de antígeno y hasta 4 a 6 días con PCR.^{3,4}

Es importante tener en cuenta que, si bien la reactividad al VIH dura toda la vida, existen situaciones especiales en las que los anticuerpos pueden no ser detectables, como en fases tardías del curso de la infección, cuando existe inmunodeficiencia severa, los niveles de anticuerpos pueden disminuir y dar falsos negativos; en pacientes que progresan rápidamente puede producirse la infección en ausencia de marcadores serológicos detectables; también el tratamiento antirretroviral puede disminuir los niveles de anticuerpos de VIH y afectar la capacidad de detección de algunos métodos diagnósticos.³

Las pruebas rápidas se pueden realizar con sangre capilar utilizando antígenos y se obtienen en 15 a 30 minutos. Son útiles para subtipos de VIH-1 distintos al B y O; algunos kits incluyen detección de VIH-2; sin embargo son menos sensibles que los análisis convencionales y detectan el virus 2 a 8 días después de los ELISA de tercera generación. Pueden ser útiles en circunstancias especiales, como por ejemplo en una mujer embarazada en labor de parto.^{3, 23}

La relación costo-eficacia del PCR (NAT) como detección selectiva sigue siendo un problema, está aprobada para bancos de sangre. Es eficaz en suero y en sangre seca. Es cualitativa y detecta sólo VIH-1.³

En el Instituto Nacional de Pediatría de México DF, de igual manera utilizaron los distintos tipos de ELISA conforme estuvieron disponibles en el mercado. Actualmente se utiliza el ELISA de cuarta generación “Architect system, HIV Ag/Ab combo” de la Abbott, el cual consiste en inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA), denominados Chemiflex, para determinar antígeno p24 del virus así como anticuerpos transmembrana VIH-1 (grupos M y O) y VIH-2 en suero y plasma humanos. Puntos de corte iguales o superiores a 1 se consideran reactivos para el antígeno p24 o los anticuerpos anti VIH-1 y VIH-2 e inferiores a 1 se consideran no reactivas.

Pruebas confirmatorias

El **Western Blot (WB)** se basa en inmunotransferencia, su especificidad es de más de 99%, por lo cual se ha convertido actualmente en el estándar de oro entre las pruebas confirmatorias. Detecta antígenos virales específicos. La técnica consiste en someter proteínas virales a electroforesis y se separarlas por peso molecular. Sus resultados son reportados como positivos, negativos o indeterminados. De acuerdo al CDC un WB negativo no tiene ninguna banda reactiva, en cambio de acuerdo a la OMS una banda débilmente positiva p17 se reporta como negativa. La definición de positividad para WB ha cambiado desde su aparición.³

Los criterios de la CDC / ASTPHLD (Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors) proveen el menor número de resultados indeterminados y el mayor número de verdaderos positivos; de acuerdo a ellos se considera WB positivo cuando reacciona a dos de estas bandas: p24, gp41 o gp120/160. A pesar de esto, la proporción de resultados indeterminados es inaceptablemente elevada como para usar este estudio como tamizaje. La causa más común de resultados indeterminados es la detección de antígeno p24 en una única banda. Enfermedades autoinmunitarias como: tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso sistémico, linfoma no Hogkin, histiocitosis, esquistosomiasis, hiperbilirrubinemia, hemólisis, hemodiálisis, inmunización reciente para tétanos, pueden estar relacionadas con positividad para antígeno p24.³

El número de resultados indeterminados es mayor en la población africana, por lo cual se ha sugerido en ellos el uso de criterios diagnósticos alternativos que incluyan la combinación de gp160 y p31.³

La **inmunofluorescencia directa (IFI)** detecta anticuerpos que reaccionan con antígenos virales y se visualizan con anticuerpos marcados con fluorescencia. Se ha descrito la existencia de kits contra VIH 2 pero en EEUU no están aprobados para la FDA y tan sólo se dispone de aquellos contra VIH-1. La hiperlipemia, hiperbilirrubinemia, paraproteinemia, enfermedades

autoinmunitarias pueden interferir con la prueba y dar resultados indeterminados. La eficacia es similar al WB.³

El **radioinmunoprecipitado (RIPA)** detecta anticuerpos contra antígenos marcados, son altamente específicos. Pueden distinguir VIH 1 y VIH 2, son muy laboriosos y se realizan sólo en laboratorios especiales.^{3,23}

Otra prueba diagnóstica confirmatoria es la **PCR** cualitativa. Sin embargo, el uso de ésta como método diagnóstico es controversial debido a su elevado costo y a la existencia de otras pruebas muy específicas y menos costosas.^{3,4} Su uso generalmente se reserva al método cuantitativo una vez que se ha establecido el diagnóstico.

En el Instituto Nacional de Pediatría contamos como prueba confirmatoria con el WB. El WB utilizado actualmente es el “New lav blot I, 18 determinations” de Bio-rad, detecta las siguientes proteínas: gp160, gp 110/120, gp 41 (provenientes de gen *env*), p68/66, p52/51, p34/31 (gen *pol*), p55, p4, p24/25, p18/17 (gen *gag*). De acuerdo a la OMS se considera positivo la presencia de: 2 *env* + *gag* + *pol*. De acuerdo a la CRSS (Consortium of Retrovirus Serology Standardization) se considera positivo: 1 *env* + *gag* + *pol*. En el INP se utilizan los criterios OMS.

En cuanto a PCR, el equipo utilizado en INP es el “AmpliPrep / COBAS Taqman, HIV-1 Test, versión 2.0” de Cobas, el cual consiste en PCR tiempo real (RT-PCR) cuantitativa, detecta RNA VIH-1, el punto de corte es mayor o igual a 7 copias/ml o mayor o igual a 33.4 UI/ml.

Período ventana para distintas pruebas diagnósticas

Prueba	Blanco de detección	Tiempo hasta positividad (días)
ELISA		
Primera generación	IgG	35 a 45
Segunda generación	IgG	25 a 35
Tercera generación	IgM e IgG	20 a 30
Cuarta generación	IgM e IgG + antígeno p24	15 a 20
Western Blot (WB)		
	IgG e IgM	35 a 40 (indeterminado)
		45 a 60 (positivo)
Carga viral		
Sensibilidad 50 copias/ml	RNA	10 a 15
Sensibilidad 1 a 5 copias/ml	RNA	5

Tabla 1.- Extraída de: up to date 2015, a su vez extraído de: 1.- Branson BM, Stekler JD, Detection of acute HIV infection: we can't close the window. J Infect Dis 2012, 205:521. 2.- Owen SM. Testing for acute HIV infection: implications for treatment as prevention. Curr Opin HIV AIDS 2012 7:125. 3.- Cohen MS, Gay CL, Busch MP et al. The detection of acute HIV infection. J Infect Dis 2010, 202: S270

Para establecer el diagnóstico se incluye las 5 "C"s: **consejería, consentimiento, confidencialidad, resultados correctos, conexión al cuidado integral.** ^{3, 21}

Se debe realizar un enzimo-inmunoanálisis (EIA), si este resultado es positivo se debe confirmar con un WB. ^{1, 2, 3, 20, 23}

Existe variación en el procedimiento diagnóstico de acuerdo a la prevalencia de VIH en la población. Se considera un país de alta prevalencia cuando existe más de 5% de seroconversión entre sus individuos o más de 1% de seroprevalencia en embarazadas.²⁰ De acuerdo a reporte ONUSIDA 2013 Latinoamérica tiene prevalencia de VIH de 0.4% en la población general y México 0.24%.

En países de alta prevalencia, si es que ambos resultados son positivos se considera que el individuo tiene VIH. Si es que existe discordancia entre los resultados (el primero positivo, el segundo negativo), se debe realizar una tercera prueba (diferente a las 2 anteriores, de preferencia con la misma muestra) para confirmar el resultado. Si la tercera prueba es no reactiva se descarta el diagnóstico. Si la tercera prueba resulta reactiva, se deben repetir las pruebas en 3 semanas.²⁰

En países de baja prevalencia, si es que ambos resultados son discordantes el individuo se considera seronegativo. Si es que ambas pruebas son reactivas se realiza una tercera prueba. Si la tercera prueba es reactiva el individuo se considera infectado, si la tercera prueba es no reactiva se deben repetir los exámenes en 3 semanas.²⁰

Los niños nacidos de madres infectadas que no reciben lactancia materna poseen anticuerpos maternos que decaen a los 9 a 16 meses, según estudios realizados tanto en países desarrollados como en desarrollo. La mayoría de niños no infectados ya no tienen anticuerpos detectables hacia los 12 meses de edad.¹

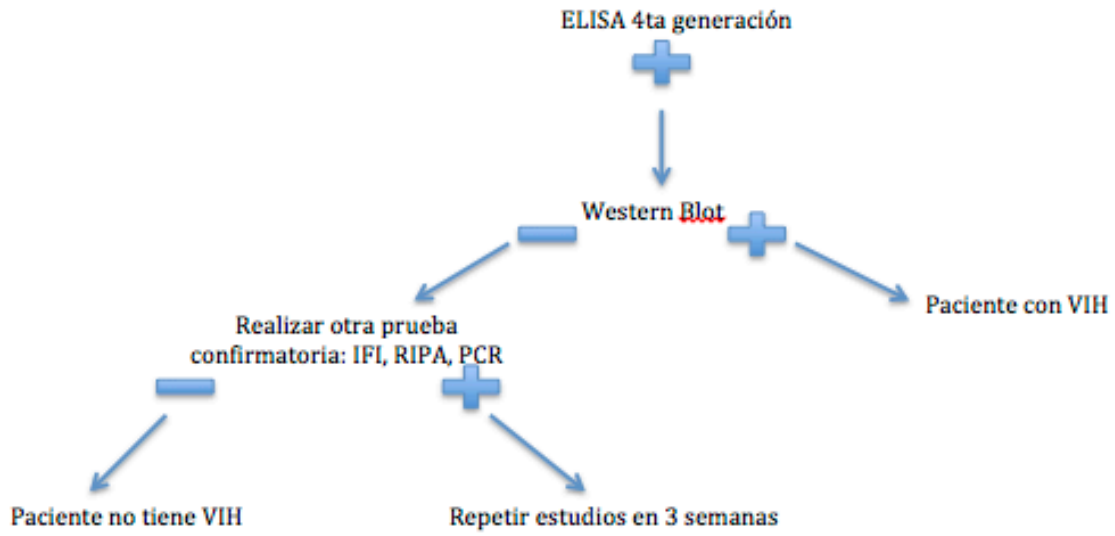
En menores de 18 meses se pueden utilizar estudios serológicos de enzimmunoanálisis para detectar aquellos niños expuestos al VIH, pero no se puede realizar diagnóstico con esos estudios.²⁰ En niños que adquirieron la infección in útero se puede detectar el virus mediante técnicas de NAT a las 48 horas de vida. Sin embargo, en aquellos que adquirieron la infección durante el parto, la PCR se positiviza a las 2 semanas. Prácticamente todos los niños infectados será positivos para las pruebas NAT a las 6 semanas.²⁰

Entonces, para el diagnóstico en menores de 18 meses se recomienda la realización de pruebas virológicas (NAT) a los 14 a 21 días, al 1 a 2 meses y a los 4 a 6 meses.^{1,2,3,6,23}

Si el paciente se encontraba recibiendo profilaxis ART, se recomienda realizar una prueba virológica tras 2 semanas de la suspensión de antivirales. Si alguna prueba fue positiva se recomienda repetir otra cuanto antes en una nueva muestra sanguínea para confirmar el diagnóstico. Para excluir el diagnóstico en pacientes que no reciben lactancia materna basta tener dos pruebas virológicas negativas a la edad de 1 mes y luego otra a los 4 meses de vida, o dos negativas en mayores de 6 meses de edad, no importa el intervalo de tiempo entre una y otra prueba.^{1,23} Algunos expertos recomiendan repetir una prueba serológica a los 12 a 18 meses para excluir por completo el diagnóstico.^{6,23}

Diagnóstico en mayores de 18 meses

Países de alta prevalencia



Países de baja prevalencia

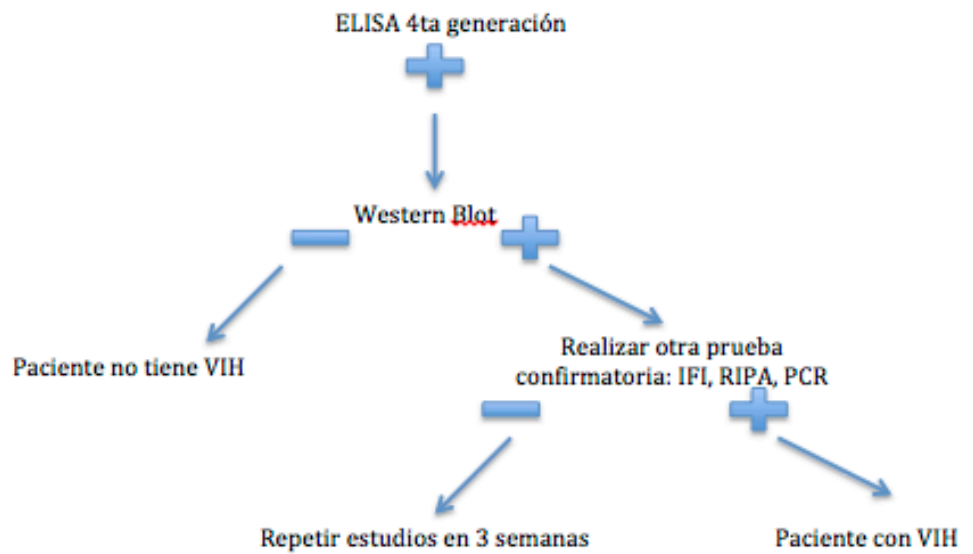


Figura 5.- Extraída de: ver texto

Diagnóstico en menores de 18 meses

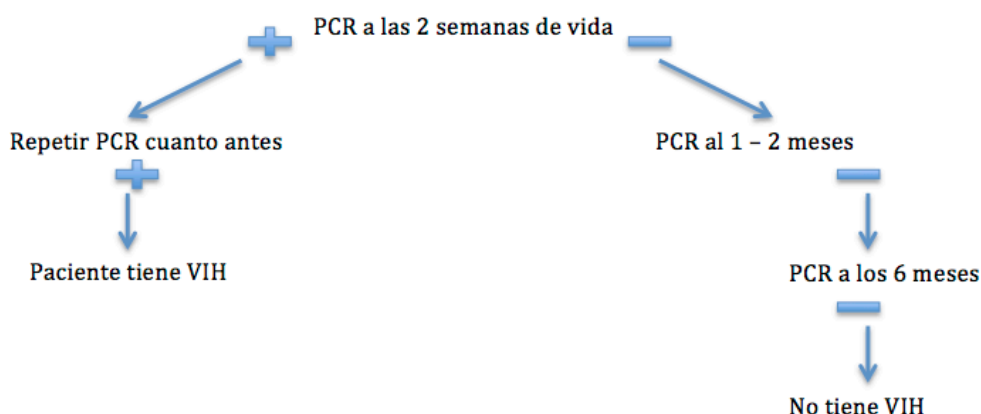


Figura 6.- Extraída de: ver texto

Clínica

Aunque la infección por VIH puede ser latente clínicamente, es decir que puede pasar un tiempo sin que el individuo se percate de su infección, virológicamente no es una infección latente, sino más bien una infección de carácter crónico y progresivo, la cual finalmente (sin tratamiento) causa la muerte.³

En las últimas 3 décadas la clasificación clínica de infección por VIH ha sufrido múltiples cambios.³ Esto es aún más cierto en la población pediátrica.⁶ Actualmente, se lo clasifica clínicamente en: N (asintomático), A (síntomas leves), B (moderados), C (severos) de acuerdo a la CDC¹, o en 1 (asintomático), 2 (leve), 3 (moderado), 4 (severo o avanzado) de acuerdo a la OMS^{3, 24}; y en cuanto al nivel de inmunosupresión en: 1 (leve), 2 (moderada), 3 (severa) y finalmente se combinan ambas variables.^{1,2, 3, 20, 23} La última modificación sobre la estadificación inmunológica pediátrica fue publicada por la CDC en el año 2014,²³ difiere con respecto a las previas publicaciones en cuanto al porcentaje de CD4, mas no en el recuento total de los mismos. La clasificación inicial se la debe obtener con la manifestación clínica más severa que el paciente haya presentado y tanto la OMS como la CDC recomiendan que el estadio clínico del paciente no vuelva a ser modificado,

independientemente de la mejoría clínica con tratamiento antirretroviral recibido; es decir que el paciente debe permanecer con la clasificación clínica inicial,^{1, 3,23} puesto que, en poblaciones en donde la terapia antirretroviral no se encuentra ampliamente disponible, ésto refleja de manera más confiable estado del VIH entre las poblaciones.³

Además, también se aconseja que para la clasificación inmunológica se prefiera el uso del recuento total de CD₄ antes que el porcentaje de los mismos. Por otro lado, si el paciente tiene una condición clínica avanzada (C, enfermedades oportunistas o sida) la clasificación inmunológica se considera 3, independientemente del valor de CD₄.²³

Estadio de infección por VIH basado en síntomas clínicos

N
Asintomáticos
A (leve)
Linfadenopatía ≥ 0.5 cm en >2 regiones o bilateral en 1 región Hepatomegalia Esplenomegalia Dermatitis Parotiditis Infecciones recurrentes de tracto respiratorio superior, sinusitis, otitis media
B (moderado)
Anemia (Hb < 8 gr/dl), neutropenia (< 1000 /ul), plaquetopenia (< 100.000 /ul) por ≥ 30 días Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (un solo episodio) Candidiasis orofaríngea persistente por ≥ 2 meses en niños de ≥ 6 meses de edad Cardiomiopatía Infección por Citomegalovirus (CMV) con presentación clínica en $<$ de 1 mes Diarrea crónica o persistente Hepatitis Estomatitis recurrente por Herpes simplex (HSV), > 2 episodios por año

<p>Bronquitis, neumonitis o esofagitis por HSV en < de 1 mes</p> <p>Herpes zoster ≥ 2 episodios o 1 episodio que involucre > 1 dermatoma</p> <p>Leiomiomasarcoma</p> <p>Neumonía intersticial linfoide o complejo de hiperplasia linfoide pulmonar</p> <p>Nefropatía</p> <p>Nocardiosis</p> <p>Fiebre persistente > 1 mes</p> <p>Toxoplasmosis, inicio < 1 mes de vida</p> <p>Varicela complicada o diseminada</p>
<p>Continúa en siguiente página</p> <p>C, enfermedades oportunistas, SIDA</p>
<p>Infecciones bacterianas múltiples o recurrentes (sólo en < 6 años)</p> <p>Candidiasis esofágica, de bronquios, tráquea o pulmonar</p> <p>Cáncer cervical invasivo (sólo en mayores de 6 años)</p> <p>Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar</p> <p>Cryptococcosis extrapulmonar</p> <p>Cryptosporidiosis intestinal crónica (>1 mes de duración)</p> <p>Enfermedad por CMV fuera de afección a hígado, bazo o nódulos linfáticos en >1 mes de edad</p> <p>Retinitis por CMV con pérdida de la visión</p> <p>Encefalopatía atribuida a HIV</p> <p>HSV: úlceras crónicas (>1 mes de duración) o bronquitis, neumonitis o esofagitis en >1 mes de edad</p> <p>Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar</p> <p>Isosporiasis intestinal crónica (>1 mes de duración)</p> <p>Sarcoma de Kaposi</p> <p>Linfoma de Burkitt, linfoma inmunoblástico, linfoma primario cerebral</p> <p>Infección diseminada o extrapulmonar por <i>Mycobacterium avium complex</i> o <i>Mycobacterium kansasii</i></p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> de cualquier sitio: pulmonar, extrapulmonar o diseminada</p> <p>Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i></p> <p>Neumonía recurrente (sólo en mayores de 6 años)</p>

Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 Septicemia por *Salmonella*, recurrente
 Toxoplasmosis cerebral (en > 1 mes de vida)
 Síndrome de desgaste atribuido a VIH

Tabla 2.- Extraída de: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, CDC 2014

Estadio inmunológico de la infección por VIH basado en recuento de TCD₄

Estadio	Edad (en años) al recuento de CD ₄					
	< 1 año	%	1 a 6	%	> o igual 6	%
	Células/ul		Células/ul		Células/ul	
1	≥ 1.500	≥ 34%	≥ 1.000	≥ 30%	≥ 500	≥26%
2	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

Tabla 3.- Extraída de: Centers for Disease Control and Prevention: Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection- United States, 2014, MMWR 2014;63 (No. RR-3):1-10.

Categorías clínicas de infección por VIH en niños

Categoría inmunológica	N (Asintomático)	A (síntomas leves)	B (síntomas moderados)	C (síntomas severos)
1.-No inmunosupresión	N1	A1	B1	C1
2.- Inmunosupresión moderada	N2	A2	B2	C2
3.- Inmunosupresión severa	N3	A3	B3	C3

Tabla 4.- Extraída de: 1.- Centers for Disease Control and Prevention: Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection- United States, 2014, MMWR 2014;63 (No. RR-3):1-10 y de 2.- Cherry J, Steinbach W, Harrison G, Hotez P, Kaplan S, Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases, Volumen 2, 7^{ma} edición, Filadelfia - Estados Unidos de Norteamérica, editorial Elsevier, 2014

Como se mencionó anteriormente en el acápite de "respuesta inmunológica", en adultos la infección se caracteriza por presentar una viremia elevada inicial, con posterior descenso vertiginoso en la misma, secundaria a la seroconversión y la respuesta inmunológica del paciente, tras 6 a 12 meses de la infección, lo cual se traduce en una latencia clínica (el paciente no se percate de la infección por cierto tiempo). Sin embargo, en niños que adquirieron la infección por vía perinatal esto no ocurre, sino que se observa viremia elevada persistente, con progresión a SIDA y a la muerte, a menos que se instaure terapia antirretroviral; y esto es debido a su sistema inmune inmaduro o inefectivo.^{1, 23}

Antes de la terapia antirretroviral, el tiempo promedio entre infección por VIH y SIDA era de 9.8 años, y entre SIDA y la muerte en promedio de 9 a 12 meses (máximo 2 años). Actualmente se cree que los pacientes que reciben terapia antirretroviral efectiva tienen el mismo riesgo de muerte que aquellos pacientes que se han curado de cáncer, es decir, que en las últimas 3 décadas la historia natural de VIH ha sufrido considerables cambios, secundario al avance científico en nuestro conocimiento sobre esta enfermedad.^{1, 2, 3}

Las manifestaciones clínicas pueden dividirse en 3 grandes grupos: síndrome agudo retroviral, procesos mediados inmunológicamente (ej: linfadenopatía, trombocitopenia, demencia) e infecciones oportunistas. El uso de terapia antirretroviral potente ha añadido 2 categorías más: síndromes inflamatorios de reconstitución inmune (IRIS, por sus siglas en inglés) y síndrome de lipodistrofia; con redistribución grasa, aumento de colesterol / triglicéridos e insulinoresistencia, sobretodo asociado al uso de inhibidores de proteasa.^{3, 23}

En 50 a 75% de pacientes la manifestación inicial de infección por VIH consiste en una mononucleosis-like o síndrome retroviral agudo, con síntomas variables e inespecíficos que inician luego de 1 a 6 semanas de la infección (pico a las 3 semanas) y se resuelven en 10 a 15 días.^{1,3}

La linfadenopatía persistente generalizada (PGL, por sus siglas en inglés), se define como la presencia de dos o más adenopatías extrainguinales por un mínimo de 3 a 6 meses, sin otra explicación aparente. Ésta se presenta en 50 a 75% de los individuos; generalmente son indoloras y generalizadas. Si existieran adenopatías localizadas y con aumento veritiginoso de tamaño, se debe sospechar malignidad.³

El síndrome de desgaste es la presencia de síntomas constitucionales inexplicables por más de 1 mes, con temperatura $>38.3^{\circ}\text{C}$, diarrea y pérdida de peso 10% de lo basal.³

Dentro de las manifestaciones pulmonares, las más comunes que definen SIDA son neumonías bacterianas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

Las neumonías bacterianas, contrario a otras infecciones oportunistas, pueden ocurrir con nivel más elevados de CD₄. Particularmente la neumonía por *S. pneumoniae* puede ocasionar bacteriemia hasta el un 60% de pacientes con VIH, por lo cual la toma de cultivos se vuelve de gran importancia.³

En cuanto a la neumonía por *P. jirovecii*, esta se puede manifestar de manera subaguda o crónica, con duración de varias semanas, siendo el síntoma más prominente la disnea, la cual afecta las actividades diarias. El riesgo de padecer PCP es mayormente elevado en aquellos con linfocitos T CD₄ menor a 200/mm³ o con inmunosupresión severa. El paciente con PCP tiende a empeorar luego del inicio de tratamiento antimicrobiano debido a la respuesta inflamatoria, por lo cual se recomienda el uso concomitante de esteroides cuando existe presión parcial de oxígeno (Po₂) menor a 70 mmHg o un gradiente alveolo-arterial mayor a 35 mmHg. Los cultivos del organismo no son prácticos, por lo cual el diagnóstico definitivo se basa en la visualización de quistes en secreciones respiratorias, puesto que, además, no existe estado de

portador asintomático en pacientes con VIH. El esputo inducido seguido de lavado broncoalveolar (LBA) obtenido mediante broncoscopia, tiene sensibilidad de 95 a 100% para el diagnóstico. Existen nuevas técnicas útiles, aunque difícilmente disponibles en los laboratorios, como PCR en esputo / saliva, o S- adenosilmetioinina en sangre, una sustancia utilizada por *P. jirovecii*, por lo cual ante una infección por este hongo, se encuentra disminuida.^{3, 23}

En cuanto a las manifestaciones gastrointestinales, las infecciones crónicas por virus de hepatitis B, C o la injuria hepática por drogas, pueden ocurrir en cualquier estadio clínico; sin embargo, la esofagitis por *Candida*, cryptosporidiosis biliar, colitis por CMV, sólo se presentan en estadios avanzados de inmunosupresión.^{3, 23}

Existe un síndrome neurocognitivo asociado a HIV, que en adultos tiene una frecuencia de 15%, sin embargo en niños este valor puede ser mucho más elevado. Consiste en pérdida de memoria, bradipsiquia, disminución de concentración, apatía, falta de espontaneidad, pobre coordinación, debilidad muscular.³

Como podemos ver, las manifestaciones clínicas de infección por VIH pueden ser muy diversas, por lo cual siempre debemos tener un alto nivel de sospecha clínica, con el fin de realizar un diagnóstico oportuno y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Tratamiento

La expectativa de vida en adultos bien controlados con infección por VIH comienza a aproximarse a la expectativa de vida de los pacientes no infectados, gracias al conocimiento moderno sobre la epidemia del VIH.

En 1987 la FDA aprobó el uso de zidovudina y, desde entonces, numerosos antirretrovirales han surgido.^{1, 2, 3, 6, 23}

Los antirretrovirales se dividen en los siguientes grupos: inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa reversa (NRTI's), inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (NNRTI's), inhibidores de proteasa (PI), inhibidores de la entrada (EI), inhibidores de integrasa.^{1, 2, 3, 23}

Inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa reversa (NRTI's)

Este grupo de antivirales bloquean la DNA polimerasa dependiente de RNA (transcriptasa reversa, RT), impiden la síntesis de cadena complementaria de DNA (cDNA) desde la RNA de VIH. Este grupo de antivirales fueron los primeros disponibles, pero actualmente se utilizan con mucha menor frecuencia que antes, debido a que ahora existen nuevas drogas con menor toxicidad. Todos ellos pueden, en mucha menor medida, inhibir la actividad normal de las polimerasas DNA celulares, sobretodo la polimerasa DNA mitocondrial- γ (pol- γ), lo cual causa la mayoría de efectos adversos, como por ejemplo: hiperlactatemia, acidosis láctica, esteatosis hepática, neuropatía periférica, miopatía, lipoatrofia. El dideoxynucleósido es el NRTI de mayor afinidad a la pol- γ , por lo tanto el más tóxico. El orden de toxicidad de este grupo de antivirales es el siguiente: dideoxinosina (ddI) > estaduvina (d4T) > zidovudina (ZDV o AZT) >> lamivudina/ emtricitabina (3TC/FTC) = abacavir (ABC) = tenofovir (TDF).^{3, 23}

Zidovudina (AZT)

La AZT se puede tomar con o sin alimentos y su disponibilidad oral es 64%, debido a su metabolismo de primer paso (glucoronidación) hepática. Zidovudina no induce la citocromo P-450 (CYP-450). No debe administrarse junto con d4T debido a su antagonismo. Los efectos adversos más comunes son: anorexia, náusea, vómito; estos síntomas generalmente mejoran tras 1 mes de tratamiento. También puede producir anemia y granulocitopenia, además de los síntomas asociados a la unión con la pol- γ , antes mencionados. La dosis debe ajustarse en insuficiencia renal. Actualmente los regímenes que contienen tenofovir han reemplazado a aquellos que contienen zidovudina,

debido a sus mejores resultados virológicos, resistencia reducida y menor lipoatrofia; de tal manera que en adultos ya no es la droga de primera elección, aunque lo sigue siendo en mujeres embarazadas y en niños. Las vías de resistencia son mutaciones en análogos de timidina (TAM 1 y 2) acumulativas en los genes de transcriptasa reversa.^{3, 6, 23}

Estavudina (d4T)

Tiene igual actividad que la zidovudina, pero mayor toxicidad, por lo cual ya no se la usa.^{3, 6, 23}

Didanosina (ddI)

Además de los efectos adversos por su unión a pol- γ , puede producir neuropatía periférica y pancreatitis. Su dosis debe ajustarse en insuficiencia renal. Debe ser ingerida 30 minutos antes o 2 horas después de los alimentos. Su resistencia está dada por mutaciones en el gen L74V de la RT.^{3, 6, 23}

Lamivudina / emtricitabina (3TC/FTC)

Lamivudina tiene actividad contra hepatitis B. Ambas drogas tienen actividad similar y toxicidad, por lo cual se discuten juntas, sin embargo no deben administrarse juntas. Pueden causar neutropenia, cefalea, náusea, fatiga. Debe reducirse la dosis en insuficiencia renal. La resistencia está dada por mutación en la posición 184 del gen RT (M184V). La presencia de este gen puede hipersensibilizar al HIV a la inhibición por la zidovudina, es decir, restaurar la sensibilidad a la zidovudina, aún en presencia de TAMs, e inclusive puede prevenir la emergencia de TAMs.^{3, 6, 23}

Abacavir (ABC)

Abacavir inhibe levemente la pol- γ . El efecto adverso más temido es el síndrome de hipersensibilidad fatal, el cual se asocia a la presencia del gen HLA- B5701 y se encuentra en 5 a 8% de la población de raza blanca de los

pacientes infectados por VIH. Actualmente se recomienda el screening de este gen antes de iniciar terapia antirretroviral con este fármaco. La resistencia a abacavir está dada por mutaciones en el gen RT K65R, L74V, Y115F y M184V.^{3, 6, 23}

Tenofovir (TDF)

Es activo también contra hepatitis B. Se debe ajustar su dosis en insuficiencia renal. Tiene baja afinidad por las polimerasas DNA celulares, no interactúa con la CYPs, pero puede reducir las concentraciones de atazanavir; así mismo ritonavir y atazanavir pueden aumentar las concentraciones de TDF si se los usan conjuntamente. Puede ser nefrotóxico, se asocia también a disminución de la densidad ósea. La resistencia a este fármaco esta dada por la presencia de la mutación K65R de la RT.^{3,6, 23}

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI's)

Este grupo de fármacos se unen de manera reversible a la transcriptasa reversa pero, en contraste a los NRTIs, se unen en un bolsillo diferente al sitio activo. Todos ellos tienen vida media prolongada y son específicos para HIV-1, no tienen ninguna actividad contra HIV-2. Una sola mutación en la RT le confiere resistencia contra todos los fármacos de este grupo, por lo cual su umbral de resistencia es muy bajo. Debido a esto, generalmente se los utiliza al inicio del tratamiento, cuando la probabilidad del resistencia del HIV es muy baja, y en combinación con otros antivirales.^{3, 6, 23}

Nevirapina

Este fármaco induce su propio metabolismo mediante la CYP3A4, por lo cual se necesita aumentar la dosis al doble tras 2 semanas de su uso. No se necesita ajustar la dosis en insuficiencia renal, pero sí se desaconseja su uso en disfunción hepática. Es sustrato de múltiples enzimas del grupo CYP, por lo cual múltiples interacciones medicamentosas son posibles. No debe administrarse junto con rifampicina, rifabutina, claritromicina porque ellos

disminuyen la concentración de nevirapina. Por otro lado, la nevirapina disminuye la concentración sérica de varios anticonceptivos orales y de inhibidores de proteasa. La resistencia está dada por las siguientes mutaciones en la RT: K103N, V106A/M, Y181C, Y188L, G190A/S. La presencia de cualquiera de estos genes en el genotipo de VIH indica que no se debe usar este fármaco.^{3, 6, 23}

Efavirenz

Las comidas altas en grasas aumentan su biodisponibilidad y toxicidad, por lo cual debe ser ingerida en horarios lejanos a la alimentación. Se debe ajustar la dosis de efavirenz cuando se utiliza voriconazol. Tiene muchas interacciones con antifúngicos, sobretodo rifampicina. Se ha visto resultados virológicos comparables a los observados con el uso de atazanavir, elvitegravir, raltegravir. Puede causar nefrotoxicidad, aunque con menor frecuencia que la nevirapina. Hasta 50% de los pacientes que reciben esta droga presentan efectos adversos de sistema nervioso central (SNC), tales como: sueños vívidos, insomnia, mareo, disminución de la concentración. Las alucinaciones, ideas suicidas, depresión, psicosis son menos frecuentes. Este tipo de efectos adversos disminuyen tras varias semanas de uso y al ingerir la medicación por la mañana. También se ha observado teratogenicidad, por lo cual debe evitarse en embarazadas y en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos. La resistencia a efavirenz está dada más comúnmente por la presencia de sustitución del gen K103N de la RT, aunque todas las mutaciones en posiciones 100, 106, 181, 188, 190 y 225 tienen actividad contra efavirenz. La prueba de genotipificación comercial no muestra de manera fiable la resistencia a este fármaco hasta en un 20% de los casos.^{3, 6, 23}

Delavirdina

Se la debe ingerir 3 veces al día, por lo cual otros se prefieren otros fármacos en lugar de ella.^{3, 23}

Etravirina

Retiene cierta actividad aún en presencia de mutaciones de resistencia de NNRTI's; se asocia a 17 mutaciones en la transcriptasa reversa. Las mutaciones más importantes son Y181 y G190A. Los efectos adversos más comunes son rash y náusea. El rash generalmente aparece tras dos semanas del uso del medicamento y desaparece a los 10 días.^{3, 6, 23}

Rilpivirina

No se la debe utilizar junto con inhibidores de bomba de protones ni con antagonistas de receptores H2. La mutación de resistencia más común es E138K, la cual le confiere resistencia a todos los NNRTI's, incluido etravirina. Otras mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina son: K10E, Y181C, V189I. Los efectos adversos más comunes son: trastornos depresivos, cefalea, insomnio y rash.^{3, 23}

Inhibidores de proteasa (PI)

En presencia de este grupo de fármacos aún se forman partículas virales, pero estas son no infecciosas. Esta clase de medicamentos son metabolizados en la citocromo P-450 hepática, isoenzima CYP3A4. Ritonavir es un potente inhibidor del metabolismo de la CYP3A4, por lo cual se lo utiliza a dosis subterapéuticas para aumentar los niveles séricos de los otros PI. La inhibición de esta vía metabólica puede sin embargo causar muchas interacciones medicamentosas, por ejemplo con: antiarrítmicos, antifímicos, inmunosupresores, otros antirretrovirales, estatinas, anticonceptivos orales. Se asocian a dislipidemias tras semanas o meses de su inicio, así como a insulinoresistencia. Tienen una alta barrera genética para su resistencia, siendo necesario múltiples mutaciones para perder su actividad antiviral. Los patrones genotípicos de resistencia pueden ser complejos y difíciles de interpretar, por lo que muchas veces ameritan pruebas de resistencia fenotípica.^{3, 6, 23}

Ritonavir

Sus efectos adversos más comunes son los gastrointestinales: diarrea, náuseas. Hoy en día sólo se lo usa a menores dosis para inhibir CYP3A4 y mejorar la biodisponibilidad de otros PI. Mejora la eficacia y disminuye la frecuencia de resistencia a los PI, aunque bajo el costo de mayores interacciones medicamentosas.^{3, 6, 23}

Saquinavir

Su disponibilidad aumenta con comidas altamente calóricas, debe ingerirse máximo tras 2 horas de los alimentos. Se contraindica su uso junto a rifampicina por hepatotoxicidad. Los efectos adversos más comunes con náusea, vómito, diarrea, disconfort abdominal. También puede prolongar el intervalo QT y PR y causar arritmias severas.^{3, 6, 23}

Indinavir

Se lo usa muy poco debido al gran tamaño de las píldoras y la predisposición a causar nefrolitiasis.³

Nelfinavir

No se la recomienda de manera inicial debido a resultados virológicos inferiores a otros PI. La resistencia está dada principalmente por mutaciones D30N y L90M.³

Fosamprenavir

Es la prodroga fosforilada de fosamprenavir. Tiene muchas interacciones medicamentosas. Contiene una fracción de sulfonamida, lo cual le confiere mayores efectos adversos dermatológicos comparado con otros PI. Las mutaciones de resistencia más comunes son I50V y I84V.³

Lopinavir / ritonavir

Lopinavir está disponible sólo como co-formulación con ritonavir. La tableta puede ser ingerida sin relación con los alimentos, pero el jarabe sí debe ser ingerido con las comidas. Se lo puede administrar una o dos veces al día (en embarazadas exclusivamente dos veces al día). Los principales efectos adversos son gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea. Su resistencia está principalmente asociada a los siguientes genes: V82A, V32I e I47A. Requiere mínimo 6 mutaciones para perder su efectividad, lo cual es improbable que ocurra. Generalmente se logra supresión virológica durante 7 años al utilizar conjuntamente Lopinavir/r + 2 NRTIs. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.^{3, 6, 23}

Atazanavir

Debe ser ingerido con alimentos. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, sin embargo se recomienda no utilizarlo en pacientes en diálisis. No debe ser administrado junto con inhibidores de bomba de protones, antagonistas de H2 ni nevirapina. Los principales efectos adversos son: náusea, ictericia, rash, colelitiasis, nefrolitiasis. Atazanavir produce menos dislipidemia que el resto de PI, y por lo tanto menor riesgo de eventos cardiovasculares. La resistencia está principalmente dada por el gen I50L, I84V y mutaciones menores en posiciones: 10, 16, 20, 24, 32, 33, 34, 36, 46, 48, 53, 54, 60, 62, 64, 71, 73, 82, 85, 90, 93. La presencia de 3 o más de estas mutaciones predicen falla virológica.^{3, 6, 23}

Tipranavir

Se lo utiliza cuando se presenta resistencia al resto de Pis. No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. No puede ser administrado junto con lopinavir, saquinavir, fosamprenavir, antiarrítmicos debido a la inhibición de CYP3A4. Debe ser ingerido con comidas ricas en lípidos. El efecto adverso más común es diarrea y náusea, en parte debido al requerimiento de mayor dosis de ritonavir. Contiene una fracción de sulfonamida.^{3, 6, 23}

Darunavir

Tiene actividad contra algunos virus resistentes a otros PIs. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. No se recomienda su uso junto con lopinavir/r, saquinavir, lovastatina, simvastatina. Contiene una fracción de sulfonamida, por lo que no se recomienda en pacientes alérgicos a ella. Sus efectos adversos más comunes son náusea, diarrea, cefalea, nasofaringitis; hepatitis aguda sólo en 0.5% de los casos. Se requieren dos o más mutaciones para adquirir resistencia. Las más importantes son las mutaciones I50V, V11I, I54L, G73S, L89V. Antes de utilizar este fármaco se recomienda realización de fenotipo de resistencia.^{3, 6, 23}

Inhibidores de entrada

Gp41 tiene un segmento HR1 y HR2. Enfuvirtide es un péptido que mimetiza al segmento HR2, interfiriendo con la asociación entre HR1 y HR2. Maraviroc en cambio se une al CCR5, cambia su conformación y previene la unión de gp120 con CCR5.^{3, 23}

Enfuvirtida

Se administra vía subcutánea dos veces al día. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal ni hepática. No tiene interacciones medicamentosas de importancia. No tiene efectos teratogénicos. Las reacciones adversas principales son: dolor, eritema, nódulos, quistes, induración, en el sitio de inserción, las cuales se observan en 98% de los pacientes. La resistencia está dada por mutaciones en región HR1 de gp41, principalmente en posiciones 36, 38, 40 y 43.^{3, 23}

Maraviroc

Fue el primer antagonista CCR5 aprobado. No se ha estudiado su uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Es un sustrato de CYP3A, por lo cual amerita reducción de dosis al utilizarlo con inhibidores de CYP3A como PIs, ketoconazol, claritromicina y aumentarla cuando se administra junto con

inductores de esta enzima, como por ejemplo: efavirenz, nevirapina, anticonvulsivantes. Los efectos adversos incluyen fiebre, infecciones de tracto respiratorio superior, rash, síntomas músculo-esqueléticos, dolor abdominal, mareo, aumento de transaminasas y bilirrubinas. La resistencia a este fármaco está dada por mutación en el asa hipervariable V3 del gp120. Sin embargo, la falla a respuesta a este fármaco está mayormente dada por el cambio de receptor utilizado por el virus (CXCR4), más que por mutación V3.^{3, 23}

Inhibidores de integrasa

Bloquean la reacción de transferencia del ciclo de replicación viral, inhibiendo la replicación del HIV-1 y HIV-2.^{1, 2, 3}

Raltegravir

Fue el primero de este grupo aprobado para su uso. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática. No inhibe la citocromo P-450, se metaboliza principalmente por glucoronidación hepática. Se lo debe usar con precaución junto con otros fármacos que inducen glucoronidación como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital. Los efectos adversos principales son: fatiga, rinofaringitis, rash, infección por herpes zóster, elevación de transaminasas, aumento de triglicéridos, mialgias, miopatías. Se considera que tiene una baja barrera genética a la resistencia, puesto que con sólo una mutación E92Q, Q148H o N155H basta para obtener falla virológica.^{3, 23}

Elvitegravir

Su absorción aumenta con las comidas, por lo cual se la debe administrar junto con ellas y una sola vez al día. Cobicistat es un inhibidor de CYP3A que no tiene actividad antiviral y se lo usa para mejorar la exposición a elvitegravir, similar a lo que ocurre con ritonavir para potenciar la actividad de los PIs. No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal. Se lo considera de primera línea en pacientes que no han recibido antivirales previamente de acuerdo las guías de antivirales 2013. Los principales efectos adversos son náusea y

diarrea. Los antiácidos disminuyen los niveles de cobicistat, pero los inhibidores de bomba de protones y antagonistas H2 no lo hacen.^{3, 23}

Dolutegravir

No requiere un impulsador farmacológico como el cobicistat. Se metaboliza por glucoronidación, no inhibe ni induce la P-450. Inhibe la secreción tubular de creatinina, resultando en aumento de concentración de creatinina, sin cambios en la filtración glomerular. La resistencia está dada por mutaciones E92Q, G140S/A, Q148H/R/K. Existen escasos estudios con este fármaco, por lo que su uso debe limitarse a pacientes que no tienen otras opciones de antivirales.^{3,}

23

¿Cuándo empezar terapia antirretroviral?

Esto es algo que se ha ido modificando a través del tiempo, y a medida que se conoce más sobre la patogenia y efectos inmunes del virus, la tendencia es hacia al inicio de terapia antirretroviral cuanto antes, independientemente del estadio clínico. Existe mayor riesgo de evolución a SIDA y muerte tras una disminución progresiva de CD4 desde 650 células/mm³ a 50 células/mm³, sin que exista una línea de demarcación clara entre un recuento y otro, según observaciones en adultos. Los riesgos asociados al uso de terapia antirretroviral (ART por sus siglas en inglés) han disminuido notablemente debido a combinaciones de drogas más potentes, píldoras de menor tamaño que favorecen adherencia al tratamiento, nuevas medicaciones con menor toxicidad; todo lo cual ha cambiado la relación riesgo : beneficio hacia el inicio más temprano de terapia antirretroviral con recuento de CD₄ mayores.^{3, 6, 23}

Se conoce que tras iniciar tratamiento antirretroviral el recuento de TCD₄ aumenta de 50 a 150 cél/mm³ en el primer año y 50 a 100 cél/mm³ en el segundo año. Sólo una pequeña parte de pacientes que inician ART con recuento de CD₄ menor a 200 cel/mm³ logra aumentar sus células por arriba de 500 cel/mm³ después de 4 años de terapia. Sin embargo, estudios en adultos

han demostrado que cuando inician ART con CD4 mayores a 300 células/mm³, existe 97% de probabilidad de mantenerlas por sobre 200 durante 4 años.^{1, 3}

Tanto en adultos como en niños se recomienda el inicio de ART en todos los pacientes infectados independientemente del estadio clínico o recuento de CD₄. Sin embargo, si ésto no se realiza, estas son las recomendaciones de inicio de ART en adultos y adolescentes: SIDA, embarazo, nefropatía relacionada a HIV, niveles de CD₄ inferiores a 200 células/mm³, infecciones oportunistas, HIV RNA > 100.000 copias/ml, CD₄ en descenso > 100 células/mm³/año, co-infección con virus de hepatitis B o C.^{1, 2, 3, 6, 23}

En cuanto a niños, las guías Censida de México publicadas en el año 2014 recomiendan que se inicie terapia antirretroviral a todos los menores de 12 meses de edad, en todas las edades con categoría clínica B o C, de 1 a 3 años con recuento de CD₄ menores a 100/mm³, de 3 a 5 años con recuento menor a 750 cel/mm³, más de 5 años con menos de 350 cél/mm³.⁶

El esquema inicial recomendado incluye a 2 NRTI + 1 IP.^{1, 2, 3, 6, 23}

Epidemiología

El primer caso de sida fue descrito en 1981 en adultos, el primer caso pediátrico se describió 18 meses más tarde, en noviembre de 1982 en EEUU. En México el primer caso en niños fue en 1986.⁵ Actualmente la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una pandemia global. De acuerdo a la Organización mundial de la Salud (OMS) se estima que hasta el 2013 35 millones de personas a nivel mundial viven con VIH, de éstos 3.2 millones (9%) son personas menores de 15 años de edad, de los cuales 190.000 murieron en el último año. 2/3 de los menores de 15 años con vih viven en África subsahariana. En la región de las Américas, excluyendo Estados Unidos (EEUU) y Canadá sólo 51% de los niños reciben terapia antirretroviral de alta eficacia (TARAA o HAART en inglés), ésta tasa es la más baja en el norte de África (7%) y la más alta en Europa y el Norte de Asia (más de 95%).^{3,21}

Actualmente, a nivel mundial, se estima que el 50% de la población que padece de VIH desconoce de su diagnóstico.²²

De acuerdo al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH y sida en México se reportaron desde 1983 al año 2014 174.564 casos de sida y 53.636 casos de vih, en total 228.200. En el año 2013 se reportaron 10.536 casos de VIH y sida; en el 2014 hubieron 9.573. Los estados con la mayor tasa de casos nuevos por 100.000 habitantes en el año 2014 de VIH fueron: Yucatán: 12.5, Quintana Roo: 12.1, Campeche: 11.9, Tabasco: 9.7, Oaxaca: 9.1; y de sida fueron: Campeche: 16.7, Guerrero: 9.9, Quintana Roo: 8.6, Chiapas: 8.4, Yucatán: 8.4.^{6,7}

La mayoría de pacientes que padecen esta enfermedad son varones (sida 82.1%, VIH 77.1%). El número de defunciones por sida en México en el año 2013 fue de 4.971, con una tasa de mortalidad por 100.000 habitantes de 4.2.⁷

En cuanto a la vía de transmisión, se ha observado un cambio a través de los años. En 1983 el 100% fue por vía sexual, hacia 1987 el 78,1% fue por vía sexual, 20% por vía sanguínea (transfusiones), 0.3% por uso de drogas intravenosas y 1.6% por vía perinatal; en el año 2014 97.7% lo adquirió por vía sexual, 0% por vía sanguínea, 1.3% por uso de drogas intravenosas y 1% por vía perinatal.^{6,7} Esto refleja un cambio en las técnicas diagnósticas para detectar el virus y prácticas más seguras de transfusión de hemoderivados, hacia mediados de los años 80 la probabilidad de adquirir este virus por transfusión sanguínea fue inaceptablemente elevada. A pesar de ello, sin duda la vía de transmisión más frecuente siempre ha sido la sexual.

En cuanto a la distribución de casos de sida por edad, en México el grupo más afectado es entre 20 y 39 años de edad (70.7%), sobretodo entre 25 y 29 años (21.2%). Los menores de 19 años representan el 7.4%, siendo de ellos el grupo mayoritario aquel entre 15 y 19 (5.5%).⁷

En el 2001 se publicó un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) en el que se incluyeron 124 pacientes menores de 18 años de edad,

tanto de consulta externa como de hospitalización, en donde se encontró que el promedio de edad al diagnóstico fue de 46 +/- 48.8 meses, 94.3% fueron menores de 13 años, 51% fueron mujeres, el diagnóstico fue realizado en hospitalización en la mayoría de los casos (86.3%).⁵

El 75% de pacientes tenía un nivel bajo de ingresos. En cuanto a la escolaridad materna 40% contaba con algunos años de primaria o la había completado. La vía de transmisión fue perinatal en 77.4% de los casos. En ese estudio sólo en 72 de los 124 pacientes se pudo realizar recuento de CD4, siendo el valor promedio de 454 +/- 565/mm³, de ellos la mayoría (50%) se encontró en estadio C3 al momento del diagnóstico.⁵

El tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas al diagnóstico fue de 1 a 98 meses con mediana de 8 meses. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas a la muerte del paciente tuvo un intervalo de 1 a 111 meses, con una mediana de 11.5 meses. Sólo 58% de pacientes recibieron tratamiento antirretroviral, 70.8% de ellos monoterapia con zidovudina (AZT).⁵

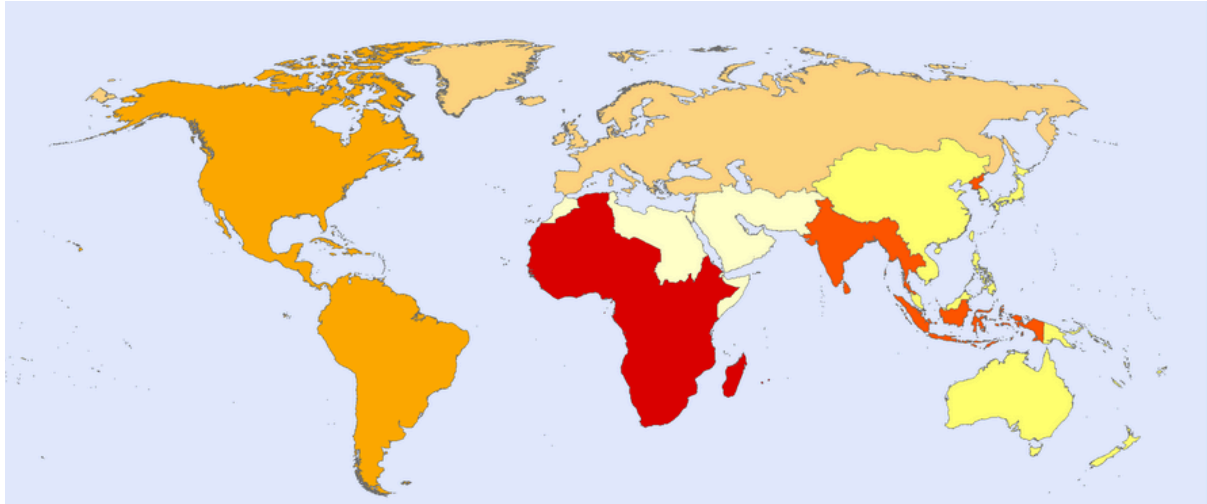
El 58% de los niños habían fallecido al momento de terminar el estudio, 76% murió dentro del hospital, la causa más frecuente fue sepsis en 25.4%, seguida de síndrome de dificultad respiratoria en 13.4% y neumonía en 9.1%.⁵

Por otro lado, en el 2007 se publicó un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría de México por parte del servicio de patología acerca de 34 autopsias del período comprendido entre 1986 a 2004 de pacientes con sida. En ese estudio el 75% de los pacientes fue menor de 2 años, la transmisión vertical ocurrió en 25 de 34 niños, de las madres infectadas 12 adquirieron la infección por transmisión sexual y 11 por transfusión.⁸

El 70% de los pacientes tuvo afectación a SNC (lo más frecuente fue vasculitis/encefalitis, nódulos microgliales e infarto) y depleción linfocítica en 79.4% de los casos. Todos los casos fallecieron por causa de infección sobreagregada, la más frecuente fue neumonía en 84.2%, seguida de enteritis

en 26.3%, meningitis 15.8%. 29/34 casos tuvieron infección por agentes oportunistas, de ellos CMV fue el más frecuente (15/34).⁸

Adultos y niños con VIH, año 2013, OMS



Total 35'000.000 (33'200.000 – 37'200.000)

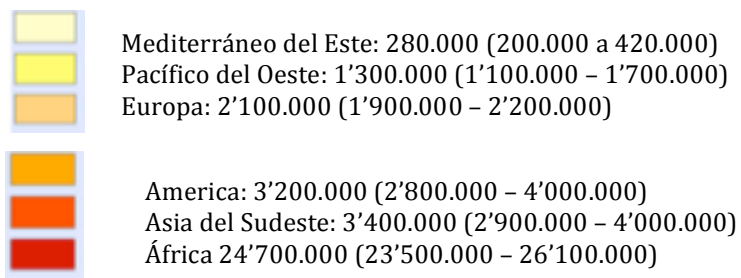


Figura 2.- Extraída de: Global Health Observatory (GHO) data, HIV/AIDS, OMS
2014

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por VIH es una pandemia de gran impacto médico y psicosocial. En cuanto al aspecto médico, es importante por el número de personas infectadas, así como por la gravedad de la infección. Actualmente se estima que 35 millones de personas a nivel mundial padecen de VIH y de ellos, 3.2 millones (9%) son menores de 15 años. Antes de la terapia antirretroviral el tiempo promedio entre la infección y VIH se estimaba de 9.8 años, y entre SIDA y muerte, de 12 meses. La mortalidad por VIH era del 100%. Ésto ha cambiado con la terapia, sin embargo aún la morbilidad es considerable.³

En cuanto al aspecto psicosocial, a nivel mundial ha aumentado notablemente el número de niños huérfanos por esta causa. La OMS estima que para el año 2020 existirán alrededor de 40 millones de niños huérfanos por VIH. Los niños cuyos padres padecen de la enfermedad (o murieron por ella) sufren problemas psicológicos, incluyendo depresión, ansiedad, ira y síntomas de estrés post-traumático. Además, los niños con VIH/SIDA son estigmatizados y marginados por la sociedad, lo cual le añade mayor carga psicológica a la enfermedad. En los Estados Unidos 79% de las familias con VIH experimentan discriminación, marginación.^{33, 35, 36, 37}

El problema actual del conocimiento es que no contamos con datos recientes de los niños que pertenecen a nuestra clínica de VIH. Los datos obtenidos en el año 2001 pudieron haber variado notablemente, puesto que en 1996 se instauró la terapia antirretroviral altamente efectiva (TAARA o HAART en inglés) en el mundo y en 1997 en México, lo cual modificó en gran manera las manifestaciones clínicas y el pronóstico de los pacientes. Además, se desconocen los efectos adversos de la medicación reportados en nuestro niños, los genotipos de resistencia entre ellos, la carga viral al diagnóstico y actual. Conocer todo esto es importante porque nos permite optimizar los recursos económicos con los cuales contamos y nos permite tener bases para realización de estudios experimentales a futuro.

IV. JUSTIFICACIÓN

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que causa una enfermedad de carácter crónico y progresivo, con afectación principalmente en linfocitos T, que se traduce en manifestaciones clínicas de todos los aparatos y sistemas. Como ya se dijo anteriormente, a nivel mundial se estima que 35 millones de personas viven con la enfermedad, siendo 9% de ellos menores de 15 años. 2/3 de los menores de 15 años viven en África Subshariana.

En México en el 2014 se reportaron 9.573 casos de VIH/sida, la tasa más alta de casos nuevos de VIH por 100.000 habitantes la tiene Yucatán (12.5), y la tasa más alta de sida la tiene Campeche (16.7).

Actualmente no conocemos las características clínico epidemiológicas de los pacientes de nuestra clínica, puesto que el único estudio realizado al respecto se dio a cabo hace más de 10 años. No tenemos datos de cuáles fueron las manifestaciones iniciales que llevaron al diagnóstico, respuesta al tratamiento, estado clínico actual de nuestros pacientes, efectos adversos de la medicación recibida. Conocer esto nos permitirá mejorar nuestro nivel de sospecha diagnóstica a futuro, con el fin de optimizar recursos económicos, realizar un diagnóstico más temprano y oportuno, utilizar tratamientos más eficaces y menos inocuos, promover estilos de vida saludables, que son muy necesarios para contrarrestar muchos de los efectos adversos de los antivirales.

Esto beneficiará no sólo a los pacientes, al disminuir el tiempo de estancia hospitalaria, disminuir la morbilidad, mejorar la calidad de vida, prolongarla en muchos casos; sino que también beneficiará al hospital, al disminuir costos de estancia hospitalaria y redistribuir de mejor manera los recursos económicos con los cuales contamos. No podemos trabajar solamente con estadísticas a nivel mundial, necesitamos conocer nuestra epidemiología local con el fin de realizar intervenciones diagnósticas y terapéuticas más eficaces. Además, a futuro, este estudio formará las bases sobre las cuales realizar estudios de investigación de mayor impacto.

V. PREGUNTAS

¿Cuáles son las características clínico- epidemiológicas más frecuentes de los pacientes con VIH en el Instituto Nacional de Pediatría de México desde 1997 hasta el año 2015?

VI. HIPÓTESIS

- Las características clínico – epidemiológicas más frecuentes de los pacientes con VIH en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) en el período de 1997 al año 2015 serán:
 - Transmisión vertical en 98% de los casos
 - Edad promedio al diagnóstico: 46 meses
 - Manifestación clínica más frecuente al diagnóstico: neumonía bacteriana

VII. OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir las características clínico-epidemiológicas más frecuentes de los pacientes que pertenecen a la clínica de VIH del Instituto Nacional de Pediatría desde el inicio de uso de terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART) en 1997 hasta el año 2015

Objetivos específicos

- Describir los factores para adquirir infección vertical y horizontal
- Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes de la clínica de VIH del INP
- Describir mortalidad de pacientes de la clínica en el período de 1997 al año 2015
- Caracterizar efectos adversos de terapia antirretroviral en los pacientes de la clínica de VIH del INP

- Describir el lugar de procedencia de los pacientes de la clínica de VIH

VIII. DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, transversal, retrolectivo, descriptivo

IX. POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con VIH atendidos en un hospital pediátrico de tercer nivel en México.

POBLACIÓN ELEGIBLE:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de VIH atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de México D.F. desde enero 1997 hasta la julio 2015

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes menores de 18 años
- Con diagnóstico de VIH realizado por ELISA y Western Blot o ELISA y PCR
- Cuyos expedientes contengan: vía de transmisión, edad al diagnóstico, manifestación clínica al diagnóstico

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes que no tuvieron seguimiento en la clínica porque fueron referidos a otra institución

Recursos materiales

- Expediente clínico
- Hoja de defunción
- Hoja de recolección de datos

Recursos humanos

- Residente:
 - o Realización de protocolo de investigación
 - o Recolección de información en hoja de recolección de datos
 - o Ingreso de datos en sistema estadístico SPSS
 - o Análisis de datos
- Tutor:
 - o Corrección de protocolo de investigación
 - o Asesoría sobre la información científica recolectada en marco teórico de protocolo de investigación
- Asesor metodológico:
 - o Corrección de protocolo de investigación
 - o Asesoría sobre metodología de investigación de protocolo científico

X. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos, a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina (conocidas como sexos)	Cualitativa nominal dicotómica	Genitales externos	Hombre/ mujer
Edad	Tiempo transcurrido a	Cuantitativa	Calendario	Años,

	partir del nacimiento de un individuo	continua		meses
Vía de nacimiento	Manera de culminación de embarazo humano	Cualitativo nominal dicotómico	Certificado de nacimiento	Vaginal/ce sárea
Número de parejas sexuales	Recuento de personas con las cuales se tuvo relaciones sexuales	Cuantitativo discreto	Anamnesis dirigida, plasmada en expediente clínico	Número de parejas
Uso de métodos anticonceptivos	Aquel que impide o reduce significativamente la posibilidad de una fecundación en mujeres fértiles que mantienen relaciones sexuales de carácter heterosexual que incluyen coito vaginal	Cualitativo nominal dicotómico	Anamnesis dirigida, plasmada en expediente clínico	Sí/No
Carga viral al diagnóstico	Carga viral es la cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales, como por ejemplo ARN viral por mililitros de sangre	Cuantitativo discreto	AmpliPrep / COBAS Taqman, HIV-1 Test, versión 2.0 de Cobas. PCR- RT	Número de copias del virus /mm ³
CD ₄ al diagnóstico	Glucoproteína que se expresa en la	Cuantitativo discreto	Citometría de flujo	Número de células

co	superficie de algunas células T			/mm ³
Estadio clínico al diagnóstico	Etapa clínica de la enfermedad en la cual se encuentra el paciente en el momento en el cual el diagnóstico es confirmado	Cualitativo nominal politómico	Tabla de CDC 2014	N-A-B-C-D 1-2-3 y combinaciones
Infecciones oportunistas	Enfermedad causada por patógeno que habitualmente no infecta a personas con sistema inmune sano	Cualitativo nominal politómico	Diagnóstico clínico y/o microbiológico	a) virales b) bacterianas c) fúngicas d) parasitarias
Terapia antirretroviral recibida	Drogas antivirales que tienen como objetivo disminuir la cantidad de virus VIH en la sangre (carga viral)	Cualitativa nominal politómica	Receta médica	1. NRTI 2. NNRTI 3. PI 4. EI 5. Inhibidores integrasa
Efectos adversos de terapia antirretroviral	Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el	Cualitativo politómico nominal	Anamnesis, expediente clínico	a) Gastrointestinales b) Neurológicos c) Dislipidemia d) Hematológico

	diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas			s e) Dermatológico s f) Otros
--	---	--	--	--

XI. MÉTODOS

- 1.- Se generará la lista de pacientes obtenida en la clínica de VIH del servicio de Infectología pediátrica, obteniendo nombre completo y número de expediente, lo cual se anotará en una lista de Excel, la cual será impresa
- 2.- Se buscarán aquellos expedientes en secretaría de clínica de VIH y posteriormente en archivos
- 3.- En el expediente se obtendrán los siguientes datos: edad, sexo, vía de adquisición de la enfermedad, uso de drogas intravenosas, actividad sexual, número de parejas sexuales, carga viral a diagnóstico y actual, número de CD4, tratamiento recibido, apego al tratamiento, efectos adversos
- 4.- Esos datos se vaciarán en hoja de recolección de datos
- 5.- Los datos obtenidos serán ingresados al sistema estadístico SPSS

XII. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ajusta a las normas éticas según la declaración de Helsinki, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, en Finlandia, junio 1964 y enmendadas por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, en octubre 2013, de acuerdo con los lineamientos de las normas de buenas prácticas clínicas.

- El estudio se lleva a cabo según los principios éticos de la declaración de Helsinki y también concuerdan con las guías de buena práctica clínica
- Existen beneficios al realizar el estudio y no implica ningún riesgo para los pacientes
- Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio prevalecen sobre los intereses de la sociedad y de la ciencia
- La información disponible antes del estudio es adecuada para apoyar la propuesta de investigación
- El estudio clínico tiene bases científicas razonables y se ha descrito detallada y claramente en un protocolo
- El estudio es aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría
- El cuidado médico de los sujetos del estudio es llevado a cabo por médicos calificados
- Los individuos que participan en el estudio tiene la educación, entrenamiento y experiencia adecuadas para llevarlo a cabo
- La información del estudio será archivada por 5 años y almacenada para la realización de informes
- Se protege la confidencialidad y privacidad de los sujetos que participan en el estudio

XIII. CONFLICTOS DE INTERÉS

No existe ningún conflicto de interés. Los participantes del estudio no reciben ninguna ayuda económica particular por realizarlo.

FINANCIAMIENTO

Durante la realización del estudio los participantes no recibirán ninguna ayuda económica por realizarlo. La revisión de expedientes se llevará a cabo fuera del horario de actividades laborables en el INP.

CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

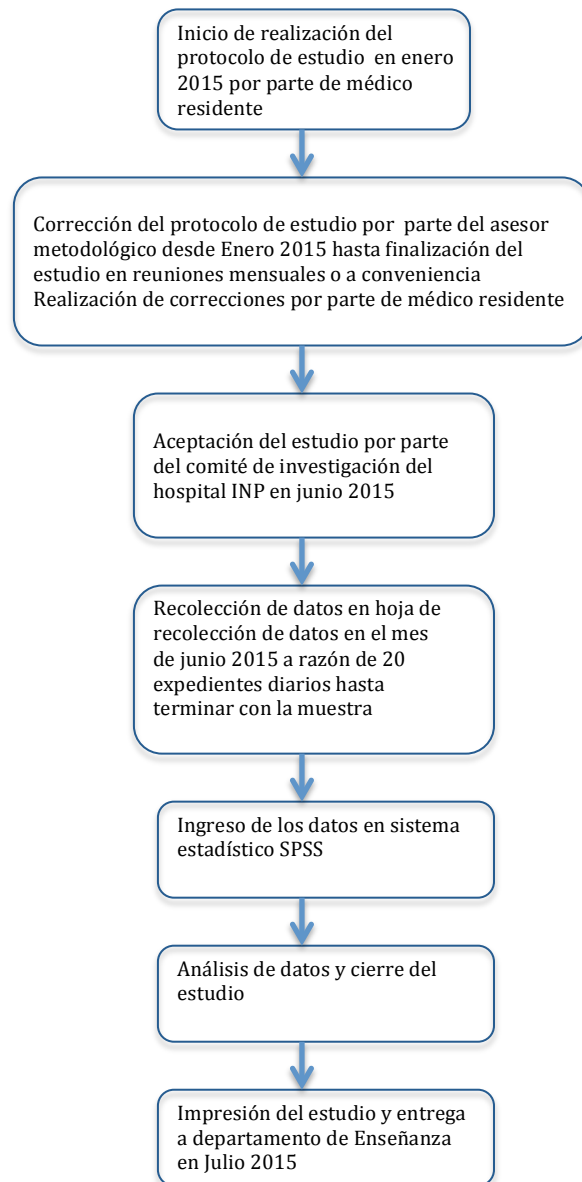
El tamaño de la muestra será a conveniencia.

XIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución (edad, parejas sexuales, carga viral, CD4); mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones (sexo, vía de nacimiento, métodos anticonceptivos, terapia antirretroviral, efectos adversos de la medicación, infecciones oportunistas).

Se expresarán los resultados de acuerdo a cada estrado del estadio clínico de la enfermedad mediante gráficos de caja y bigotes para las variables cuantitativas, mientras que para las cualitativas se informarán mediante barras.

CRONOGRAMA



XV. RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO :

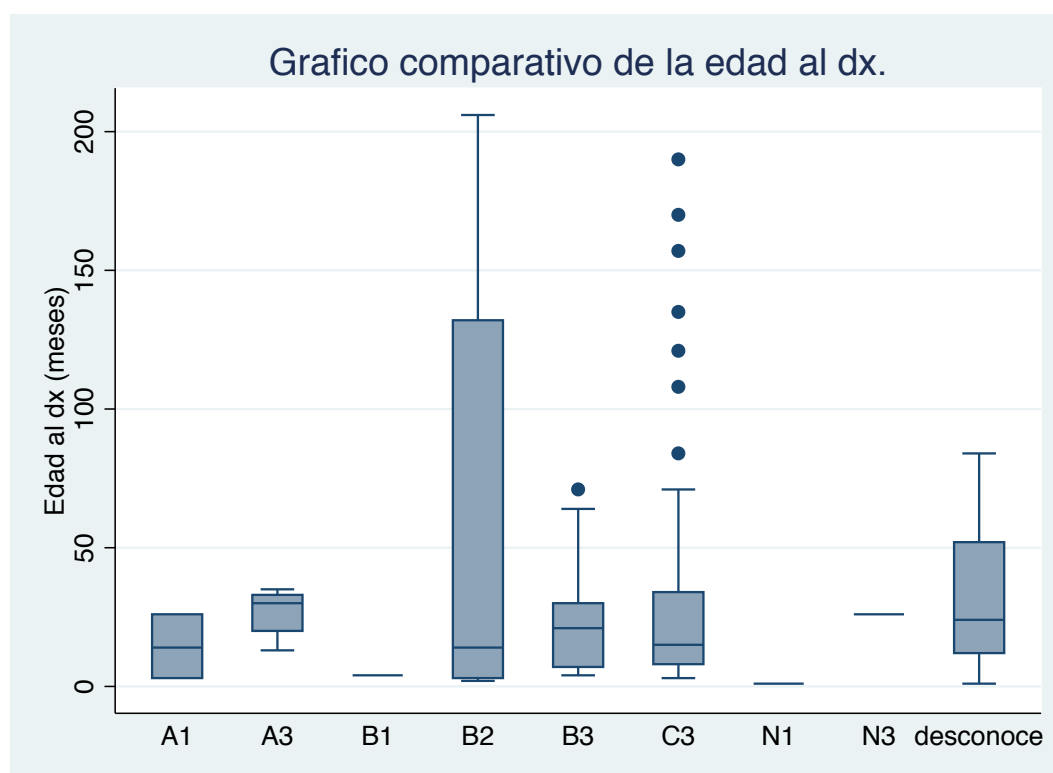
Análisis de la población por estadio clínico

Variable	A1 n=3 m (DE)	A3 n=6 m (DE)	B1 n=1 m (DE)	B2 n=7 m (DE)	B3 n=13 m (DE)	C3 n=47 m (DE)	N1 n=1 m (DE)	N3 n=1 m (DE)	P
Edad al dx (meses)	14 (11,5)	30 (8,7)	4 (-)	14 (80,9)	21 (21,9)	15 (47,9)	1 (-)	26 (-)	0,47
(años)	1.1 (0.9)	2.5 (0.7)	-	1.16 (6.7)	1.7 (1.8)	1.2 (3.9)	-	2.1 (-)	
Edad actual (meses)	64 (12,1)	78 (67,6)	54 (-)	71 (85,2)	119 (47,5)	128 (65,7)	4 (-)	74 (-)	0,09
(años)	5,3 (1)	6,3 (5,6)	4,5 (-)	5,9 (7,1)	9,9 (3,9)	10,6 (5,4)	-	6,1 (-)	

Estadístico de prueba = Kruskal Wallis

* p = 0.05

m = mediana DE = desviación estándar



Análisis de la población

Variable	A1 n=3 n (%)	A3 n=6 n (%)	B1 n=1 n (%)	B2 n=7 n (%)	B3 n=13 n (%)	C3 n=47 n (%)	N1 n=1 n (%)	N3 n=1 n (%)	P
Sexo									
Hombres	2 (0,66)	2 (0,33)	0 (-)	3 (0,42)	7 (0,53)	28 (0,59)	1 (1,0)	0 (-)	0,69
Mujeres	1 (0,33)	4 (0,66)	1 (1,0)	4 (0,58)	6 (0,47)	19 (0,41)	0 (-)	1 (1,0)	
Vía de nacimiento									
Parto	3 (1,0)	6 (1,0)	1 (1,0)	5 (0,71)	8 (0,61)	32 (0,68)	0 (-)	0 (-)	0,22
Cesárea	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0,29)	5 (0,39)	13 (0,32)	1 (1,0)	1 (1,0)	
Parejas sexuales									
antecedentes	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0,14)	0 (-)	1 (0,02)	0 (-)	0 (-)	0,44
Anticonceptivos									
antecedentes	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0,04)	0 (-)	0 (-)	1,00

Lugar de origen									
D.F.	1 (0,33)	1 (0,16)	1 (1,0)	6 (0,85)	4 (0,30)	20 (0,42)	1 (1,0)	1 (1,0)	0,069
Edo. México	1 (0,33)	3 (0,5)	0 (-)	0 (-)	7 (0,53)	17 (0,36)	0 (-)	0 (-)	0,31
Veracruz	1 (0,33)	1 (0,16)	0 (-)	1 (0,14)	1 (0,07)	3 (0,06)	0 (-)	0 (-)	0,46
Guerrero	0 (-)	1 (0,16)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (0,08)	0 (-)	0 (-)	-
Otro	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0,07)	3 (0,06)	0 (-)	0 (-)	-

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

* p = 0.05

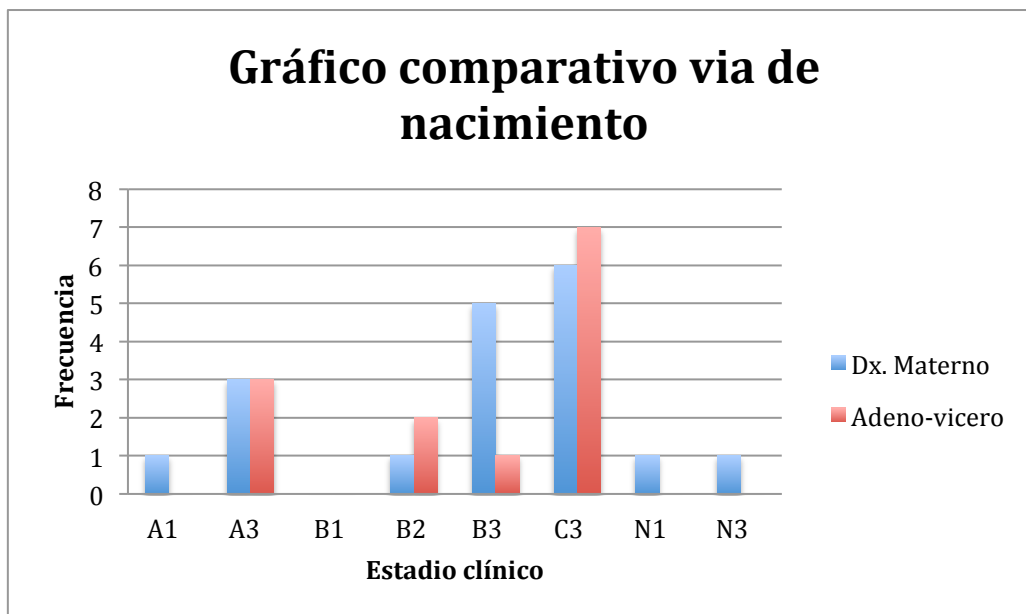
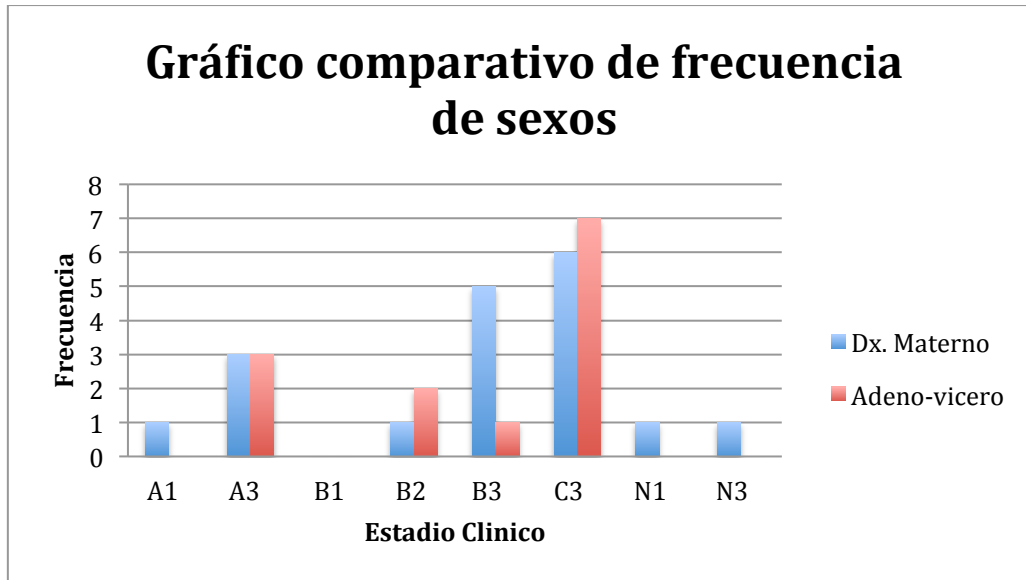
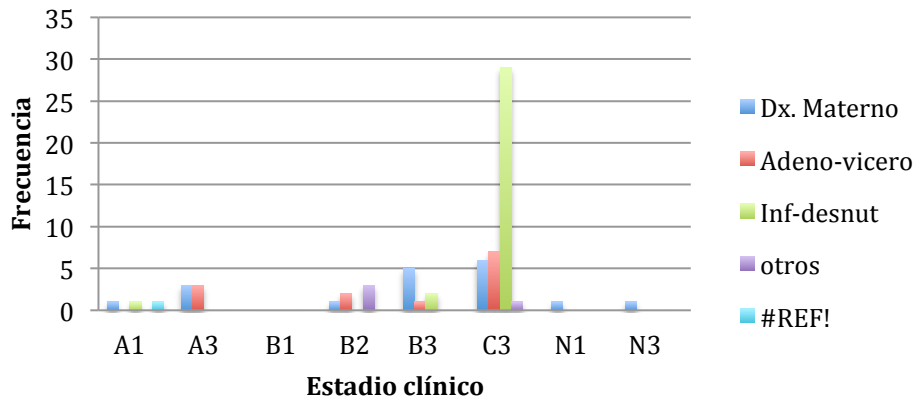


Gráfico comparativo lugar de origen

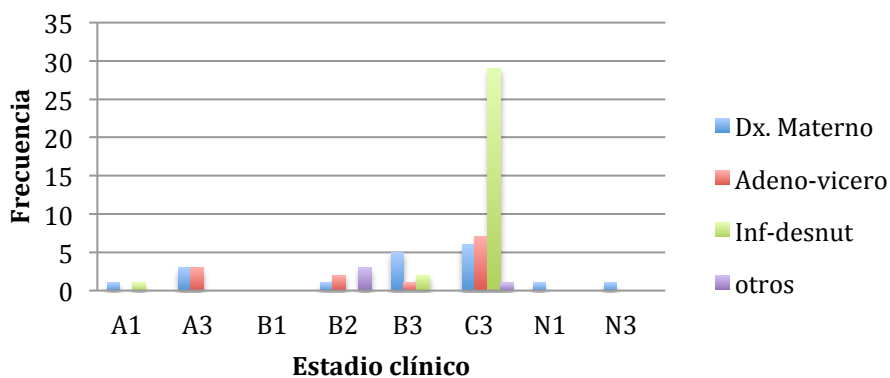


Variable	A1 n=3 n (%)	A3 n=6 n (%)	B1 n=1 n (%)	B2 n=7 n (%)	B3 n=13 n (%)	C3 n=47 n (%)	N1 n=1 n (%)	N3 n=1 n (%)	P
Manifestaciones clínicas para sospecha de VIH									
Dx. Materno	1 (0,33)	3 (0,5)	0 (-)	1 (0,14)	5 (0,38)	6 (0,12)	1 (1,0)	1 (1,0)	0,019*
Inf. Resp.	0 (-)	0 (-)	1 (1,0)	1 (0,14)	3 (0,23)	3 (0,06)	0 (-)	0 (-)	0,15
Inf. Digest.	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0,15)	4 (0,08)	0 (-)	0 (-)	0,87
Inf. Resp-Dig	1 (0,33)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (0,06)	0 (-)	0 (-)	0,42
Adeno-vicero	0 (-)	3 (0,5)	0 (-)	2 (0,28)	1 (0,07)	1 (0,02)	0 (-)	0 (-)	0,011*
Inf-desnut.	1 (0,33)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0,15)	29 (0,61)	0 (-)	0 (-)	0,00*
otros	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (0,42)	0 (-)	1 (0,02)	0 (-)	0 (-)	0,034*

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

* p = 0.05

Gráfico comparativo de sospecha de VIH

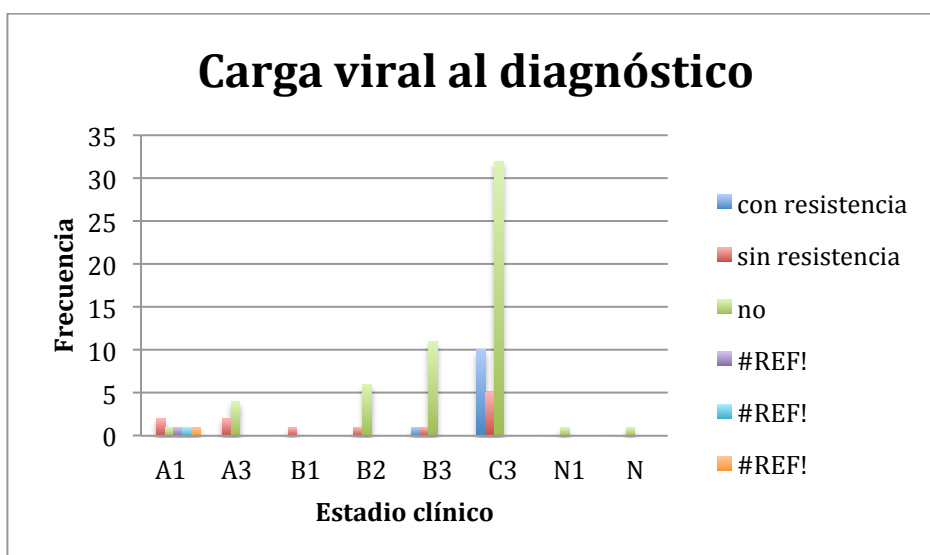


Análisis de laboratorios

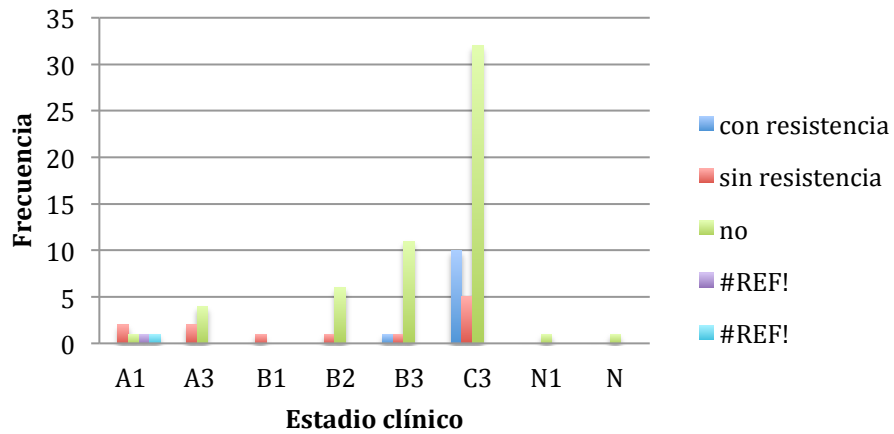
Variable	A1 n=3 n (%)	A3 n=6 n (%)	B1 n=1 n (%)	B2 n=7 n (%)	B3 n=13 n (%)	C3 n=47 n (%)	N1 n=1 n (%)	N3 n=1 n (%)	P
Carga viral al diagnóstico									
< 50	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.07)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0.45
< 1,000	2 (0.66)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.04)	0 (-)	0 (-)	0.058*
1,001 a 10,000	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.14)	0 (-)	1 (0.02)	0 (-)	0 (-)	0.45
10,001 a 50,000	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.07)	2 (0.04)	0 (-)	0 (-)	0.79
50,001 a 100,000	0 (-)	1 (0.16)	0 (-)	2 (0.28)	0 (-)	3 (0.06)	0 (-)	0 (-)	0.31
> 100,000	1 (0.33)	5 (0.83)	1 (1.0)	4 (0.57)	10 (0.77)	25 (0.57)	1 (1.0)	1 (1.0)	0.47
Carga viral actual									
< 50	1 (0.33)	5 (0.83)	0 (-)	5 (0.71)	9 (0.69)	32 (0.68)	1 (1.0)	1 (1.0)	0.69
< 1,000	1 (0.33)	1 (0.16)	0 (-)	1 (0.14)	2 (0.15)	10 (0.21)	0 (-)	0 (-)	0.97
1,001 a 10,000	0 (-)	0 (-)	1 (1.0)	0 (-)	1 (0.07)	2 (0.04)	0 (-)	0 (-)	0.19
10,001 a 50,000	1 (0.33)	0 (-)	0 (-)	1 (0.14)	1 (0.07)	1 (0.02)	0 (-)	0 (-)	0.45
50,001 a 100,000	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.01)	0 (-)	0 (-)	0.45
Cuenta de CD4 al diagnóstico									
< 200	0 (-)	1 (0.16)	0 (-)	0 (-)	5 (0.38)	17 (0.36)	0 (-)	0 (-)	0.42
201 a 499	0 (-)	5 (0.83)	0 (-)	2 (0.28)	7 (0.54)	13 (0.27)	0 (-)	0 (-)	0.05*
500 a 749	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.14)	1 (0.07)	3 (0.06)	0 (-)	1 (1.0)	0.24
750 a 999	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (0.42)	0 (-)	2 (0.04)	0 (-)	0 (-)	0.06
1,000 a 1,499	1 (0.33)	0 (-)	0 (-)	1 (0.14)	0 (-)	2 (0.04)	0 (-)	0 (-)	0.29
> 1,500	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	9 (0.19)	0 (-)	0 (-)	0.53
Cuenta CD4 actual									
< 200	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.02)	0 (-)	0 (-)	0.45
201 a 499	0 (-)	1 (0.16)	0 (-)	0 (-)	4 (0.30)	4 (0.08)	0 (-)	0 (-)	0.50
500 a 749	1 (0.33)	1 (0.16)	0 (-)	2 (0.28)	3 (0.23)	13 (0.27)	0 (-)	0 (-)	0.99
750 a 999	1 (0.33)	1 (0.16)	0 (-)	2 (0.28)	2 (0.15)	11 (0.23)	0 (-)	1 (1.0)	0.70
1,000 a 1,499	1 (0.33)	1 (0.16)	0 (-)	3 (0.42)	3 (0.23)	10 (0.21)	0 (-)	0 (-)	0.86
> 1,500	0 (-)	2 (0.32)	1 (1.0)	0 (-)	1 (0.07)	7 (0.14)	1 (1.0)	0 (-)	0.07*

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

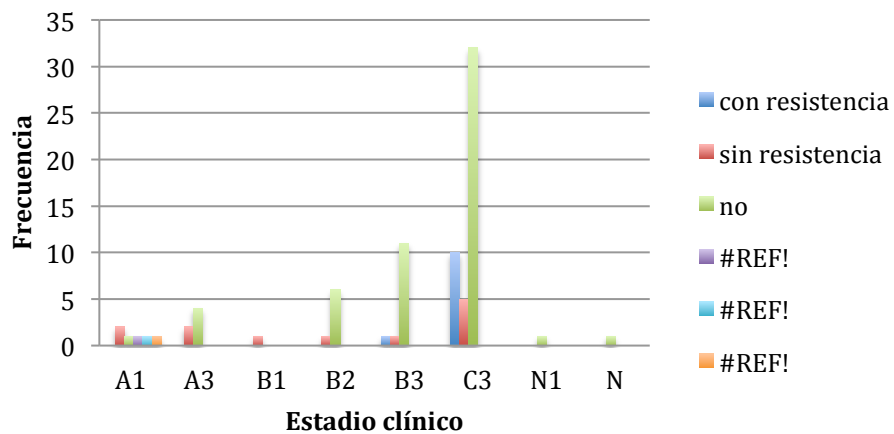
* p = 0.05

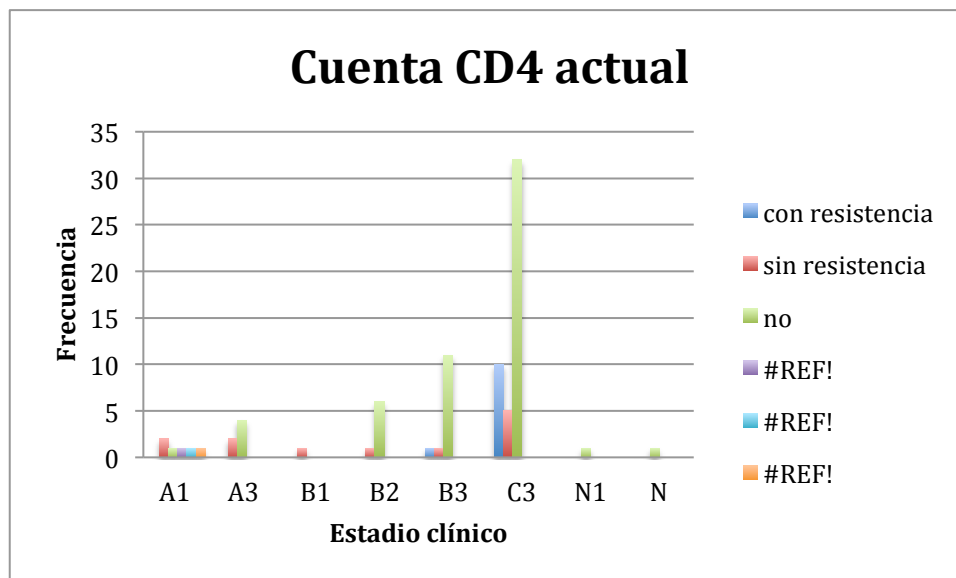


Carga viral actual



Cuenta CD4 al diagnóstico





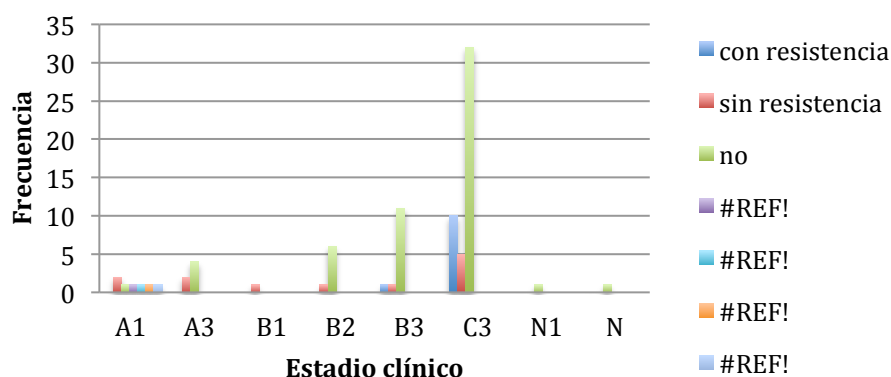
Sintomatología actual

Variable	A1 n=3 n (%)	A3 n=6 n (%)	B1 n=1 n (%)	B2 n=7 n (%)	B3 n=13 n (%)	C3 n=47 n (%)	N1 n=1 n (%)	N3 n=1 n (%)	P
Síntomas actuales									
Leves	2 (0.66)	2 (0.32)	0 (-)	2 (0.28)	7 (0.54)	18 (0.38)	0 (-)	0 (-)	0.86
Moderados	0 (-)	1 (0.16)	0 (-)	1 (0.14)	1 (0.07)	3 (0.06)	0 (-)	0 (-)	0.65
Severos	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-
Retraso psico.	0 (-)	1 (0.16)	0 (-)	2 (0.28)	2 (0.15)	8 (0.17)	0 (-)	0 (-)	0.96
Otros	0 (-)	0(-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.07)	5 (0.10)	0 (-)	0 (-)	0.45
Asintomático	1 (0.33)	2 (0.32)	1 (1.0)	2 (0.28)	2 (0.15)	13 (0.27)	1 (1.0)	1 (1.0)	0.25
Tratamiento actual									
INH nuc-no nuc	0 (-)	1 (0.16)	0 (-)	1 (0.14)	1 (0.07)	2 (0.04)	0 (-)	0 (-)	0.49
INH nuc-prot	3 (1.0)	5 (0.83)	1 (1.0)	6 (0.85)	11 (0.84)	44 (0.93)	1 (1.0)	1 (.0)	0.61
INH nuc-no nuc-prot	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.02)	0 (-)	0 (-)	0.45
Efectos adversos									
Dislipidemia	2 (0.66)	2 (0.32)	1 (1.0)	1 (0.14)	10 (0.77)	15 (0.32)	0 (-)	0 (-)	0.016*
Hematológicos	1 (0.33)	0 (-)	0 (-)	1 (0.14)	0 (-)	3 (0.06)	0 (-)	0 (-)	0.39
Hepáticos	0 (-)	2 (0.32)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (0.08)	0 (-)	0 (-)	0.36
Dis-Hematol	0 (-)	1 (0.16)	0 (-)	1 (0.14)	2 (0.15)	15 (0.32)	0 (-)	0 (-)	0.86
Dis-Hepáticas	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.07)	5 (0.10)	0 (-)	0 (-)	1.00
Otros	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.02)	0 (-)	0 (-)	0.002*
Ninguno	0 (-)	1 (0.16)	0 (-)	4 (0.57)	0 (-)	4 (0.08)	1 (1.0)	1 (1.0)	0.002*

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

* p = 0.05

Grafico comparativo de efectos adversos

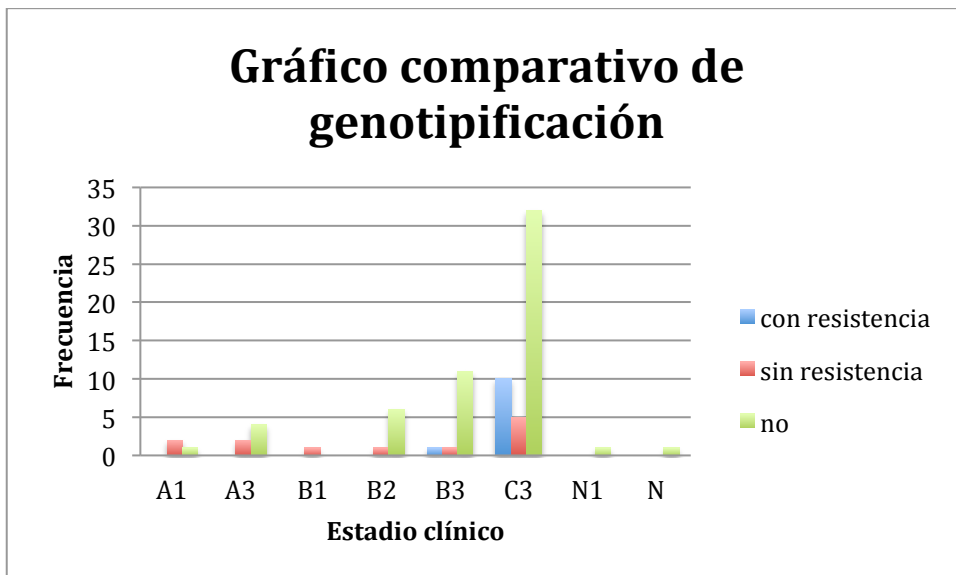
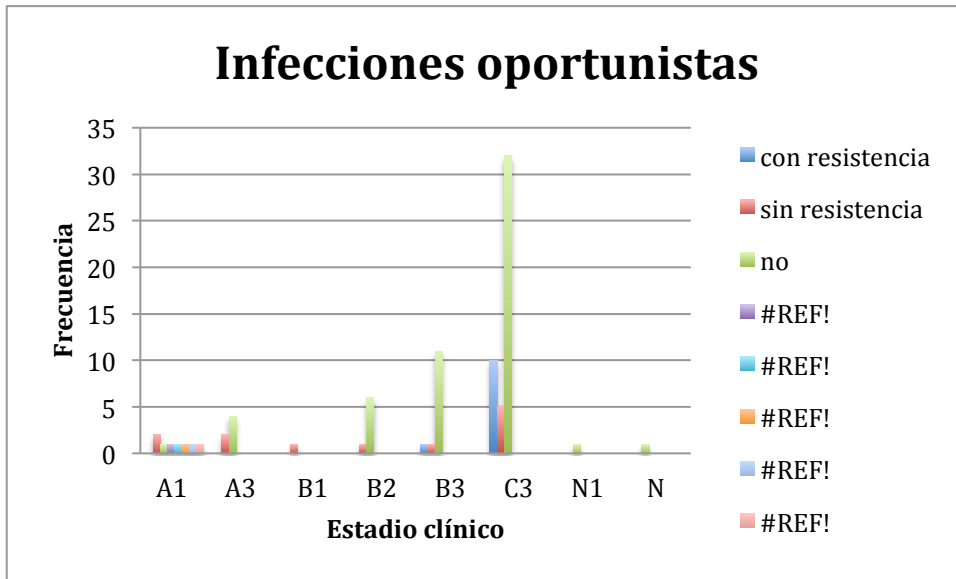


Situación actual

Variable	A1 n=3 n (%)	A3 n=6 n (%)	B1 n=1 n (%)	B2 n=7 n (%)	B3 n=13 n (%)	C3 n=47 n (%)	N1 n=1 n (%)	N3 n=1 n (%)	P
Infecciones oportunistas									
Pneumocystis jirovecii	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (0.30)	5 (0.10)	0 (-)	0 (-)	0.48
Tuberculosis	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.04)	0 (-)	0 (-)	0.45
Hongos	0 (-)	0 (-)	1 (1.0)	1 (0.14)	1 (0.07)	4 (0.08)	0 (-)	0 (-)	0.33
Virales	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.14)	0 (-)	4 (0.08)	0 (-)	0 (-)	0.65
Bacterias	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.04)	0 (-)	0 (-)	0.45
Parásitos	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.07)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0.45
Ninguno	3 (1.0)	6 (1.0)	0 (-)	5 (0.71)	7 (0.54)	30 (0.63)	1 (1.0)	1 (1.0)	0.28
Conoce dx	0 (-)	1 (0.16)	0 (-)	2 (0.28)	1 (0.07)	11 (0.23)	0 (-)	0 (-)	0.86
Genotipificación									
con resistencia	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.07)	10 (0.21)	0 (-)	0 (-)	0.69
Sin resistencia	2 (0.66)	2 (0.32)	1 (1.0)	1 (0.14)	1 (0.07)	5 (0.10)	0 (-)	0 (-)	0,04*
no	1 (0.33)	4 (0.66)	0 (-)	6 (0.85)	11 (0.84)	32 (0.68)	1 (1.0)	1 (1.0)	0,38

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

* p = 0.05



El estudio demostró que la edad al diagnóstico fue mínimo de 1 mes, máximo 206 meses, con promedio de 33.7 meses. La edad actual mínima es de 4 meses, máxima de 266, con promedio de 123.12 meses.

El 53.9% (48) de los pacientes fueron del sexo masculino, 46.1% (41) del sexo femenino. El 44.9% (40) de los pacientes proviene del DF, 33.7% (30) del Estado de México, 9% (8) de Veracruz, 6.7% (6) de Guerrero, 5.6% (5) de otros lugares del país.

Nacieron por vía vaginal 67.4% (60) de los pacientes, 28.1% (25) fue por cesárea, 4.1% (4) desconocido.

En cuanto a las prácticas sexuales, en 74.2% (66) de los pacientes ésta variable no aplicó por tratarse de población infantil, en 19.1% (17) de los adolescentes ésto no fue referido, sólo 2.2% (2) manifestaron tener relaciones sexuales.

En cuanto a las manifestaciones clínicas que llevaron a los médicos a sospechar del diagnóstico, 37.1% (33) fue debido a desnutrición e infecciones (éstas de tipo respiratorias y digestivas), infecciones respiratorias únicamente 10.1% (9), únicamente gastrointestinales 6.7% (6), combinadas respiratorias y digestivas sin desnutrición 4.5% (4), exclusivamente por visceromegalias o adenopatías 9% (8) y por diagnóstico materno 25.8% (23). Es decir, del total de pacientes 48.1% (43) fue por infecciones gastrointestinales, principalmente diarrea crónica o intermitente, y 51.7% (46) por infecciones respiratorias, principalmente neumonía.

Al diagnóstico, la mayoría de pacientes tuvieron carga viral mayor a 100.000 copias/ul (56.2%, n=50), en 24.7% (22) de ellos ésto no fue referido, 6.7% (6) de ellos tuvieron entre 50.000 y 99.999 copias/ul. Actualmente, la mayoría de pacientes cuentan con carga viral indetectable (66.3%, n= 59), seguido de recuento inferior a 1000 copias/ml en un 18% (16).

Con respecto al recuento de CD4, al diagnóstico la mayoría de pacientes tuvo un valor entre 201 y 499 células/ul (30.3%, n=27), en 25.8% (23) de ellos este valor se encontró por debajo de 200 células/ul. Por el contrario, actualmente 13.5% (12) tienen entre 201 y 499 cél/ul, y sólo 1.1% (1) menor a 200 cél/ul. La mayoría tiene recuento actual de CD4 entre 500 y 749 células/ul (27%, n=24), seguido de 22.5% (20) de pacientes con recuento entre 750 y 999 células/ul.

En cuanto al estadio clínico, la mayoría se encontró en C3 (o sida) al diagnóstico (52.8%, n=47), seguido muy de lejos por un 14.6% (13) de

pacientes que se encontraron en estadio B3 y un número mucho menor de ellos en estadios inferiores.

En cuanto a los síntomas actuales, la mayoría (40.4%, n=36) tiene síntomas y signos leves (entre los cuales se incluyeron infecciones respiratorias altas, adenopatías, etc), seguido de un 29.2% (26) que se encontraron asintomáticos y 15.7% (14) con retraso psicomotor.

Todos los pacientes reciben terapia antirretroviral actual con 3 fármacos, 89.9% (80) de ellos recibe combinación de inhibidores nucleósidos/ nucleótidos de transcriptasa reversa + inhibidores de proteasa, seguido de 6.7% (6) de pacientes que reciben inhibidores nucleósidos + no nucleósidos de transcriptasa reversa y un número mucho menor que recibe otra combinación. Ninguno recibe inhibidores de entrada ni inhibidores de integrasa.

Con respecto a los efectos adversos 40.4% (36) tuvieron dislipidemia solamente, 22.5% (20) dislipidemia acompañado de alteraciones hematológicas (principalmente anemia), 6.7% (6) tuvieron dislipidemia + alteraciones hepáticas (aumento de transaminasas), únicamente hematológicos 6.7% (6). Es decir, que dislipidemia en total tuvieron 69.6% (62) y alteraciones hematológicas 29.2% (26) de todos los pacientes estudiados.

Con respecto a infecciones oportunistas, esto no fue referido en 66.3% (59) de los expedientes. 11.2% (10) de ellos tuvieron infección por *Pneumocystis jirovecii*, infecciones fúngicas 9% (8) (principalmente *Candida*), 3.4% (3) *Mycobacterium tuberculosis*.

Sobre la revelación del diagnóstico, 75.3% (67) de ellos no lo conoce, a 22.5% (20) de ellos sí le ha sido revelado.

Sobre la genotipificación de resistencias, en 68.5% (61) de los expedientes esto no fue referido, 15.7% (14) de pacientes tuvo genotipo con algún tipo de resistencias y 15.7% (14) tuvo genotipo con ausencia de resistencias.

XVI. DISCUSIÓN

El estudio reveló que hubo un leve predominio del sexo masculino en los pacientes de la clínica (53.9%) con respecto al femenino (46.1%). La vía de adquisición de la infección fue perinatal en 84/89 pacientes (94.3%), 2/89 (2.2%) por vía sexual y 2/89 (2.2%) por transfusión sanguínea, lo cual concuerda con reportes de literatura internacional en la edad pediátrica.

En 62/89 (69.6%) pacientes el niño fue el caso índice que llevó al diagnóstico en su familia, lo cual muestra una falla en el sistema de salud porque no se realizó el diagnóstico de manera prenatal, pese a que la mayoría de madres durante el embarazo tuvieron controles prenatales rutinarios.

La edad promedio al diagnóstico fue de 33.7 meses, es decir muy tardía, si tomamos en cuenta que el 50% de los niños con infección perinatal fallecen a los 2 años sin tratamiento y que el pronóstico es peor si se inicia terapia antiviral tardíamente^{3, 23}, aunque ésta fue menor al estudio realizado en el INP en el 2001 (edad promedio en ese entonces 44 meses).⁵

El síntoma principal que llevó a los médicos a sospechar el diagnóstico fue infecciones a repetición, sobretodo de tipo neumonía y diarrea crónica o intermitente, acompañado de desnutrición en muchos de ellos (33, 37.1%); en 8 pacientes (9%) fue visceromegalias y/o adenopatías el síntoma cardinal, en 6 pacientes (6.7%) fueron otras las manifestaciones iniciales, entre las cuales se destaca un paciente con infección crónica por Epstein Barr virus con cargas virales persistentemente elevadas, otro paciente con absceso perianal, dos pacientes con neumonitis intersticial linfoide. Sin embargo, a varios de los pacientes primero se les realizaron estudios de laboratorio para diagnosticar inmunodeficiencias primarias tipo enfermedad granulomatosa crónica, agamaglobulinemia ligada al X, síndrome de inmunodeficiencia combinada severa, etc, antes que ELISA o PCR contra VIH. Inclusive, cabe recalcar que varios de ellos estuvieron hospitalizados durante múltiples semanas antes de que se les solicite estudios para diagnóstico de VIH, lo que demuestra que tenemos un bajo índice de sospecha diagnóstica contra esta infección, lo cual

a su vez aumenta notablemente el gasto de recursos económicos de manera innecesaria y retrasa más el diagnóstico en el paciente. Todo esto quizás es producto de que el INP es un hospital de referencia nacional para pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDPs), lo cual nos lleva a tener un alto índice de sospecha de IDPs, sin embargo muy bajo para otro tipo de enfermedades quizás más comunes, como el VIH. Además, debemos saber que la infección por VIH puede mimetizar la clínica de cualquiera de las IDPs, por lo cual es imperativo descartar esta infección antes de iniciar el abordaje diagnóstico de IDPs.

Con respecto a la carga viral al diagnóstico, la mayoría tuvo valor mayor a 100.000 copias/ml (50, 56.2%), sin embargo actualmente la mayoría tiene carga viral indetectable (59, 66.3%). Lo mismo ocurre con el recuento de CD4: la mayoría de pacientes tuvo al diagnóstico CD4 entre 201 y 499 células/mm³ (27, 30.3%), seguido del grupo con CD4 menor a 200/mm³ (23, 25.8%); mientras que en la actualidad la mayoría de pacientes tiene recuento de CD4 entre 500- 749/mm³ (24, 27%), seguido del grupo con CD4 entre 750-799/mm³ (20, 22.5%). Todo esto refleja un adecuado apego a tratamiento y éxito terapéutico, con supresión virológica y reconstitución inmunológica en la mayoría de ellos.

La mayoría de pacientes tuvo al diagnóstico estadio clínico C3 / SIDA (47, 52.8%), lo cual evidencia nuevamente una falla en el sistema de salud por haber realizado un diagnóstico tan tardío: ausencia de tamizaje prenatal por parte de los ginecólogos, obstetras, etc., sumado a un bajo índice de sospecha de esta infección entre los pediatras u otros médicos que atienden a los niños, traducido en diagnóstico tardío.

En cuanto a los efectos adversos de la medicación recibida, 69.2% (62) tuvieron dislipidemia, sin embargo, a la mayoría de ellos no se les realizó perfil lipídico completo con HDL, LDL, VLDL, y ninguno de los pacientes tuvieron fármacos para tratar este efecto adverso. Esto indica que debemos hacer mayor énfasis promover mantener un estilo de vida saludable que contrarreste los efectos adversos de la terapia antirretroviral (ART) recibida y que debemos

ser más acuciosos en evaluar este efecto adverso, empezando por solicitar perfil lipídico completo entre los estudios de rutina, teniendo en cuenta que algunos pacientes sí pudieran beneficiarse de terapia farmacológica. Este estudio no tomó en cuenta lipohipertrofia o lipoatrofia como efectos adversos. Ahora que conocemos que una gran cantidad de pacientes de la clínica presentan dislipidemia, sería importante ampliar estudios al respecto en un futuro cercano.

Por otro lado, la revelación del diagnóstico se realizó tan sólo en un 22% de pacientes, ésto asociado a que la mayoría de pacientes fueron niños y no adolescentes, sin embargo, en quienes el diagnóstico fue revelado, esto se realizó de manera tardía, comparado con las recomendaciones actuales al respecto ^{6,33}. En un futuro cercano, debemos promover la revelación más temprana de la enfermedad, ahora que se conoce que ésto mejora la calidad de vida de los pacientes y ayuda en el apego al tratamiento.

XVII. CONCLUSIONES

El índice de sospecha de infección por VIH en nuestro medio es muy bajo, por lo cual generalmente realizamos diagnóstico de manera tardía (en estadio C). Debemos tener mayor índice de sospecha en todo paciente con diarrea crónica, neumonía severa, neumonía a repetición, visceromegalias, retraso psicomotor inexplicable, otitis media a repetición, entre otras patologías, y siempre tener en cuenta al VIH como diagnóstico diferencial de inmunodeficiencias primarias, ya que el diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz influyen grandemente en el pronóstico. Este estudio abre paso a futura investigación en nuestros pacientes, por ejemplo: dislipidemia (el mayor efecto adverso de la terapia antiviral), caracterización de genotipos de resistencia, revelación temprana al diagnóstico, entre otras. Espero que sea un peldaño que impulse no sólo a la investigación de esta enfermedad, sino también a mejorar nuestra clínica de VIH del INP en todos sus aspectos, por el beneficio de nuestros pacientes, quienes no tienen culpa de padecer esta enfermedad, pero a quienes podemos darles grandes esperanzas.

2. Retraso del desarrollo psicomotor...

3. Desnutrición

4. Infecciones a repetición

a) Infecciones respiratorias...

b) Infecciones del tracto digestivo...

c) Otras...

4. Diagnóstico materno de VIH...X

5. Otras...

9. Carga Viral al diagnóstico (copias/ml)

Indetectable (<50)..... <1.000...X... 1.001 a 10.000..... 10.001 a
50.000.....

50.001 a 99.999..... >100.000 – 999.000..... >1'000.000....

10. Última carga viral

Indetectable X... <1.000... 1.001 a 10.000..... 10.001 a 50.000.....

50.001 a 99.999..... >100.000 – 999.000.....

11. CD4 Al Diagnóstico (mm³)

<200..... 201- 499... 500- 749..... 750- 999.....

1000 a 1499..... >1500....

12. Último recuento de CD4 (mm³)

<200..... 201- 499..... 500- 749..... 750- 999 ...

1000 a 1499..... >1500....

13. Estadio clínico al Diagnóstico:

A1 B1 C1N1

A2 B2 C2N2
.....

A3 B3 C3 N3

14. Terapia antirretroviral inicial

NRTI ... NNRTI PI:... EI Inhibidores de integrasa....

Si hubo cambio de terapia ART especifique a cuál y por qué:

15. Efectos adversos de la medicación:

Gastrointestinales..... Hematológicos..... Dermatológicos.....

Dislipidemia..... Otros..... No referidos

16. Infecciones oportunistas:

Bacterianas..... Virales...

Fúngicas.... Parasitarias.....

No especificadas ...

17. Síntomas actuales

N) A) B) C) d) Otros e)

Seguimiento última cita ...13.05.15

18. Conoce de su diagnóstico

 Si, ¿a qué edad?...

 No...

18. Resistencia genotipificación

 Sí genotipo, no resistencia.....

 No realizado....

XIX. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cherry J, Steinbach W, Harrison G, Hotez P, Kaplan S, Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases, Volumen 2, 7^{ma} edición, Filadelfia - Estados Unidos de Norteamérica, editorial Elsevier, 2014
- 2.- González N, Torales A, Gómez D, Infectología Clínica Pediátrica, 8^{va} edición, México D.F., editorial Mc Graw Hill interamericana, 2011
- 3.- Bennet J, Dolin R, Blaser M, Mandel, Douglas and Bennett's, principles and practice of Infectious Diseases, 8^{va} edición, Filadelfia - EEUU, editorial Elsevier, 2015
- 4.- Up to date [Internet], Estados Unidos de Norteamérica, Paul E Sax, MD, John G Bartlett, MD, Allyson Bloom, MD, actualizado Enero 2015 [citado 16 Febrero 2015], Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis, disponible en página web: uptodate.com
- 5.- . Figueroa-Medrano LP, Xochihua-Díaz L F-DR. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con infección por VIH/SIDA informe de 124 pacientes. Bol Med Hosp Infant Mex. 2001. p. 771–9.
- 6.- México: Censida/Secretaría de Salud 2014. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. Sexta Edic. México; 2014.
- 7.- CENSIDA. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH / SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al cierre de 2014 Resumen. 2014
- 8.- Ridaura-Sanz C, De León-Bojorge B, López-Corella E. SIDA en niños y adolescentes. Un estudio de 34 autopsias en dos décadas. (Spanish). Acta Pediatr Mex [Internet]. 2007;28(6):p270–7. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=31950250>
- 9.- CDC. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection Updated Recommendations. 2014. p. 1–58.
- 10.- Suárez L, Campero L, Vara E, Rivera L, Hernández M, Walker D et al, Elevada recurrencia a las cesáreas: revertir la tendencia y mejorar la calidad en el parto, Encuesta nacional de salud y nutrición 2012, evidencia para la política pública en salud, México, 2012, disponible en página web: www.ensanut.insp.mx

- 11.- Campero Cuenca L, Atienzo E, Suárez López L, Hernández Prado B, Villalobos Hernández A, Salud sexual y reproductiva de los adolescentes en México: evidencias y propuestas, Gaceta Médica de México, volumen 149, páginas 299-307, año 2013
- 12.- González-Garza, C., Rojas-Martínez, R., Hernández-Serrato, M. I., & Olaiz-Fernández, G. (2005). Perfil del comportamiento sexual en adolescentes mexicanos de 12 a 19 años de edad. Resultados de la ENSA 2000. *Salud Publica de Mexico*, 47(3), 209–218. doi:10.1590/S0036-36342005000300004
- 13.- Rossi, Diana. 2012. Uso de drogas y transmisión del VIH en América Latina. Arlington, VA: USAID's AIDS Support and Technical Assistance Resources, AIDSTAR-One, Task Order 1.
- 14.- Miranda Gómez O, Nápoles Pérez M. Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana History ant theories of appearance of human immunodeficiency virus. 2009;38:63–72. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v38n3-4/mil073-409.pdf>
- 15.- Peeters M, D'Arc M, Delaporte E. Origin and diversity of human retroviruses. *AIDS Rev*. 2014;16(1):23–34
- 16.- Moore J. The Puzzling Origins of AIDS. *Am Sci*. 2004;92(6):540.
- 17.- Ortega González LM. Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. En: Álvarez Sintés R. *Temas de Medicina General Integral*. Volumen II. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. p. 417-21.
- 18.- Sharp P, Hahn B, Origins of HIV and the aids pandemic, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harb Perspect Med 2011
- 19.- Hunt JC, Johnson-Paepke J, Broadway K et al. Discrimination between HIV-1 and HIV-2 seropositive individuals using mouse monoclonal antibodies directed to HIV transmembrane proteins. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19;979-88.
- 20.- World Health Organization. HIV / AIDS Programme WHO Recommendations on the Diagnosis of Hiv Infection In Infants. 2010.
- 21.- Guidelines. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Julio 2014, WHO.
- 22.- Service delivery approaches to HIV testing and counselling (HTC): a strategic HTC policy framework. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75206/1/9789241593877_eng.pdf,

accessed 31 May 2014).

23.- AIDS info guidelines for use of ART in pediatrics 2014

24.- World Health Organization. Programa contra la infección por el VIH/sida. 2009. Organización Panamericana de la Salud “Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños”. Washington, D.C.: OPS, © 2009

25.- Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, Johnson V a, Paredes R, Pillay D, et al. 2014 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* [Internet]. 2014;22(3):642–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25101529>

26.- Rath B a, von Kleist M, Castillo ME, Kolevic L, Caballero P, Soto-Castellares G, et al. Antiviral resistance and correlates of virologic failure in the first cohort of HIV-infected children gaining access to structured antiretroviral therapy in Lima, Peru: a cross-sectional analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013;13(1):1. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3782360&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

27.- Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Vibol U, et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;12(12):933–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70242-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70242-6)

28.- Neogi U, Sahoo P, De Costa A, Shet A. Emergence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral therapy experienced perinatally infected children in South India. *BMC Infect Dis* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012;12(Suppl 1):P67. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/S1/P67>

29.- Lowenthal ED, Ellenberg JH, Machine E, Sagdeo A, Boiditswe S, Steenhoff AP, et al. Association between efavirenz-based compared with nevirapine-based antiretroviral regimens and virological failure in HIV-infected children. *JAMA* [Internet]. 2013;309(17):1803–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3748602&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- 30.- Leroy V, Dabis F. When should therapy begin for children infected with HIV? *Lancet Infect Dis.* 2012;12(12):900–2.
- 31.- Kahana SY, Rohan J, Allison S, Frazier TW, Drotar D. A meta-analysis of adherence to antiretroviral therapy and virologic responses in HIV-infected children, adolescents, and young adults. *AIDS Behav.* 2013;17(1):41–60.
- 32.- Lengauer T, Pfeifer N, Kaiser R. Personalized HIV therapy to control drug resistance. *Drug Discov Today Technol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;11(1):57–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.004>
- 33.- Zhou, Y., Zhang, L., Li, X., & Kaljee, L. (2013). Do Chinese parents with HIV tell their children the truth? A qualitative preliminary study of parental HIV disclosure in China. *Child: Care, Health and Development*, 39(6), 816–824. doi:10.1111/j.1365-2214.2012.01394.x
- 34.- Zhao, G., Li, X., Zhao, J., Zhang, L., & Stanton, B. (2012). Relative importance of various measures of HIV-related stigma in predicting psychological outcomes among children affected by HIV. *Community Mental Health Journal*, 48(3), 275–283. doi:10.1007/s10597-011-9424-7
- 35.- Wang, B., Li, X., Barnett, D., Zhao, G., Zhao, J., & Stanton, B. (2012). Risk and protective factors for depression symptoms among children affected by HIV/AIDS in rural China: A structural equation modeling analysis. *Social Science and Medicine*, 74(9), 1435–1443. doi:10.1016/j.socscimed.2012.01.007
- 36.- Tartakovsky, E., & Hamama, L. (2012). Mothers of children infected with HIV: How mothers' cognitive coping strategies are related to their psychological distress and acceptance of their children. *Cognitive Therapy and Research*, 36(6), 681–684. doi:10.1007/s10608-011-9424-5
- 37.- Smith Fawzi, M. C., Eustache, E., Oswald, C., Louis, E., Surkan, P. J., Scanlan, F., Mukherjee, J. S. (2012). Psychosocial support intervention for HIV-affected families in Haiti: Implications for programs and policies for orphans and vulnerable children. *Social Science and Medicine*, 74(10), 1494–1503. doi:10.1016/j.socscimed.2012.01.022
- 38.- Tartakovsky, E. (2011). Helping the helpers: An international training program for professionals providing social services for hiv-positive children and their families in Southern Kazakhstan. *Journal of Community Psychology*, 39(2), 152–169. doi:10.1002/jcop.20424

39.- Feb, O., & Morris, P. (2011). School: A place for children to learn their HIV status? *The Lancet*, 377(9765), 528. doi:10.1016/S0140-6736(11)60183-9

40.- Martinez PC, Montano SM, Flores J, Granados V, Rodriguez J. Intellectual quotient score comparison between HIV-infected and HIV exposed children at the Peruvian National Institute of Child Health, Lima Peru. *Retrovirology*. 2012;9(Suppl 1):P142.