



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**Unidad Médica de Alta Especialidad**  
**Hospital de Pediatría**  
**Centro Médico Nacional de Occidente**

***“PARTICULARIDADES CLÍNICAS Y VIROLÓGICAS DE LOS PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”***

PROTOCOLO DE TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

***PRESENTA***

***Dra. Cuauhtli Quetzalli Acosta Rubio***

***INVESTIGADOR RESPONSABLE***

***Dr. Rafael Tadeo Loaeza Rodríguez***

***Guadalajara, Jalisco Agosto 2019***



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **IDENTIFICACION DE AUTORES**

### **ALUMNO (A)**

Dra. Cuauhtli Quetzalli Acosta Rubio.

Médico residente de segundo grado de la subespecialidad en Infectología pediátrica

UMAE, Hospital de Pediatría CMNO

Av. Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matrícula:** 991433284

**Teléfono:** 3312668757

**Correo electrónico:** cuau\_quet91@hotmail.com

### **INVESTIGADOR RESPONSABLE**

Dr. Rafael Tadeo Loeza Rodríguez.

MNF, Médico Infectólogo pediatra

UMAE, Hospital de Pediatría CMNO

Av. Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matrícula:** 99283861

**Teléfono:** 7771034672

**Correo electrónico:** timetenshi@gmail.com

### **INVESTIGADOR ASOCIADO**

Dra. Rosa Ortega Cortés

MNF, Médico pediatra

UMAE, Hospital de Pediatría CMNO

Av. Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matrícula:** 9951873

**Teléfono:** 3333991658

**Correo electrónico:** drarosyortegac@hotmail.com.

# INDICE

1. RESUMEN.....	7
2. MARCO TEÓRICO .....	10
2.1 DEFINICIONES: .....	10
2.2 HISTORIA Y ORIGEN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	10
2.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA .....	13
2.4 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA .....	14
2.4. A GENOMA VIRAL .....	15
2.4. B ESTRUCTURA VIRAL .....	17
2.4.C CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL.....	18
2.5 PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA .....	20
2.5.A RESERVORIOS DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA .....	24
2.5.B INFECCIÓN PEDIÁTRICA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA POR EXPOSICIÓN VÉRTICAL .....	24
2.6 CUADRO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN PEDIÁTRICA POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	27
2.6.A SÍNDROME RETROVIRAL AGUDO .....	29
2.6.B MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA .....	30
2.6.C SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE .....	33
2.6.D ESTADIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA .....	33
2.7 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. ....	35
2.7.A PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO SEROLÓGICAS.....	36
2.7.B PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULARES .....	37
2.7.C PRUEBAS DE MONITOREO .....	38
2.7. D PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES.....	38
2.8 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL .....	39
2.8. A GENERALIDADES DE LOS DIFERENTES GRUPOS ANTIRRETROVIRALES .....	40
2.8.B COLUMNA VERTEBRAL DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS .....	42
2.8.C FALLA VIROLÓGICA, CLÍNICA E INMUNOLÓGICA .....	43
2.8.D TRATAMIENTOS ANTIRRETROVIRALES DE SEGUNDA LÍNEA.....	44
2.9 ANTECEDENTES.....	45
3. JUSTIFICACIÓN .....	47
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	48
4.1. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	48
5. OBJETIVOS.....	49
5.1. OBJETIVO GENERAL .....	49
5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	49
6. MATERIAL Y MÉTODOS .....	49
6.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO .....	49

6.2 UNIVERSO DE ESTUDIO .....	49
6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	50
6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	50
6.5 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN .....	50
6.6 VARIABLES DEL ESTUDIO.....	50
6.6. A VARIABLE DEPENDIENTE .....	50
6.6. B VARIABLES INDEPENDIENTES .....	50
6.7. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	53
6.8 DESARROLLO DEL ESTUDIO .....	54
6.9 PROCESAMIENTO DE DATOS Y ASPECTOS ESTADÍSTICOS.....	55
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	55
8. RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD .....	55
8.1 RECURSOS HUMANOS .....	55
8.2 RECURSOS MATERIALES .....	55
8.3 FINANCIAMIENTO .....	56
8.4 FACTIBILIDAD .....	56
9. RESULTADOS.....	57
10. DISCUSIÓN .....	67
11. CONCLUSIONES.....	74
12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	76
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	77
14. ANEXOS.....	82
14.1 DICTAMEN AUTORIZACIÓN PROTOCOLO .....	82
14.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	83
14.3 CARTA DE CONFIDENCIALIDAD.....	84

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**UMAE:** Unidad Médica de Alta Especialidad

**CMNO:** Centro Médico Nacional de Occidente

**IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention

**CENSIDA:** Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el SIDA

**VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana

**SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**ARN:** Ácido ribonucleico

**LTR:** Secuencias de repetición terminal larga

**HLA:** Antígenos Leucocitarios Humanos

**ATP:** Adenosín trifosfato

**GALT:** Tejido linfoide asociado al intestino

**CCR5:** Quimiocina receptora de tipo 5

**CXCR4:** Receptor C-X-C quimiocina tipo 4

**IgG:** Inmunoglobulina G

**IgM:** Inmunoglobulina M

**ELISA:** Ensayo por Inmunoadsorción Ligado a Enzimas

**LIA:** Inmunoensayo Lineal

**PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa

**NAT:** Test de amplificación de ácidos nucleicos

**TARGA:** Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad

**INTR:** Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/ nucleótido

**INNTR:** Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido

**IP:** Inhibidores de proteasa

**INSTI:** Inhibidores de la integrasa

**3TC:** Lamivudina

**ABC:** Abacavir

**AZT:** Zidovudina

**FTC:** Emtricitabina

**TDF:** Tenofovir Disoproxil Fumarato

**EFV:** Efavirenz

**ETR:** Etravirina

**NVP:** Nevirapina

**ATV:** Atazanavir

**DRV:** Darunavir

**LPV/r:** Lopinavir/ ritonavir

**MRV:** Maraviroc

**RAL:** Raltegravir

**DTG:** Dolutegravir

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**ALT:** Alanino aminotransferasa

**AST:** Aspartato aminotransferasa

**HDL:** Lipoproteína de alta densidad (por sus siglas en inglés: High density lipoprotein)

**LDL:** Lipoproteína de baja densidad (por sus siglas en inglés: Low density lipoprotein)

**VLDL:** Lipoproteína de muy baja densidad (por su siglas en inglés: Very low density lipoprotein)

**CMV:** Citomegalovirus

**VHC:** Virus de Hepatitis C

**VHB:** Virus de Hepatitis B

**TFG:** Tasa de Filtración Glomerular

**“PARTICULARIDADES CLÍNICAS Y VIROLÓGICAS DE LOS PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

## **1. RESUMEN**

### **Antecedentes:**

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial, con un impacto muy desigual entre los países desarrollados y subdesarrollados. Los niños adquieren la infección, principalmente, a través de sus madres (durante el embarazo, el parto o el periodo postnatal). La transmisión vertical puede ser reducida sustancialmente con distintas medidas como la identificación oportuna de la enfermedad e inicio inmediato de terapia antirretroviral para la madre, profilaxis intraparto y profilaxis en el recién nacido, así como la eliminación de la lactancia materna. Estos esfuerzos realizados por el personal de salud en contacto con el binomio madre-hijo han logrado disminuir de forma importante la transmisión vertical hasta en menos del 2% de los casos.

Desde el lanzamiento al mercado del primer antirretroviral se han desarrollado nuevos agentes con una alta eficacia en la supresión de la carga viral, menos efectos adversos y mayor tolerancia al contar con distintas presentaciones, incluso algunas presentaciones especiales para la población pediátrica, por lo que actualmente, se considera esta infección como una enfermedad crónica, permitiendo que muchos niños infectados por transmisión vertical hayan sobrevivido y alcanzado la adolescencia e incluso la juventud con una mejora en la calidad de vida.

En nuestro país (hasta el primer trimestre del 2019) existían un total de 205,351 personas viviendo con VIH, de los cuales 4,006 correspondían a la población pediátrica (0-14 años), representando el 2.1% del total, siendo aún un número significativo de pacientes pediátricos portadores de VIH, mismos que requieren de un seguimiento estrecho por los distintos sistemas de salud, de los cuales el Instituto Mexicano del Seguro Social es uno de los más importantes al brindar atención médica a toda la zona occidente, por lo que en nuestra unidad CMNO se concentra una gran cantidad de pacientes con esta infección, siendo prioritario conocer sus características clínicas y virológicas con el objetivo de establecer planes de mejora y áreas de oportunidad en la atención del paciente pediátrico con VIH.

**Objetivo general:** Determinar las particularidades clínicas y virológicas de los pacientes pediátricos con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en un hospital de tercer nivel.

**Objetivos específicos:**

1.- Describir las características poblacionales de los pacientes con infección por VIH en el hospital de pediatría (edad, género, lugar de origen). 2.-Identificar el comportamiento clínico de la infección por VIH (Estado nutricional, Infecciones oportunistas detectadas hasta la fecha y uso de profilaxis, sintomatología al momento del estudio). 3.-Conocer el perfil bioquímico (funcionalidad renal, funcionalidad hepática, perfil lipídico y hematológico) de los pacientes con VIH. 4.-Conocer el comportamiento virológico de los pacientes con VIH (carga viral, conteo de CD4, resistencia a antirretrovirales, genotipo del VIH, mutaciones virales más comunes en la población).

**Material y métodos:**

Diseño del estudio: Descriptivo-transversal.

Universo de trabajo: Pacientes pertenecientes al Hospital de Pediatría portadores de infección por VIH que se encuentren en seguimiento por la consulta externa de infectología pediátrica hasta el 31 de mayo 2019.

Tamaño de la muestra: Se incluirán a todos los pacientes pediátricos portadores de infección por VIH pertenecientes a la UMAE de pediatría y en seguimiento por la consulta externa de infectología.

Criterios de selección: Todos aquellos pacientes vistos por la consulta externa de infectología de la UMAE de pediatría con diagnóstico de infección por VIH que cuenten con seguimiento activo en la unidad hasta el mes de Mayo 2019 y con expedientes clínicos completos.

Variable dependiente: Particularidades clínicas y virológicas de los pacientes pediátricos con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en un hospital de tercer nivel.

Variables independientes: Edad, género, lugar de residencia, infecciones oportunistas detectadas a la fecha, uso de profilaxis contra infecciones oportunistas, sintomatología al momento del estudio, perfil bioquímico renal (urea, creatinina, índice de filtración glomerular por fórmula de Schwartz, proteinuria), perfil bioquímico de funcionalidad hepática (ALT, AST, bilirrubinas séricas), perfil lipídico (colesterol, triglicéridos) y hematológico (hemoglobina, cuenta leucocitaria, linfocitos, plaquetas), carga viral, conteo total y porcentaje de CD4, resistencia a antirretrovirales, genotipo, mutaciones virales de resistencia. **Desarrollo del**

**proyecto:** Se obtendrá el listado de pacientes afectados por VIH que acuden a consulta

externa del servicio de infectología pediátrica mediante el censo de pacientes realizado por el servicio. Se revisarán los expedientes clínicos y se vaciará la información requerida en las hojas de recolección de datos (Anexo 1). La evolución y características clínicas de los pacientes se valorará mediante la presencia o no de infecciones oportunistas, y manifestaciones clínicas de VIH reportados en la nota médica correspondiente a la última consulta recibida. Los parámetros bioquímicos (función renal, hepática, perfil de lípidos y perfil hematológico) se obtendrán de los últimos exámenes de laboratorio registrados en los expedientes. La evolución y características virológicas se obtendrán de la última carga viral y conteo de CD4 realizados al paciente. Una vez requisitadas estas hojas se capturarán los datos obtenidos en una base de datos realizada mediante hojas de cálculo del programa Excel de Microsoft Office 2018. **Análisis estadístico:** El análisis descriptivo de los datos se basará en la agrupación de los datos obtenidos para su posterior orden y clasificación con el fin de ser representados mediante gráficas y cuadros. Se analizará mediante frecuencias y porcentajes las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se analizarán por medio de mediana y rangos en casos de distribución no simétrica y mediante media y desviación estándar en aquellos casos de distribución simétrica. Se utilizará el programa Excel (Microsoft Office XP 2018) para la realización de la base de datos; y el programa estadístico SPSS versión 21.0 para Windows para el análisis de datos. **Aspectos éticos:** Este es, según la Ley General de Salud Mexicana un estudio sin riesgo de acuerdo a su apartado para investigaciones en seres humanos, por lo que no se requiere de consentimiento informado. **Recursos e infraestructura:** No representará un costo adicional al Instituto. Los recursos y materiales se proporcionarán por la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO del IMSS. El equipo de cómputo y la papelería, así como los programas estadísticos para realizar el análisis de los datos, serán proporcionados por los investigadores (Médico residente de segundo año de infectología pediátrica que fungirá como investigador principal y el director de tesis especialista en infectología pediátrica adscrito al servicio de infectología en la UMAE de pediatría). **Experiencia del grupo:** El equipo de investigación cuenta con una amplia experiencia en la asesoría de proyectos. Además de contar con revisores clínicos expertos en el tema a tratar y un equipo de asesores metodológicos con posgrado en investigación. **Tiempo a desarrollarse:** noviembre del 2018 - octubre del 2019.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 DEFINICIONES:

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, retrovirus que infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función. La infección produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario, con la consiguiente inmunodeficiencia <sup>1,2</sup>.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida es el conjunto de manifestaciones clínicas que aparecen cuando la inmunodeficiencia que provoca la infección por el VIH es muy acusada, se aplica a los estadios avanzados de la infección y se define por la presencia de alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o de cánceres relacionados con el VIH. <sup>1,3</sup>.

### 2.2 HISTORIA Y ORIGEN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El primer miembro de los *retrovirus* fue inicialmente descrito en 1911 por Rous como un agente filtrable, más pequeño que una bacteria, capaz de transmitir la producción de tumores en pollos: el Virus del Sarcoma de Rous (VSR). <sup>4,6</sup>. No obstante, su trabajo no tuvo mayores repercusiones, hasta que en los años 50 y 60 Howard Temin y David Baltimore realizaron el descubrimiento del mecanismo de retrotranscripción. La caracterización de esta enzima “retrotranscriptasa” que permitía sintetizar ADN a partir de ARN, cuestionaba el dogma prevalente hasta el momento en la biología molecular que establecía que la expresión del gen siempre se realizaba en el sentido de ADN a ARN y proteínas. <sup>4,5</sup>. Por estos trabajos, Rous recibió el premio Nobel en fisiología y medicina en 1966 y Temin y su colaborador Baltimore fueron acreedores a este mismo premio en 1975 por sus aportes al conocimiento de los virus oncogénicos. <sup>6</sup>.

Por lo anterior, el papel de los virus en la génesis de tumores fue un campo ampliamente desarrollado en los años 70 por sus repercusiones clínicas y terapéuticas, lo que llevó a que, en Estados Unidos, se estableciera un laboratorio dedicado al estudio de los retrovirus y virus relacionados a tumores en el Instituto Nacional del Cáncer. El líder de este proyecto fue el Dr. Robert Gallo <sup>6</sup>. En 1980 él y su equipo descubren el primer retrovirus humano, el HTVL-I, un agente relacionado inicialmente con leucemia de células T y posteriormente con un

cuadro neurológico conocido como paraparesia espástica tropical. Un año después, este mismo grupo describió otro agente, el HTLV-II relacionado con una rara leucemia de células peludas.<sup>4,6</sup> El hecho de que estos virus fueran oncogénicos fue motivo de una confusión inicial en cuanto a la interpretación de la patogenia de la infección por VIH, un retrovirus cuya característica principal es la destrucción del linfocito T CD4 y no la transformación e inmortalización celular.<sup>6</sup>

En ese contexto, en 1981 el Dr. Michael Gottlieb de la Universidad de California, en Los Ángeles, así como el Dr. Alvin Friedman-Kien de Nueva York publicaron en el boletín de la CDC el caso de un grupo de hombres jóvenes, previamente sanos, homosexuales, con antecedente de uso de drogas intravenosas, con un extraño síndrome caracterizado por neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *Pneumocystis carinii*), candidiasis orofaríngea severa, sarcoma de Kaposi y algunas otras infecciones hasta en esos entonces poco frecuentes. Estos hallazgos fueron publicados en la revista científica New England Journal of Medicine el 10 de diciembre de 1981 como una nueva inmunodeficiencia adquirida o una manifestación inicial de una disfunción inmune celular dados los hallazgos de las pruebas inmunológicas presentes en sus pacientes, como la linfopenia de células T, la inversión en la relación de células T supresoras, anergia cutánea a diversos antígenos, concentraciones normales o altas de inmunoglobulinas y función normal de los neutrófilos y el complemento. En 1982 se le denominó como SIDA o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida con una etiología poco clara <sup>4,6,7</sup>.

En 1983 un grupo de médicos franceses, liderados por Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier del Instituto Pasteur de París lograron aislar e identificar un retrovirus en un hombre homosexual con linfadenopatía crónica, al que denominaron Virus Asociado a Linfadenopatía (LAV), un nuevo retrovirus, pero a diferencia del grupo de Robert Gallo, quienes también aislaron un virus en pacientes similares, no lo consideraron perteneciente a los VLTH (Virus asociados a Leucemia de células T Humanas). <sup>6,9</sup> Posterior a estos hallazgos ocurrió una gran polémica sobre quienes habían sido los primeros en identificar este nuevo agente, concluyendo que el virus estudiado por Gallo y colaboradores era el mismo que el aislado en Francia, de tal forma que no era un VLTH sino un nuevo retrovirus como habían planteado los investigadores franceses desde un inicio y a partir de 1984 se le

denominó como VIH o Virus de la Inmunodeficiencia Humana y en 1985 se logró su secuenciación genética. <sup>6,9,10</sup>

Una vez identificado y secuenciado genéticamente el VIH surgió la pregunta sobre el origen de este nuevo virus, en 1983, Patricia Kanki y el Dr. Essex en un centro de investigación de primates en Boston, observaron la muerte de varios macacos procedentes de Asia debido a una rara enfermedad, la cual les producía una profunda inmunosupresión con conteos bajos de linfocitos T CD4 y que se asociaba a diarrea y otras enfermedades oportunistas, logrando identificar un nuevo retrovirus en la sangre de estos monos, el cual no producía enfermedad en monos africanos ya que estos presentaban anticuerpos contra el virus, mismos que reaccionaban muy débilmente contra anticuerpos del VIH, concluyendo que se trataba de un virus nuevo al que se le denominó Virus de la Inmunodeficiencia en Simios (VIS), hasta ese momento el virus sólo había sido identificado en monos en cautiverio, por lo que se inició una investigación de campo en búsqueda del virus en monos en su hábitat natural en África occidental. Simultáneamente, Montagnier y colaboradores aislaron e identificaron un nuevo retrovirus diferente al VIH al cual denominaron VIH-2 en dos pacientes con SIDA provenientes de Guinea de Bissau y las Islas de Cabo Verde, este virus era similar al que habían descrito Kanki y el Dr. Essex en monos africanos tiznados *Sooty mangabey*, el cual denominaron VIS<sub>smm</sub>. <sup>6,9</sup>

Fue hasta 1990 cuando los investigadores que se encontraban en África occidental lograron aislar e identificar un virus de chimpancé al que se denominó VIS<sub>cpz</sub> procedente del chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* el cual fue catalogado como el ancestro más cercano al VIH-1. <sup>9,10</sup>

Se piensa que el VIS<sub>cpz</sub> pasó del chimpancé a la especie humana alrededor de 1900. El mecanismo de exposición más probable ha sido la caza y el consumo de carne de chimpancé. La infección en humanos por el VIH-1 probablemente se mantuvo limitada inicialmente a pequeños grupos poblacionales hasta que alcanzó, seguramente a través del Río Congo, un núcleo urbano en rápida expansión alrededor de 1930-1940.<sup>6</sup> Esta diseminación fue favorecida por los cambios sociopolíticos y económicos, la urbanización, el incremento de la prostitución, el caos social por las guerrillas de liberación en África, así como la transmisión parenteral derivada de las campañas para tratar diversas enfermedades tropicales con medicamentos inyectables sin los cuidados sanitarios adecuados. <sup>9,10</sup>

El paso del VIH-1 a América se ha relacionado con la migración de trabajadores haitianos reclutados principalmente en Zaire para paliar la falta de profesionales que se dio posterior a la guerra de liberación en ese país y su ulterior retorno a Haití a finales de los años 60, estableciéndose en esa época centros de donación de sangre con pocos controles sanitarios para ser exportada a Estados Unidos y Europa, así mismo se incrementó el turismo sexual, ambos factores permitieron el paso del VIH-1 a los Estados Unidos. <sup>6,9,10.</sup>

En 1985, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se diagnosticó en nuestro país el primer paciente pediátrico con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); el cual se asoció a transfusión de productos sanguíneos <sup>11.</sup>

### **2.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

La ONU, en conjunto con la OMS, reportaron en el año 2017 un total de 36.9 millones de personas a nivel mundial que vivían con VIH, de los cuales 35.1 millones correspondían a adultos y 1.8 millones a niños (menores de 15 años). <sup>12.</sup>

Se estima que alrededor de 1.8 millones de personas contrajeron la infección por el VIH durante el año 2017, representando una reducción del 47% respecto al año 1996 cuando se registró el pico máximo de infecciones nuevas (3.4 millones de casos nuevos). Específicamente, en la población pediátrica los casos nuevos de infección por VIH han disminuido un 35% desde 2010 (270,000 casos nuevos) contra 180,000 casos nuevos reportados durante el 2017. <sup>12.</sup>

Respecto a la cobertura antirretroviral se reportó que 21.7 millones de personas infectadas por el VIH se encontraba recibiendo tratamiento antirretroviral en el 2017, registrando un aumento de 2.3 millones a comparación del año previo (2016) y un aumento de 8 millones a comparación del 2010. Por grupo etario, en el año 2017, el 59% de los adultos que vivían con VIH tuvieron acceso al tratamiento, así como el 52% de los niños y el 80% de las mujeres embarazadas. <sup>12.</sup>

La mortalidad acumulada, desde el inicio de la epidemia del VIH/SIDA actualmente alcanza los 35.4 millones de casos, con un total de 940,000 muertes relacionadas a esta enfermedad en el año 2017. La tuberculosis continúa siendo la principal causa de muerte entre las personas que viven con el VIH.<sup>12</sup>

En México, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA reportó hasta el primer trimestre del 2019 un total de 205,351 personas viviendo con VIH, de los cuales 4,006 casos corresponden a la población pediátrica (0-14 años), representando un 2.1% del total. Se estima que hasta el corte del 2018 existían 2,644 casos nuevos de VIH/SIDA diagnosticados, siendo 20 casos los diagnosticados en menores de 14 años.<sup>13</sup>

En Jalisco, el Consejo Estatal para la Prevención del SIDA reportó para el primer trimestre del 2019 un total de 13,532 casos de infección por VIH (6.6% de los casos respecto al total nacional) y 46 casos nuevos notificados, sin especificarse los casos correspondientes a la población pediátrica.<sup>13</sup>

## **2.4 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

El VIH pertenece al género lentivirus y a la familia *retrovirus*, los cuales se caracterizan por ser virus de RNA de cadena sencilla con envoltura <sup>2</sup>. Los lentivirus típicamente muestran un curso crónico de la enfermedad, con un largo período de latencia<sup>5</sup>.

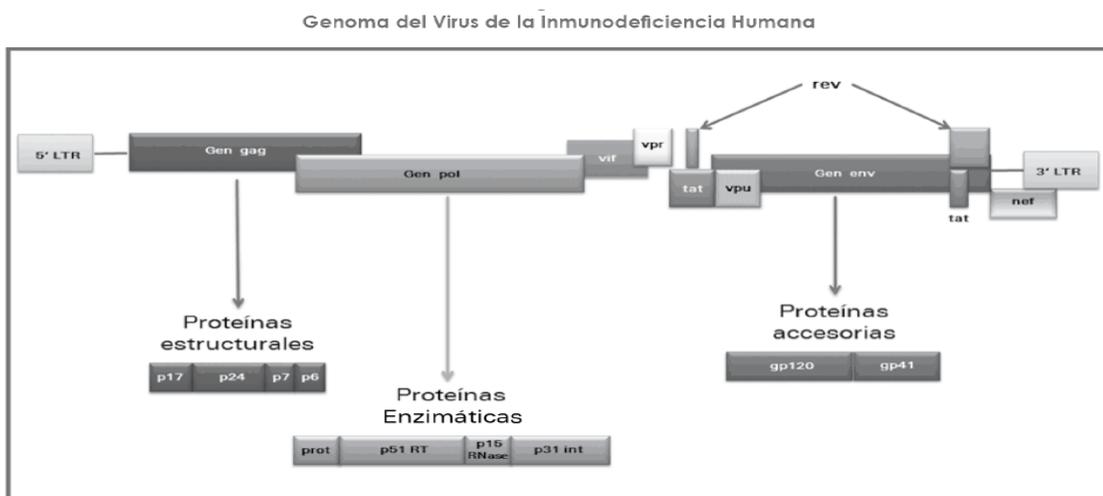
Estos virus se replican por medio de intermediarios de ADN ya que codifican una enzima conocida como transcriptasa inversa, una ADN polimerasa dependiente de ARN, la cual convierte el genoma ARN en una copia de ADN de doble cadena que, más tarde, se integra en el cromosoma del hospedador. <sup>2,3</sup>

La transcriptasa inversa es propensa a los errores, con el recambio masivo de viriones en el huésped infectado, estos errores se acumulan en el ADN viral, y son responsables de la mutabilidad relativamente elevada del VIH.<sup>3</sup>

En la actualidad, se conocen dos variedades de VIH, el tipo I (VIH-1) y tipo II (VIH-2), filogenéticamente tienen una similitud del 60%<sup>4</sup>. El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de SIDA mientras que el VIH-2, aunque también puede producir SIDA, se considera menos patógeno, menos transmisible y se encuentra confinado principalmente a zonas del África occidental <sup>5,6</sup>. Se han encontrado tres genotipos del VIH-1: M (*Main* o “principal”), O (*Outlier* o atípico) y N (*New* o nuevo). Mundialmente predomina el grupo genómico M, este a su vez se ha dividido en once subtipos (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K) y existen cepas recombinantes entre ellos, éstas se forman tras la recombinación de fragmentos genómicos de los distintos subtipos. <sup>4</sup>

## 2.4. A GENOMA VIRAL

El material genético viral consiste en dos cadenas simples de ARN que están encerradas dentro del núcleo de la partícula del virus.<sup>7</sup> El genoma del provirus, también conocido como proviral es generado por la transcripción inversa del ARN viral. <sup>3,5,7</sup>. Está flanqueado en ambos extremos por secuencias de repetición terminal larga (LTR), los cuales contienen secuencias reguladoras transcripcionales, señales de procesamiento del ARN, sitios de empaquetamiento y sitios de integración. <sup>3,7</sup>. Posee tres genes estructurales (*pol*, *gag*, *env*) y seis genes reguladores (*nef*, *tat*, *rev*, *vpr*, *vif*, *vpu*) los cuales codifican distintas proteínas y enzimas necesarias para la replicación e infectividad del virus <sup>4</sup>.



**Imagen 1.** Estructura genómica del VIH. Tomado de: Rosas Escareño A, Hernández Madrigal P, Najjar Guerrero I, Guzmán Pérez C, Castañeda Achutiguí F. Características estructurales y funcionales del Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Enfermedades infecciosas y Microbiología*. 2013;(33):163-173.

El extremo 5' comienza por el gen *gag*, el cual codifica las principales proteínas estructurales: la proteína de matriz p17, anclada en el interior de la membrana y la proteína de la cápside p24, que forma por polimerización una estructura nuclear cónica que contiene en su interior un complejo proteína-ácido nucleico formado por dos copias del ARN genómico del VIH-1, la nucleoproteína p7 y la transcriptasa inversa p66.<sup>3,5</sup> El gen *pol*, que comienza en un marco solapante codifica las tres enzimas necesarias para el ciclo infectivo del virus: la proteasa (p12) que escinde grandes precursores de proteínas *gag* y *pol*, la transcriptasa inversa (P51) que convierte el ARN viral en ADN y la integrasa (P32) que se encarga de incorporar el ADN viral a la célula huésped.<sup>5,7</sup> Continuando el marco de lectura, adyacente al gen *pol*, se encuentra el gen *env*, donde se sintetizan las glucoproteínas de la envoltura viral, la proteína de superficie (gp120) y la proteína transmembrana (gp41).<sup>3,7</sup>

Además de los genes reguladores, el VIH posee genes adicionales que codifican distintas proteínas reguladoras.<sup>7</sup> El gen *vif* se encuentra parcialmente contenido en la región de codificación *pol* y en parte en sentido 3', su proteína codificada actúa con una proteína de defensa antiviral en la célula humana llamada APOBEC3G (A3G), anulando su efecto antiviral y favoreciendo la replicación del VIH.<sup>5</sup>

El gen *vpr* se localiza en sentido 3' respecto a *vif*. La proteína *vpr* es importante para el transporte al núcleo del complejo viral inmediatamente después de la entrada del virus a la célula lo que permite al VIH-1, a diferencia de la mayoría de los retrovirus, infectar células que no estén activamente dividiéndose.<sup>5</sup>

Los primeros exones de codificación para *tat* y *rev* son colineales y se localizan entre *vpr* y *env*. *Tat* y *rev* son proteínas reguladoras que se acumulan en el núcleo y se unen a regiones específicas del ARN viral.<sup>3</sup> La proteína *tat* es un potente activador de la transcripción y es esencial para la replicación del virus. *Rev* es un factor de exportación nuclear que facilita la salida al citoplasma de los ARN mensajeros largos antes de ser procesados en el núcleo y permite así la traducción y expresión de las proteínas estructurales.<sup>3,5,7</sup>

Los segundos exones, localizados en el gen *env*, se unen a los primeros exones mediante corte y empalme del ARN. El gen *vpu* es colineal con el extremo 5' del gen *env*; el gen *nef* se localiza en sentido 3' respecto al gen *env*.<sup>3</sup>

La proteína *nef* induce regulación negativa de CD4 y moléculas HLA de clase I en la superficie de las células infectadas, lo que puede representar un mecanismo de escape al evadir un ataque mediado por linfocitos CD8 + citotóxicos, también parece interferir con la activación del linfocito T. <sup>5</sup>

**Tabla 1. Genes y productos génicos de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo I Y II**

GEN	PROTEÍNAS	FUNCIÓN/ PROPIEDADES
<i>gag</i>	p17	Proteína de la matriz, interactúa con gp41
	p24	Proteína del núcleo
	p6	Proteína del núcleo: se une a <i>Vpr</i>
	p7	Nucleocápside; se une al ARN
	p1	
	p2	
<i>pol</i>	Proteasa	Procesamiento proteolítico de <i>Gag</i> y <i>Pol</i>
	Transcriptasa inversa	Polimerasa y actividad RNasa H (sólo p66)
	Integrasa	Integración en el cromosoma
<i>env</i>	Gp120	Envoltura; entrada del virus en la célula
	Gp41	Proteína transmembrana; fusión celular
<i>vif</i>	Proteína de la infectividad del virión	Transmisión eficaz sin necesidad de células
<i>vpr</i>	Proteína viral R	Mejora la replicación viral en células primarias; proteína asociada al virión, detención del ciclo celular en la fase G/M; localización nuclear
<i>tat</i>	Trans-activador transcripcional	Trans-activador viral principal, inmunosupresión
<i>rev</i>	Regulador de la expresión de proteínas del virión	Estimula la expresión de ARN sin corte y empalme o con corte y empalme en un solo punto
<i>vpu</i>	Proteína viral U	Aumenta la liberación de viriones de las células, inhibe la expresión de CD4 y MHC de clase I en la superficie celular
<i>nef</i>	Factor regulador negativo	Inhibe o potencia la replicación viral en función de la cepa y el tipo de células. Inhibe la expresión de CD4 y MHC I. Antiapoptosis
<i>vpx</i>	Proteína X del virión	Incorporada en el interior del virión

Tabla 1 Adaptado de: Mandell G, Bennett J, Dolin R. Mandell, Douglas y Bennett, enfermedades infecciosas. Barcelona: Elsevier; 2012.

## 2.4. B ESTRUCTURA VIRAL

El VIH-1 tiene forma de esfera con un diámetro de 100-120 nm <sup>4,5</sup>. Al igual que en todos los virus envueltos, su envoltura consiste en una bicapa lipídica tomada de la membrana de la célula humana durante el proceso de gemación de nuevas partículas virales. <sup>3,4,5</sup> En esta envoltura se encuentran presentes algunas proteínas de la célula huésped, sobre todo las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II <sup>3</sup>. Así como glucoproteínas producto de la codificación

viral <sup>2</sup>. Las glucoproteínas de envoltura del VIH (codificadas por el gen *env*) se encuentran ancladas en la membrana y consisten en un hetero-trímero formado por tres moléculas llamadas glicoproteína 120 o de superficie (gp120) que se ubican en la zona más externa, y un tronco de una estructura transmembrana que consta a su vez de tres moléculas llamadas glicoproteína 41 (gp41) o simplemente conocidas como transmembranas <sup>5,7</sup>. La membrana externa contiene hasta 72 protuberancias espiculadas, que se encuentran ensambladas como trímeros de la proteína gp120 unida a la porción transmembrana de gp41 <sup>3</sup>.

Fuera de la membrana, el virus posee receptores para CD4 y receptores de quimiocina llamados CCR5 y CXCR4 que actúan como correceptores en la unión celular.<sup>2</sup>

Entre la envoltura y el núcleo se encuentra la matriz, formada principalmente por la proteína p17 (Codificada por el gen *Gag*) <sup>2,3</sup>.

El nucleoide central o nucleocápside, es una estructura tubular proteica que alberga en su interior la información genética en dos cadenas idénticas de ARN. El material genético viral posee tres genes estructurales (*pol*, *gag*, *env*) y seis genes reguladores (*nef*, *tat*, *rev*, *vpr*, *vif*, *vpu*). <sup>4</sup>.

Dentro del núcleo se encuentra la proteína p7 (Codificada por gen *gag*) y las principales proteínas estructurales del núcleo, la p24 y p6 (Codificadas por gen *gag*)<sup>3</sup>. También contiene tres enzimas esenciales para la replicación viral; transcriptasa inversa, proteasa e integrasa <sup>2</sup>.

#### **2.4.C CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL**

Debido a la nula capacidad de autorreplicación, carencia de ADN y otros organelos auxiliares en este proceso, es necesario que invada una célula huésped. De manera general, las células eucariotas que cuentan con los receptores CD4 y correceptores CCR5 y CXCR4 <sup>4</sup>.

El ciclo biológico del VIH se divide en dos etapas bien diferenciadas: la primera etapa comprende desde el reconocimiento celular hasta la integración del ADN viral al ADN del

huésped. Este proceso de reconocimiento está directamente relacionado con la sensibilidad a los receptores CD4 en un linfocito T. La segunda fase se produce a lo largo de la vida de la célula infectada a medida que las proteínas celulares y virales regulan la producción de proteínas virales y nuevos viriones infectivos. <sup>3,4</sup>

Los viriones retrovirales se absorben a los receptores de la membrana celular e ingresan en la célula por fusión directa entre la envoltura viral y la membrana plasmática de la célula hospedadora.<sup>3</sup> En el caso del VIH-1, la proteína de unión del virión es la glucoproteína gp120 y el receptor celular es la molécula CD4 con uno de los receptores de quimiocina, CCR5 o CXCR4 que actúan como correceptores.<sup>2</sup> Estos receptores y correceptores se encuentran principalmente en la membrana plasmática de los linfocitos T CD4, en las células de linaje monocito-macrófago y en algunas otras células blanco como las células de Langerhans, células dendríticas y de la microglía.<sup>2,4</sup> Esta unión o acoplamiento origina un cambio conformacional en gp120, que permite plegarse a gp41 e insertar sus terminales no polares en la membrana celular, permitiendo el ingreso y fragmentación del nucleocápside dando paso a la liberación de los componentes virogenéticos-enzimáticos/ARN. <sup>4,5</sup> Al inicio de la infección es frecuente que los virus sean macrófago-trópicos por que utilizan el correceptor CCR5 de manera preferencial; la emergencia de variantes formadores de sincitios que utilizan el correceptor CXCR4 y que son T-linfotrópicas parece correlacionarse con un rápido avance del SIDA.<sup>2</sup>

Poco después de ser liberado el ARN en el citoplasma celular, la transcriptasa reversa comienza el proceso de retrotranscripción o transformación de ARN viral a ADN viral, con la formación del ARN viral en una cadena complementaria de ADN; dando origen a una doble hélice de ARN-ADN.<sup>2,4,7</sup> Posteriormente se separa la doble cadena de ARN-ADN eliminando la cadena simple de ARN y ocurre la síntesis de una secuencia consenso a la secuencia simple de nucleótidos retrotranscrita, formando una cadena útil de ADN viral.<sup>5,7</sup> Seguidamente la integrasa crea extremos cohesivos en la cadena de ADN viral, permitiendo la integración del genoma del virus a la célula huésped, una vez que ocurre este paso, el genoma viral se vuelve parte del genoma celular y la célula se infecta de manera permanente, finalizando así la primera mitad de su ciclo replicativo. <sup>2,4</sup>

La segunda etapa del ciclo biológico comprende desde la biosíntesis de los componentes virales hasta la salida de los viriones. La iniciación de la transcripción del provirus, depende de factores celulares y virales.<sup>2,3</sup> Estos elementos celulares se unen al promotor viral y aumentan la expresión genética del VIH-1 en respuesta a la estimulación celular por diferentes mecanismos, como citoquinas exógenas y permiten la formación y activación del complejo transcripcional primario con la ARN polimerasa II celular.<sup>4,7</sup> El ARN generado es procesado en el núcleo y transportado al citoplasma con ayuda de la proteína viral *Rev*, donde se traduce dando origen a las distintas proteínas virales, que viajan hasta los centros de ensamblaje para formar los nuevos viriones <sup>2</sup>. Una enzima fundamental en la formación de los viriones es la proteasa viral la cual provoca la ruptura de la poliproteína *Gag* en proteínas de la cápside (p6, p9, p17, p24) y de la poliproteína *Pol* precursora de todas las enzimas virales del VIH-1 (proteasa, integrasa y transcriptasa reversa).<sup>4</sup>

La maduración final de los viriones y el ensamblaje correcto de las proteínas virales se produce al final del ciclo infectivo, cuando este complejo neoformado abandona la célula llevándose consigo un fragmento membranal.<sup>5,7</sup>

## **2.5 PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

El VIH no puede sobrevivir fuera del torrente sanguíneo o tejido linfático, es fácilmente inactivado por la exposición a detergentes comunes y desinfectantes, por lo tanto, la transmisión del virus requiere la exposición dirigida a sangre o secreciones infectadas en presencia de daño en la piel o abrasiones en la mucosa. La transmisión del VIH es dependiente de las propiedades biológicas del virus, la concentración en el organismo infectado y, finalmente, de la susceptibilidad del huésped.<sup>7</sup>

La patogenia de la infección por VIH y la progresión al SIDA son consecuencia del equilibrio entre las propiedades del virus infectante y la respuesta inmune del huésped. La efectividad de estos dos componentes determina los diferentes resultados de la infección, desde el desarrollo del SIDA hasta la supervivencia a largo plazo.<sup>7, 14</sup>

El virus de la inmunodeficiencia humana se ha adaptado a infectar linfocitos CD4 en los que se replica con una cinética muy agresiva. Este linfotropismo provoca una profunda inmunosupresión en el hospedador, debido tanto a la destrucción de linfocitos CD4 como a distintos mecanismos de interferencia con el sistema inmunitario.<sup>15</sup>

En caso de infección adquirida por contacto sexual (forma más común de adquisición), la mucosa genital es el primer tejido infectado, aquí las células dendríticas y los linfocitos CD4 pueden infectarse a través de su receptor para CD4 y permiten la propagación del virus a los ganglios linfáticos regionales y posteriormente al torrente sanguíneo.<sup>7</sup>

La acumulación de partículas virales en los órganos linfoides, especialmente en las prolongaciones interdigitantes de las células dendríticas, origina un reclutamiento de linfocitos en estas zonas. Por lo tanto, la linfopenia de CD4 tiene un componente de secuestro en los órganos linfoides como una respuesta normal del sistema inmune donde el virus se acumula.<sup>15</sup>

La destrucción de los linfocitos CD4 se produce de manera preferente en linfocitos activados, que son especialmente susceptibles a la infección y replicación viral ya que presentan altos niveles del receptor CCR5 en superficie, niveles elevados de nucleótidos y ATP que permiten la retrotranscripción completa del genoma viral, su transporte al núcleo y tienen activados los factores de transcripción que el VIH requiere para su replicación.<sup>7, 16</sup>

La infección y destrucción de linfocitos CD4 activados es muy superior a la de linfocitos no activados o en situación de reposo inmunológico. La mayoría de los linfocitos CD4 en el sistema GALT se encuentran activados, por lo que es masivamente destruido<sup>17</sup>. Esta destrucción se mantiene en todas las etapas de la infección y es irreversible ya que, a diferencia de los niveles de CD4 en sangre, su recuperación no se produce durante el tratamiento antirretroviral altamente efectivo.<sup>7, 18</sup> La mayor susceptibilidad a la infección de las células activadas, como los linfocitos de memoria, (estas células se generan en el proceso de reconocimiento del antígeno a partir de células naive, es decir, están constantemente activadas) provoca la disminución de las células ya especializadas en el reconocimiento de antígenos extraños y empeora cualitativamente la inmunodeficiencia.<sup>7,15</sup>

Los mecanismos de destrucción indirecta de los CD4 pueden clasificarse en aquellos mediados por la propia respuesta inmunitaria del paciente, y en los que son debidos al efecto tóxico de proteínas virales que alteran las vías de transducción linfocitaria y conllevan a apoptosis.<sup>15</sup>

La muerte celular inducida por apoptosis se produce a través de dos vías: la vía extrínseca, que es activada mediante la unión en la membrana plasmática de citocinas de la familia del factor de necrosis tumoral alfa, receptores que activan vías bioquímicas de muerte celular, y la vía intrínseca, que altera la permeabilidad mitocondrial por señales de estrés intracelular. Datos experimentales apoyan la hipótesis de que el VIH puede inducir apoptosis a través de mecanismos diferentes a los habituales, tales como la activación crónica del sistema inmunitario, la interacción entre los receptores y la envoltura viral, el efecto tóxico de proteínas virales, el aumento en la expresión de ligandos citotóxicos y la síntesis de citocinas por linfocitos y macrófagos.<sup>7,14,15</sup>

Distintas proteínas virales son proapoptóticas y actúan por mecanismos diferentes, se ha demostrado, que tanto el contacto de partículas virales, como de la proteína gp120 con los linfocitos CD4, induce apoptosis sobre células no infectadas, además se ha descrito que las proteínas reguladoras Vpr y Tat también ejercen un efecto proapoptótico<sup>19</sup>. Por otra parte, la inducción de apoptosis se produce también por la interacción entre la envoltura viral y el correceptor CXCR4 durante el proceso de fusión.<sup>7,14, 19.</sup>

La infección por el VIH induce una intensa respuesta de anticuerpos frente a prácticamente todas las proteínas reguladoras y estructurales del VIH, sin embargo, la producción de anticuerpos con capacidad neutralizante es escasa y muy rápidamente se observa un escape viral a estos<sup>15</sup>.

Existen numerosos factores solubles que son activos frente a la infección por el VIH, por ejemplo, el VIH es sensible a la inhibición por el complemento. Los interferones también tienen actividad antiviral frente al VIH y una familia de proteínas, las defensinas, que son producidas por leucocitos polimorfonucleares y células dendríticas también tienen actividad frente al VIH y protegen de la infección in vitro<sup>20</sup>. Por último, las quimiocinas que son ligandos

naturales de los correceptores CCR5 y CXCR4 compiten por la unión del VIH a la membrana y en determinados contextos, como la infección a través de mucosas o la propagación en la sinapsis inmunitaria, tienen un importante efecto antiviral <sup>21</sup>.

En la fase crónica de la infección existe una activación constante del sistema inmunitario, que genera continuamente nuevas poblaciones linfoides con actividad antiviral, sin embargo, esta activación no es completamente eficaz, existiendo un trastorno en la diferenciación final de linfocitos CD8 específicos frente al VIH que carecen de la capacidad citolítica requerida. <sup>22</sup> Esto se ha traducido como una perturbación en la homeostasis de diferentes subconjuntos de células T durante la infección, con un agotamiento de las células T CD4, aumento de la rotación de las células T CD4 a otras poblaciones celulares, como las células T CD8, las células B y las células asesinas naturales. Esto se logra reducir con el inicio del tratamiento antirretroviral <sup>15</sup>.

Algunas de las explicaciones para la relación inversa entre las células T CD4 y Las células T CD8 incluyen un aumento en la tasa de muerte de la anterior población celular como, así como la replicación viral en curso en individuos infectados que reciben tratamiento antirretroviral, que conduce a relaciones inversas entre los 2 tipos de células <sup>23</sup>. La calidad linfocitaria deficiente de CD4 y CD8 conduce a respuestas inmunitarias alteradas, al igual que contribuye a la secreción de citoquinas y a la progresión de la enfermedad del VIH, particularmente en individuos no tratados. <sup>14</sup>

La fase crónica de la infección se caracteriza por activación de una inmunidad generalizada, incluidas las citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucinas 1,2,6) y quimiocinas, como lipopolisacárido e interferón tipo 1. Todos estos cambios predisponen a una mayor susceptibilidad a la apoptosis y activación inmune crónica, lo que conduce a la aparición de células T específicas del VIH y células B que muestran signos de senescencia. <sup>14</sup>.

<sup>15</sup> Clínicamente se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas, desde el punto de vista inmunológico por el descenso del número de linfocitos CD4 y virológicamente por la elevación de la carga viral, lo anterior como consecuencia del progresivo deterioro del sistema inmunitario que es incapaz de controlar la replicación viral persistente <sup>14,15, 24</sup>.

Dos a cuatro semanas después de la transmisión del virus, la mayoría de los individuos infectados por el VIH experimentan el llamado VIH agudo o síndrome retroviral agudo, el cual se describe como una enfermedad aguda e infecciosa similar a la mononucleosis, en la que el VIH se replica agresivamente en ausencia de una respuesta inmune, alcanzando en plasma niveles virales de hasta 10 millones de copias por mililitro, por lo que los individuos infectados siguen siendo altamente infecciosos para otros hospedadores susceptibles.<sup>14</sup>

Estos altos niveles de viremia por VIH-1 son normalmente de corta duración, ya que el anfitrión genera respuestas inmunes tanto humorales como celulares que controlan parcialmente la replicación del virus. El tiempo de aparición de los primeros anticuerpos específicos contra el VIH. (seroconversión) ha sido estimado en un período que va de 3 a 5 semanas, con un promedio de 22 días.<sup>7</sup>

Una vez que se inicia la reconstitución inmunológica tras el inicio del tratamiento antirretroviral altamente efectivo no sólo se detiene la destrucción de nuevos linfocitos CD4, sino que se produce un incremento en la cinética de división linfocitaria, la viremia del VIH disminuye y las células CD4 incrementan, aunque a valores inferiores de los normales.<sup>7</sup>

### **2.5.A RESERVORIOS DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

El linfocito T CD4 infectado se destruye en 24 horas al completarse el ciclo viral, sin embargo, unas pocas células infectadas no son destruidas y pueden continuar albergando al virus latente durante periodos muy prolongados, en lo que se conoce como reservorio. El principal reservorio celular latente de VIH-1 son los linfocitos T CD4 memoria en estado de reposo<sup>25</sup>. Este reservorio de células latentemente infectadas tiene una vida media de más de 4 años y es el obstáculo principal para la erradicación del virus<sup>26</sup>.

### **2.5.B INFECCIÓN PEDIÁTRICA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA POR EXPOSICIÓN VÉRTICAL**

La mayoría de las infecciones pediátricas por VIH se producen por transmisión de madre a hijo en tres puntos temporales distintos: en el útero, intraparto o a través de la leche materna.<sup>14</sup> En ausencia de cualquier intervención, las tasas de transmisión oscilan entre 15%-45%, sin embargo, intervenciones eficaces permiten reducir esas

cifras a niveles inferiores al 5%, considerándose aceptable por la OMS una tasa de transmisión vertical del VIH menor a 2%.<sup>27</sup> Los niveles maternos de VIH son un factor de riesgo importante para todas las formas de transmisión, sin embargo, la mayoría de los niños nacidos de mujeres con carga viral alta y recuento de células T CD4 bajo no se infectan.<sup>14, 27.</sup>

La transmisión transplacentaria del VIH es la forma menos frecuente del contagio madre a hijo. A pesar exposición continua y prolongada al virus por el intercambio bidireccional celular entre la madre y el feto, solo el 5-10% de los niños se infectan.<sup>24,28.</sup>

Los mecanismos moleculares de la transmisión vertical aún no han sido completamente aclarados, sin embargo, se informa que ciertos genotipos menores son transmitidos madres-hijos.<sup>29</sup> Por otra parte, se reconoce que el fenotipo macrófago-tropo (R5) está involucrado en la transmisión vertical de esta infección.<sup>30.</sup>

La transmisión del virus ocurre por contacto directo con las células libres de viriones, que a su vez son permisivas por la interacción entre las células infectadas y las células blanco, o bien por transferencia viral entre las células no infectadas (como las células dendríticas y las células B) con las células CD4 mediante sinapsis virológica. La infección de célula a célula es la forma más efectiva para perpetuar esta infección, por esta razón puede ocurrir aun cuando exista una baja concentración de la carga viral, y a pesar de la supresión del virus.<sup>14,24.</sup>

La infección por VIH solo ocurre en las células T activadas, los intercambios materno-fetal que se llevan a cabo durante la gestación potencialmente transmiten el VIH y promueven el desarrollo de la regulación de células T fetales (Tregs). Estas células suprimen activamente las respuestas inmunes desarrolladas por el feto hacia la madre.<sup>24, 31.</sup>

En ausencia de profilaxis antirretroviral, la mayoría de la transmisión del VIH ocurre en el momento del parto, es incierto si esto se debe a la transferencia transplacentaria del virus durante el parto o a la exposición infantil a secreciones maternas y sangre al

momento de su nacimiento<sup>24</sup>. Adicionalmente, las citoquinas inflamatorias y las quimiocinas presentes en placentas de madres que transmitieron el virus de forma intrauterina no se encuentran presentes en aquellas placentas en las que la transmisión fue durante el trabajo de parto, sugiriendo un mecanismo diferente de transmisión que es poco probable que sea transplacentaria <sup>24,32</sup>. Algunos factores aumentan el riesgo de transmisión del VIH intraparto, tales como una adquisición reciente del virus por una mayor exposición viral y decremento de la respuesta inmune materna, carga viral elevada, uso materno de drogas intravenosas, presencia concomitante de enfermedades de transmisión sexual, bajo conteo de CD4, corioamnionitis, ruptura prolongada de membranas, úlceras genitales maternas, candidiasis vaginal. En cuanto a factores propios del recién nacido se encuentran bajo peso y prematuridad.<sup>24</sup>

Una característica única de la transmisión pediátrica es que generalmente ocurre en presencia de anticuerpos específicos para el VIH. Durante el tercer trimestre de gestación, la inmunoglobulina materna G (IgG) se transfiere de forma transplacentaria, de modo que, al término de la gestación, los niveles infantiles son equivalentes o superiores a los de la circulación materna.<sup>24, 33</sup>

Respecto a la lactancia materna, se estima que al menos de uno de cada cinco recién nacidos se infectan a través de la leche materna, la transmisión del VIH-1 mediante el seno materno al igual que la transmisión sexual, depende de una disrupción de una barrera epitelial. <sup>24</sup>

Los niveles de ARN en la leche materna son al menos 100 veces más bajos que los de la circulación, en ausencia de tratamiento antirretroviral, aproximadamente un tercio de las mujeres infectadas con VIH tienen Niveles de ARN del virus por debajo de 50 copias/ml, mientras que otro tercio elimina el virus de manera intermitente. <sup>24</sup>

La leche materna contiene una gran variedad de factores que podrían facilitar o dificultar la transmisión directa o indirecta del VIH. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios han demostrado que las altas concentraciones de moléculas proinflamatorias (CXCL12, CCL5 IL-8, IL-15, proteína inflamatoria de macrófagos 1a) se han asociado con un mayor riesgo de transmisión del virus, mientras que los

niveles bajos de IL-7 también se han correlacionado con la transmisión del VIH un estudio.<sup>34,35</sup> Los componentes de protección en estudios clínicos incluyen  $\alpha$ -defensinas, cadenas largas n-6.<sup>36</sup> Ácidos grasos poliinsaturados y eritropoyetina <sup>34</sup>.

La lactancia materna exclusiva reduce la transmisión de VIH en más de un 50% en comparación con la alimentación mixta. Se han propuesto mecanismos para explicar esta situación, la primera es que la alimentación mixta altera el epitelio del aparato digestivo del recién nacido, disminuyendo la exposición a moléculas bioactivas en la leche que promueven la integridad intestinal, disminuyen la inflamación y proporcionan protección antimicrobiana, facilitando la entrada del virus a los enterocitos. El segundo mecanismo potencial es que la lactancia materna no exclusiva interrumpe la integridad del epitelio mamario, esta interrupción conduce a la estasis de leche y congestión mamaria, aumentando permeabilidad epitelial, lo que favorece el paso bidireccional de sustancias entre los conductos lácteos y la circulación. <sup>14,24</sup>.

## **2.6 CUADRO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN PEDIÁTRICA POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se traduce en una amplia gama de consecuencias clínicas, que comprende desde el estado de portador asintomático hasta enfermedades oportunistas que ponen en peligro la vida del paciente.<sup>3</sup>

Sin tratamiento, la historia natural de la infección por VIH se caracteriza por una inmunosupresión progresiva causada por una depleción de linfocitos CD4, la cual predispone al paciente a padecer infecciones oportunistas y tumores de alto grado de malignidad. La mayoría de estos niños desarrollan SIDA y fallecen antes de los 5 años de edad. <sup>37</sup>. Puede existir un período de latencia clínica prolongado, durante el cual muchos pacientes desconocen que tienen esta infección.<sup>3</sup>

Al nacimiento, sólo una pequeña cantidad de recién nacidos presentan signos de la infección por el VIH, sin embargo, se estima que hasta el 80-90% de los niños ya habrá presentado manifestaciones clínicas al año de edad. <sup>38</sup>

La infección por el VIH causa tres tipos principales de manifestaciones: enfermedad viral aguda, que se observa en las primeras semanas de la infección y se asocia a carga viral elevada y una gran respuesta inmunitaria por parte del huésped; procesos mediados inmunológicamente relacionados con las respuestas del huésped ante la infección viral crónica y por último enfermedades oportunistas debidas a la alteración de las respuestas del huésped.<sup>3</sup>

La infección por el VIH en niños tiene un espectro amplio de manifestaciones clínicas, algunos infantes presentan signos severos de inmunodeficiencias y otros manifiestan signos y síntomas inespecíficos como hepatoesplenomegalia, falla de medro, fiebre no explicada persistente o cuadros recurrentes de parotiditis y gastroenteritis<sup>38, 39</sup>.

Cerca del 30-50% de los niños presentan infecciones oportunistas en etapas tempranas, de las cuales la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es la más frecuente, estimándose que cerca del 50% de los pacientes diagnosticados con la infección por VIH antes del año de edad la presentarán, con mayor incidencia entre los 3 y 6 meses de edad. Otra infección oportunista frecuente en pacientes pediátricos es la infección por el Citomegalovirus.<sup>38, 39</sup> Se considera que son menos susceptibles a otras infecciones oportunistas como toxoplasmosis, tuberculosis, criptococosis e histoplasmosis, además de que raramente desarrollan sarcoma de Kaposi u otras neoplasias asociadas al virus.<sup>38, 40</sup>

Entre los niños infectados por VIH verticalmente, existe una considerable variabilidad en cuanto a manifestaciones clínicas, progresión de la enfermedad, inmunosupresión y mortalidad, habiéndose descrito dos patrones clínicos y de progresión en niños no tratados:<sup>37</sup>

**Forma de comienzo lentamente progresivo:** forma más frecuente de presentación del VIH transmitido verticalmente, ocurre en aproximadamente el 80% de los enfermos pediátricos. El sistema inmunológico de estos pacientes es capaz de iniciar una respuesta inmune eficaz contra el VIH la cual brinda protección durante varios años, por lo que suelen presentar signos inespecíficos de la infección en los primeros 12 meses de vida; tras este periodo, suelen quedar asintomáticos durante 2- 5 años, y a partir de entonces, se produce un deterioro inmunológico progresivo con predisposición a las infecciones oportunistas. Hasta un 11% de estos niños pueden

permanecer hasta los 8 años clínicamente asintomáticos e inmunológicamente competentes, denominados progresores lentos.<sup>37</sup>

**Forma de comienzo precoz:** se presenta hasta en 26-38% de los niños infectados por el VIH, debuta con sintomatología grave durante los primeros meses de vida. El 80% de ellos fallecen antes de los dos años por infecciones oportunistas e infecciones bacterianas graves, presentando supervivencia menor al 10% a los 5 años de evolución de la enfermedad. Se postula que esos niños han adquirido la infección intraútero con afectación severa del timo y sistema inmunológico inmaduro del recién nacido, favoreciendo el desarrollo de infecciones graves en los primeros meses de vida <sup>37</sup>.

## **2.6.A SÍNDROME RETROVIRAL AGUDO**

Enfermedad similar a la mononucleosis, denominada síndrome retroviral agudo, es la manifestación inicial de la infección por el VIH en la mitad o en los dos tercios de las personas recientemente infectadas.<sup>3</sup>

Las características clínicas del síndrome retroviral agudo son inespecíficas y variables. El inicio de la enfermedad es de 1 a 6 semanas tras la exposición al virus, pero tiene un valor máximo a las 3 semanas. <sup>3,41</sup>. Los síntomas predominantes son: fiebre, diaforesis, malestar general, mialgias, anorexia, náuseas, diarrea, faringitis no exudativa, cefalea, fotofobia y meningismo. Dos tercios de ellos pueden cursar con exantema troncular, maculopapular, similar a la roséola o urticariforme. Una minoría de enfermos presenta signos neurológicos además de meningitis, entre los que se encuentran encefalitis, neuropatía periférica y polineuropatía ascendente (síndrome de Guillain-Barré). La exploración física revela la presencia de linfadenopatía cervical, occipital o axilar, exantema y, con menos frecuencia, hepatoesplenomegalia. Por lo general, los síntomas se resuelven en 10-15 días.<sup>3, 14, 24</sup>.

## 2.6.B MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

**Manifestaciones endocrino-metabólicas:** la infección por VIH se ha asociado a distintos desordenes metabólicos, el más notable es la hiperlipidemia, en especial la hipertrigliceridemia, la cual predispone a la redistribución de la grasa a nivel abdominal, favoreciendo la resistencia a la insulina y en personas susceptibles el desarrollo de diabetes mellitus tipo II, también es común la aparición de lipohipertrofia que resulta en la acumulación de tejido graso en localizaciones atípicas como la característica jiba de búfalo e incremento del perímetro del torso, algunos antirretrovirales como los inhibidores de la proteasa favorecen este fenómeno al alterar la síntesis de lípidos. La lipodistrofia se caracteriza por una migración del tejido graso subcutáneo a los compartimientos viscerales, es frecuente también la presencia de acidosis láctica, resistencia a la insulina e hiperglucemia <sup>43</sup>. Tanto en varones como en mujeres con infección por el VIH y pérdida ponderal o emaciación, se ha notificado la presencia de hipogonadismo, en concreto disminución de las concentraciones de testosterona o dihidrotestosterona <sup>3, 42</sup>.

**Manifestaciones orales:** se estima que cerca del 90% de los pacientes infectados por el VIH presentarán manifestaciones orales en algún momento de la evolución de la enfermedad, siendo la más frecuente la candidiasis, misma que se llega a presentar hasta en un 75% de los pacientes, es frecuente también la presentación de úlceras aftosas, lesiones orofaríngeas por virus herpes, citomegalovirus, leucoplasia vellosa, gingivitis, periodontitis, y estomatitis necrotizantes. Se ha comprobado que la severidad y recurrencia de estas manifestaciones bucales están estrechamente relacionadas con el estado inmunológico del paciente, siendo menos frecuentes tras el inicio del tratamiento antirretroviral, una vez que la función inmune es reconstituida <sup>43,44</sup>.

**Manifestaciones oculares:** extremadamente frecuentes durante la enfermedad por VIH, con una amplia variedad de manifestaciones como la oftalmopatía por herpes zoster, queratoconjuntivitis, queratitis, iridociclitis, microvasculopatía en retina, retinitis

infecciosa por citomegalovirus, varicela zoster, toxoplasma y causas bacterianas (Sífilis) o fúngicas (*P. jirovecii*).<sup>45</sup>

**Manifestaciones cutáneas:** ocurren con mucha frecuencia, pueden estar relacionadas con la enfermedad primaria o con una enfermedad secundaria, la frecuencia y la gravedad aumenta en medida que la enfermedad progresa y la función inmune disminuye. Pueden dividirse en cinco categorías: infecciosa de origen bacteriano (*S.aureus*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *Bartonella spp.*), viral (*Herpes simplex I*, *Herpes simplex II*, *Epstein-Barr*, *Varicela zoster*, *Citomegalovirus*, *Papiloma virus*), fúngica (*Candida albicans*, *Pityrosporum ovale*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*). Enfermedades pápulo-escamosas como dermatitis seborreica, psoriasis, síndrome de Reiter, ictiosis, eczema. Neoplasias como sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin. Inflamatorias como efectos medicamentosos secundarios y reacciones de fotosensibilidad.<sup>43, 46</sup>

**Manifestaciones pulmonares:** suelen dividirse en causas infecciosas, no infecciosas y malignas. La neumonitis linfocítica intersticial es la manifestación más frecuente en los pacientes pediátricos, se cree que está relacionada con una respuesta inmunológica tardía al virus Epstein-Barr. Aproximadamente el 30-40% de los niños infectados perinatalmente la presentarán. Clínicamente tienen un inicio insidioso con tos productiva asociada a linfadenopatía generalizada; los hallazgos radiográficos consisten en un infiltrado difuso, reticulonodular o nodular con o sin adenopatía hilar o mediastínica.<sup>3,43</sup>

**Manifestaciones cardíacas:** el virus de VIH se ha asociado con anomalías cardíacas hasta en un 70% de los pacientes, generalmente debutan en estadios avanzados de la enfermedad. Las alteraciones cardíacas más frecuentes son pericarditis, miocarditis, endocarditis, cardiomiopatía dilatada, hipertensión pulmonar, tumores cardíacos, derrame pleural (principalmente idiopático, aunque pueden llegar a detectarse causas infecciosas) y miocarditis linfocítica.<sup>3,43</sup>

**Manifestaciones neurológicas:** la complicación más frecuente e importante es la encefalitis subaguda, también conocida como encefalitis por SIDA o demencia por

SIDA, además puede causar meningitis aséptica, neuropatía periférica (sensorial y bilateral) y mielopatía (paraparesia espástica progresiva). Con menor frecuencia se observa polineuropatía desmielinizante inflamatoria.<sup>43</sup>

**Manifestaciones genitourinarias:** la manifestación más común es la glomerulopatía esclerosante la cual suele presentarse con proteinuria en rango nefrótico o no nefrótico e hipertensión. Las infecciones de vías urinarias pueden involucrar tanto a patógenos habituales como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *S. typhi* , agentes fúngicos como *H. capsulatum*, *C. neoformans* y virus como Citomegalovirus. También se han descrito lesiones malignas como sarcoma de Kaposi genital.<sup>43</sup>

**Manifestaciones reumatológicas:** es frecuente la presentación de artritis seronegativa que tiende a ser oligoarticular, afectando principalmente extremidades inferiores, siendo generalmente autolimitada. Suelen tener positivo el antígeno leucocitario HLA-B27. Las personas infectadas por el VIH son más susceptibles a la artritis séptica y a las miopatías, especialmente polimiositis. Se ha descrito un incremento en la frecuencia de las vasculitis, formación y ruptura de aneurismas.<sup>3,43</sup>

**Manifestaciones gastrointestinales:** son bastante comunes durante el curso de la infección por VIH, siendo la más frecuente la candidiasis esofágica, se encuentra hasta en 60-75% de los pacientes con SIDA, es también común la presencia de esofagitis por citomegalovirus resultando en úlceras de la mucosa. Clínicamente existe disfagia y esofagoespasmo. Pueden existir trastornos del tracto biliar como colecistitis calcárea generalmente asociada a *Cryptosporidium*, puede existir también colangiopatía por SIDA (trastornos del tracto estenosis papilar esclerosante, colangitis y conducto biliar extrahepático), pancreatitis. La diarrea afecta a más del 50% de los pacientes con SIDA en el transcurso de la enfermedad, generalmente está asociada a protozoos como *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *Blastocystis hominis*, los cuales pueden ser potencialmente mortales. Citomegalovirus es también una causa frecuente de diarrea y puede aislarse en biopsias del área rectosigmoidea.<sup>3,43</sup>

**Manifestaciones hematológicas:** La infección por el VIH puede afectar cualquier línea celular hematológica (leucocitos, eritrocitos y plaquetas). Aunque la neutropenia y la anemia se observan sobre todo en la enfermedad avanzada, la trombocitopenia se puede producir en los primeros estadios de la enfermedad. La trombocitopenia relacionada al VIH se debe a la destrucción de plaquetas mediada por el sistema inmunitario, así como también al deterioro de la formación, los pacientes suelen ser asintomáticos, incluso con trombocitopenia grave. Ésta responde en general al tratamiento antirretroviral. La neutropenia puede deberse tanto a la infección del VIH como a efecto adverso del tratamiento. La anemia es muy frecuente y corresponde a un factor independiente de fallecimiento.<sup>3,43.</sup>

### **2.6.C SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE**

El inicio del tratamiento antirretroviral altamente efectivo se asocia con reducción significativa del ARN del VIH y a un marcado incremento de las cifras de linfocitos CD4, esta mejoría de la función inmunitaria puede relacionarse con el paradójico empeoramiento de las infecciones oportunistas subyacentes como tuberculosis, enfermedad por complejo *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, hepatitis, varicela zoster, sarcoma de Kaposi.<sup>3</sup>

### **2.6.D ESTADIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

Cuando se diagnostica un nuevo caso de VIH/SIDA Pediátrico es clasificado según los criterios clínico (historia y examen físico) e inmunológico (sub-poblaciones de linfocitos CD4) siguiendo la Clasificación propuesta para niños por el CDC en 1994.<sup>37.</sup>

**Tabla 2. Estadificación clínica del VIH**

<p><b>Categoría N: asintomáticos</b> Niños que no tienen signos ni síntomas atribuibles a la infección VIH o aquellos que manifiestan solamente una de las condiciones descritas en la categoría A</p> <hr/> <p><b>Categoría A: síntomas leves</b> Niños que presentan 2 o más de las condiciones descritas a continuación, pero ninguna de las descritas en las categorías B y C: – Linfadenopatías (<math>\geq 0,5</math> cm en más de dos localizaciones; bilateral = 1 localización) – Hepatomegalia – Esplenomegalia – Parotiditis – Infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media</p> <hr/> <p><b>Categoría B: síntomas moderados</b> Niños que presentan manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por el VIH diferentes de las enumeradas en las categorías A y C. Como ejemplo, se describen algunas de las condiciones clínicas de esta categoría: – Anemia (<math>&lt; 8</math> g/dl), neutropenia (<math>&lt; 1.000/\text{mm}^3</math>) o trombopenia (<math>&lt; 100.000/\text{mm}^3</math>) persistiendo más de 30 días – Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (episodio aislado) – Candidiasis orofaríngea (muguet), persistiendo <math>&gt; 2</math> meses en niños mayores de 6 meses – Cardiomiopatía – Infección por citomegalovirus de comienzo precoz, en el primer mes de vida – Diarrea recurrente o crónica – Hepatitis – Estomatitis herpética (virus herpes simple) recurrente (más de dos episodios en un año) – Bronquitis, neumonitis o esofagitis por virus del herpes simple que se presenta precozmente en el primer mes de vida – Herpes zóster de al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma – Leiomiosarcoma – Neumonía intersticial linfoide o hiperplasia linfoide pulmonar compleja – Neuropatía – Nocardiosis – Fiebre persistente (<math>&gt; 1</math> mes) – Toxoplasmosis de comienzo antes del mes de edad – Varicela diseminada</p> <p style="text-align: right;">.../...</p>
<p><b>Categoría C: síntomas graves</b> Niños que presentan alguna de las condiciones recogidas en la definición de caso de SIDA de 1987, a excepción de la neumonía intersticial linfoide (la cual se incluye en la categoría B). Condiciones incluidas en la categoría C para niños infectados por el VIH: – Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de, al menos, dos infecciones con cultivos confirmados en un periodo de dos años) de los siguientes tipos: bacteriemia, neumonía, meningitis, osteoarticular o absceso de un órgano interno o cavidad corporal (excluyendo: otitis media aguda, absceso cutáneo superficial o de mucosas e infecciones relacionadas con catéteres) – Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquio, tráquea o pulmón) – Coccidioidomicosis diseminada (en más de un lugar o además de en pulmón o cervical o ganglionar) – Criptococosis extrapulmonar – Cryptosporidiasis o isosporiasis con diarrea persistente <math>&gt; 1</math> mes – Infección por CMV con comienzo de los síntomas después del primer mes de vida (en más de un lugar, además de en hígado, bazo o ganglios) – Encefalopatía (al menos uno de los siguientes hallazgos está presente durante al menos dos meses en ausencia de otra enfermedad que podría explicar el hallazgo): a) fallo de adquisiciones o pérdida de capacidades o de habilidad intelectual valorada por test neuropsicológicos o de escala de desarrollo; b) disminución del crecimiento cerebral o microcefalia adquirida demostrado por una medida del perímetro craneal o atrofia cerebral demostrada por TAC o RM (imágenes seriadas se necesitan en niños mayores de 2 años); y c) déficit motor, reflejos patológicos, ataxia o trastornos de la marcha – Infección por el virus herpes simple causando úlcera mucocutánea que persiste más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración afectando a un niño de más de un mes de edad – Histoplasmosis diseminada (en una localización distinta, o además de en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares) – Sarcoma de Kaposi – Linfoma primario del SNC – Linfoma de Burkitt o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido – Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> diseminada o extrapulmonar – Infección por otras especies de <i>Mycobacterium</i> o especies no identificadas, diseminadas (en una localización distinta, o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares) – Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> o <i>Mycobacterium kansasii</i> diseminada (en una localización distinta, o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares) – Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> – Leucoencefalopatía multifocal progresiva – Sepsis por <i>Salmonella</i> (no tifoidea) recurrente – Toxoplasmosis cerebral de inicio posterior al mes de vida – Síndrome caquético en ausencia de una enfermedad aparte de la infección VIH que pudiera explicar los siguientes hallazgos: a) pérdida de peso persistente <math>&gt; 10\%</math> de la línea basal; o b) pérdida de peso durante el seguimiento de al menos dos percentiles de las tablas en los niños de edad superior a 1 año; y c) peso por debajo del percentil 5 de las tablas de peso para talla, en dos controles consecutivos separados al menos 30 días; además de: a) diarrea crónica (dos o más deposiciones por día durante al menos 30 días); o b) fiebre documentada (durante un mínimo de 30 días, intermitente o constante)</p>

**Tabla 2.** Tomada de: León Leal J, González Faraco J, Pacheco Y, Leal L. La infección por VIH en la infancia y la adolescencia: avances biomédicos y resistencias sociales. *Pediatría Integral*. 2014;XVIII (3):161-174.

**Tabla 3. Clasificación inmunológica del VIH basada en el recuento de CD4 según la edad**

Categoría inmunológica	Edad de los niños					
	<12 meses		1-5 años		6-12 años	
	$\mu$ l	(%)	$\mu$ l	(%)	$\mu$ l	(%)
1. Sin inmunodepresión	$\geq 1500$	( $\geq 25$ )	$\geq 1.000$	( $\geq 25$ )	$\geq 500$	( $\geq 25$ )
2. Inmunodepresión moderada	750-1.499	(15-24)	500-999	(15-24)	200-499	(15-24)
3. Inmunodepresión grave	<750	(<15)	<500	(<15)	<200	(<15)

**Tabla 3.** Tomada de: León Leal J, González Faraco J, Pacheco Y, Leal L. La infección por VIH en la infancia y la adolescencia: avances biomédicos y resistencias sociales. *Pediatría Integral*. 2014;XVIII(3):161-174.

**Tabla 4. Clasificación de la infección por VIH en la edad pediátrica**

Categorías inmunológicas	Categorías clínicas			
	Asintomática	Sintomatología leve (A)	Sintomatología moderada (B)	Sintomatología grave (C)
1. Sin inmunodepresión	N1	A1	B1	C1
2. Inmunodepresión moderada	N2	A2	B2	C2
3. Inmunodepresión grave	N3	A3	B3	C3

**Tabla 4.** Tomada de: León Leal J, González Faraco J, Pacheco Y, Leal L. La infección por VIH en la infancia y la adolescencia: avances biomédicos y resistencias sociales. *Pediatría Integral*. 2014;XVIII(3):161-174.

## 2.7 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

Ninguna prueba puede detectar el virus inmediatamente después de la infección. La rapidez con que una prueba puede detectar la infección depende de diferentes factores, incluyendo el tipo de prueba que se utiliza. La precisión o fiabilidad de las diferentes pruebas del VIH se miden de acuerdo a su sensibilidad y su especificidad <sup>47</sup>.

En el curso de la infección se pueden utilizar varios marcadores víricos tanto para identificar la infección como para monitorizar su tratamiento, la cinética y el momento de aparición de cada uno de ellos es distinto, y la elección del marcador a detectar dependerá del objetivo del diagnóstico. <sup>48</sup>.

El primer marcador que aparece tras la infección es el ARN-VIH que se puede detectar por técnicas de amplificación a las dos semanas de la infección. Prácticamente al mismo tiempo que el ARN-VIH, se puede detectar el ADN de VIH integrado en el genoma celular (ADN proviral).<sup>7</sup> El antígeno p24 aparece en suero a los 11-13 días, y se puede detectar durante 1 mes y medio. Los anticuerpos se detectan en el suero a las tres o cuatro semanas de la infección, con una media de 22 días, y alcanzan su concentración máxima a las 10-12 semanas. Cuando aparecen los anticuerpos, disminuyen los niveles de viremia y desaparece el antígeno p24 como consecuencia de la formación de inmunocomplejo. <sup>7, 48, 49</sup>

## 2.7.A PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO SEROLÓGICAS

**Pruebas rápidas:** Se basan en la aglutinación de partículas sensibilizadas de látex, o eritrocitos, técnicas de Dot-inmunoensayo y de inmunocromatografía capilar. La sensibilidad oscila entre el 85-99% y la especificidad entre el 93-99%. Se suelen producir falsos negativos en muestras con bajo nivel de anticuerpos o estadios recientes de infección.<sup>48</sup>

**ELISA (Ensayo de Inmunoadsorción Ligado a enzimas):** se basa en el uso de antígenos o anticuerpos marcados con una enzima, de forma que los conjugados resultantes tengan actividad tanto inmunológica como enzimática. Al estar uno de los componentes (antígeno o anticuerpo) marcado con una enzima e insolubilizado sobre un soporte inmunoabsorbente la reacción antígeno-anticuerpo será revelada mediante la adición de un sustrato específico que al actuar la enzima producirá un color observable a simple vista o cuantificable mediante el uso de un espectrofotómetro o un colorímetro.<sup>47,49</sup>

Primera generación: detectan antígenos que se unen a los anticuerpos (IgG) contra el VIH, obtenidos mediante un lisado del cultivo del virus VIH-1. Período de ventana 8-10 semanas.<sup>48,49</sup>

Segunda generación: compuesta por péptidos sintéticos o antígenos de proteínas recombinantes solos o combinados con lisados virales, que se unen a IgG con alta afinidad. Elimina la reacción cruzada entre los antígenos y proteínas celulares. Período de ventana de 4-6 semanas.<sup>48,49</sup>

Tercera generación: utilizan péptidos sintéticos o antígenos de proteínas para unir anticuerpos (IgM e IgG) contra el VIH. Esta generación aumenta la sensibilidad con respecto a la otra en el periodo de seroconversión al detectar IgM. Acorta el período de ventana a 2-3 semanas.<sup>48,49</sup>

Cuarta generación: mismo mecanismo de la prueba de tercera generación, pero además incluye anticuerpos para detectar el antígeno p24, permitiendo la detección de la infección por VIH-1 previo a la seroconversión. El período de ventana es de 2 semanas. <sup>48,49.</sup>

**Western blot:** los diversos antígenos recombinantes o sintéticos específicos del VIH se adsorben en papel de nitrocelulosa. El anticuerpo, cuando está presente, se adhiere al antígeno en la tira y se detecta el complejo antígeno-anticuerpo utilizando conjugado enzimático y sustrato. Si el suero posee anticuerpos frente a una proteína se produce una banda coloreada que define la reactividad. Detecta anticuerpos contra proteínas específicas del VIH como las glicoproteínas de envoltura gp160, gp120 y gp41, las codificadas por el gen gag p55, p24 y p17 y las proteínas enzimáticas p66, p51 y p311. Las pruebas de Western Blot son una prueba confirmatoria altamente específica pero poco sensible. <sup>49</sup>

## **2.7.B PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULARES**

En ciertas situaciones, como los pacientes en el período de ventana y los bebés nacidos de madres VIH positivas, no se puede confiar en las pruebas de detección de anticuerpos (debido a la transferencia de anticuerpos maternos) y en estas situaciones el diagnóstico de las infecciones por VIH se establece mediante pruebas de biología molecular. <sup>47.</sup>

**Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** es la técnica más comúnmente empleada para la amplificación del ADN, en la cual se lleva a cabo una reacción enzimática in vitro que amplifica millones de veces una secuencia específica de ADN durante varios ciclos repetidos en los que la secuencia blanco es copiada. Para ello, la reacción aprovecha la actividad de la enzima ADN polimerasa, la cual de manera natural sintetiza el ADN en las células. Puede ser útil para el diagnóstico en personas que se encuentren en el período de ventana, en la identificación temprana de infectados, así como en el diagnóstico en menores de 18 meses. <sup>47.49</sup>

Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real: usa un sistema cuantitativo, a diferencia de la técnica usual en la que el análisis de los datos se hace de manera cualitativa. En la actualidad, el objetivo de la PCR en tiempo real es detectar y cuantificar secuencias específicas de ADN mediante el uso de reporteros fluorescentes. <sup>47</sup>

Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa: una hebra de ARN es retrotranscriptasa en ADN complementario (ADNc) usando una enzima llamada transcriptasa inversa, y el resultado, se amplifica en un PCR tradicional. <sup>47</sup>

**Análisis de amplificación de ácidos nucleicos (NAT):** detectan el virus, ya que capturan porciones del ARN del VIH y las amplifican para facilitar su detección. Pueden dar resultados positivos o negativos (cualitativa), o indicar la cantidad exacta de virus presente en la sangre (cuantitativa). Por su elevado costo, no es una prueba rutinaria. <sup>48</sup>

### **2.7.C PRUEBAS DE MONITOREO**

**Viremia plasmática o carga viral:** se define como el número de copias de ARN del virus que se encuentra presentes en plasma, puede obtenerse por diversos métodos, el más utilizado es la PCR. Su determinación, junto con la cifra de linfocitos CD4 y la situación clínica del paciente, se emplea para establecer las decisiones terapéuticas y para la monitorización del tratamiento antirretroviral. <sup>47</sup>

### **2.7. D PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES**

El conocimiento de los mecanismos que llevan a la selección de resistencias de cada fármaco antirretroviral, junto con la posibilidad de detectar su presencia o no ha modificado la forma de utilización de la terapia antirretroviral. Entre las técnicas disponibles para la detección de resistencias se encuentran los métodos fenotípicos que consisten en enfrentar al virus a diferentes concentraciones de un determinado fármaco y establecer el grado de inhibición comparando con cepas control, y los

métodos genotípicos, que emplean el análisis de la secuencia de ácidos nucleicos del virus para detectar la presencia de mutaciones de resistencia. <sup>48, 50.</sup>

**Tabla 5. Mutaciones comunes asociadas a resistencia del VIH**

Mutaciones de resistencia	Antirretrovirales asociados a resistencia
<b>ITIAN</b> M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y, K219Q, K219E	TAM: <i>Thymidine Associated Mutations</i> o mutaciones asociadas a timidina Alto nivel de resistencia a la mayoría de los ITIAN, excepto 3TC y FTC
M184V Inserción 69	3TC, FTC Se selecciona después de las TAM Alto nivel de resistencia a la mayoría de los ITIAN
K65R Y115F L74V V75I	ABC, tenofovir ABC DdI D4T
<b>ITINN</b> K103N Y181C Y188C	EFV y NVP NVP y EFV
<b>IP</b> D30N, N88D, N88S L90M, G84V V82A, V82T, V82F I47V, I50V I84V, L10I, L10F, K20R, K20M, M36I, M46I, M46L, I54V, I54L, A71V, A71T	NFV y otros IP SQV y otros IP RTV, IDV y otros IP APV, LPV y otros IP  Aumento secuencial de mutaciones acumuladas tras fracaso virológico Alto nivel de resistencia a la mayoría de los IP

**Tabla 5.** Tomada de: Ramos JT, et al. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2005;23(5):279-312

## 2.8 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El tratamiento de la infección por VIH en pacientes pediátricos ha evolucionado desde que se diagnosticó el primer caso pediátrico en nuestro país. <sup>51.</sup> Al principio de la epidemia, la única opción terapéutica disponible era optimizar el manejo de las infecciones oportunistas, posteriormente, con la aparición paulatina de los distintos antirretrovirales, los pacientes fueron sometidos a regímenes de monoterapia y biterapia con los que se obtenían beneficios muy transitorios. Fue en la década de los 90 cuando se produjo una auténtica revolución en el manejo de los pacientes infectados por VIH con el advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), en la que se combinan tres o más fármacos antirretrovirales que actúan en distintas dianas del ciclo biológico del VIH, induce una marcada supresión de la viremia y recuperación del sistema inmune <sup>37.</sup> Por consecuencia se ha incrementado notablemente la sobrevida, se ha logrado la disminución de las infecciones oportunistas, una mejoría en el desarrollo psicomotor y en la calidad de vida de los pacientes pediátricos con VIH. <sup>51</sup>

El grupo de consenso de pediatría recomienda el inicio de antirretrovirales en todos los niños, niñas y adolescentes que viven con VIH independientemente de su condición clínica, cuenta de CD4 o conteo de carga viral al diagnóstico debido a que ofrece mayores probabilidades de preservar o restaurar la función inmune y de retardar la progresión de la enfermedad.<sup>51</sup>

## **2.8. A GENERALIDADES DE LOS DIFERENTES GRUPOS ANTIRRETROVIRALES**

En la actualidad existen disponibles 6 familias de antirretrovirales que pueden ser agrupadas de acuerdo a su mecanismo de acción en:

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (INTR)
2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTR)
3. Inhibidores de la proteasa (IP)
4. Inhibidores de la fusión
5. Antagonista de correceptores CCR5
6. Inhibidores de la integrasa (INSTI)

**Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (INTR):** clase farmacológica más antigua de los antirretrovirales. Son profármacos que poseen un mecanismo competitivo con los nucleósidos o nucleótidos fisiológicos. Se incorporan a la cadena de DNA viral interrumpiendo la elongación de la misma y como consecuencia, inhiben la replicación viral.<sup>52, 53</sup>

De acuerdo con su estructura molecular se pueden dividir en análogos de bases púricas: adenosina (didanosina) y guanosina (abacavir) y análogos de bases pirimidínicas: timidina (zidovudina y estavudina) y citidina (emtricitabina, lamivudina). Estos fármacos requieren tres fosforilaciones en el interior de la célula para activarse. En cambio, tenofovir es un análogo de nucleótidos (análogo de adenina), por lo que requiere una fosforilación menos para activarse.

Lamivudina cuenta con una barrera genética muy baja y la mayoría de pacientes en los que se produce un fallo virológico con una combinación antirretroviral que incluye este fármaco desarrollan la mutación M184V/I que confiere resistencia completa a la misma<sup>53, 54</sup>

**Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTR):** se caracterizan por ser drogas activas, actúan a través de un mecanismo no competitivo, uniéndose directamente y de manera reversible al centro catalítico de la transcriptasa reversa o en un sitio cercano al mismo, provocando cambios conformacionales en la enzima que inhibe la DNA polimerasa, tanto la dependiente de DNA como RNA. Son fármacos activos específicos sobre el VIH-1, sin ser activos frente al VIH-2. Actualmente se encuentran disponibles un total de 4 INNTR: dos de primera generación (efavirenz y nevirapina) y dos de segunda generación (etravirina y rilpivirina).<sup>53, 54</sup>

**Inhibidores de la proteasa (IP):** drogas activas que no requieren ninguna transformación intracelular. Inhiben la enzima encargada de la maduración de las proteínas virales, generando inhibición potente de la replicación viral. La inhibición de la proteasa no impide que se sinteticen los grandes polipéptidos virales codificados por gag y pol, pero al no fragmentarse estos no son funcionales y no se producen virus con capacidad infectiva.<sup>52</sup> Actualmente están comercializados 5 IP: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir y saquinavir. Ritonavir no se utiliza como antirretroviral, sino como booster o potenciador farmacológico a bajas dosis, el último potenciador o booster lanzado al mercado fue el cobicistat el cual es un potenciador selectivo del citocromo P450 de las isoenzimas CIP3A4, y es un débil inhibidor del CIP2D6, no posee de inducción enzimática en comparación a ritonavir, y su impacto en el perfil lipídico es levemente mejor que ritonavir.<sup>55</sup> Una característica importante de los IP potenciados es su elevada barrera genética para el desarrollo de resistencias, debiendo acumularse múltiples mutaciones para que el virus sea resistente. se ha observado que los IP de última generación, especialmente DRV, ofrecen una barrera genética más elevada que los otros IP<sup>52</sup>.

**Inhibidores de la fusión (enfuvirtide o T-20):** capaz de inhibir la fusión de la cubierta viral del VIH con la membrana celular, impidiendo el ingreso del contenido viral en los linfocitos. Su actividad frente al VIH es independiente de correceptor utilizado (CCR5 y/o X4) Su uso en la actualidad está reservado para pacientes con virus multirresistentes. Su barrera genética es baja y si no se acompaña de otros fármacos activos rápidamente aparecen mutaciones de resistencia, perdiendo su eficacia<sup>52,54</sup>.

**Antagonista de correceptor CCR5 (maraviroc)** indicado en el tratamiento de la infección por el VIH-1 con tropismo CCR5 detectable mediante test tropismo validado y en combinación con otros fármacos ARV. Actúa bloqueando la entrada del VIH a las células humanas. No es eficaz frente a virus con tropismo dual, mixto o X4. <sup>52</sup>.

**Inhibidores de la integrasa (INSTI):** actúan en un paso replicativo del VIH diferente del resto de las familias de antirretrovirales, ya que bloquean el paso de transferencia de hebra del proceso de integración. Como resultado, cuando está presente el INSTI, el sitio activo de la enzima es ocupado y el proceso de integración se detiene. Se dividen en primera generación (Raltegravir y Elvitegravir) y de segunda generación (dolutegravir), este último con la mayor barrera genética del grupo. <sup>52</sup>

## **2.8.B COLUMNA VERTEBRAL DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

La columna vertebral del tratamiento antirretroviral está constituida por tres fármacos, dos de los cuales corresponden a los INTR, siendo de elección la 3era droga entre las familias de INNTR, IP, INSTI. Actualmente la tercera droga de elección en países desarrollados son los inhibidores de integrasa, sin embargo, en México esta familia de antirretrovirales se encuentra restringida al requerir de la aprobación de comités nacionales de resistencia a antirretrovirales para su inicio en pediatría. A continuación, se muestra una tabla con el back bone del tratamiento antirretroviral inicial propuesto para la edad pediátrica por CENSIDA, con actualización de la guía en mayo del 2018. <sup>51</sup>.

## Tabla 6. Esquema antirretroviral inicial en la edad pediátrica

**Tabla 6.** Tomada de: Guía de manejo antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA. Ciudad de México: México. Secretaría de Salud; 2018.

### 2.8.C FALLA VIROLÓGICA, CLÍNICA E INMUNOLÓGICA

**\*Falla virológica:** Evidencia de progresión de la enfermedad basada en cualquiera de los siguientes parámetros: carga viral con más de 50 copias/ml detectable en más de una ocasión después de 12 meses de tratamiento, detección repetida de carga viral, especialmente >500 copias/ml en niñas y niños que habían alcanzado niveles indetectables en respuesta a tratamiento antirretroviral.<sup>51</sup>.

**\*Falla inmunológica:**

**-Respuesta inmunológica incompleta:** incapacidad de mantener o alcanzar la cuenta o porcentaje de CD4 al menos por arriba de la categoría de inmunosupresión grave de acuerdo a la edad.<sup>51</sup>.

**-Declinación inmunológica durante el tratamiento:** disminución sostenida mayor o igual de 5% de CD4 a cualquier edad o disminución de la cuenta de CD4 por debajo de la basal en niñas/os mayores de 5 años.<sup>51</sup>

**\*Falla clínica:** aparición de nuevas infecciones oportunistas y/o la evidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento. En pacientes con control virológico e inmunológico, el desarrollo de síntomas clínicos puede no representar falla, principalmente en pacientes que acaban de iniciar el tratamiento antirretroviral.<sup>51</sup>

#### **2.8.D TRATAMIENTOS ANTIRRETROVIRALES DE SEGUNDA LÍNEA**

En caso de falla terapéutica se debe investigar a fondo la posibilidad de falla en el apego, valorar el historial de antirretrovirales previos., considerar las interacciones medicamentosas, realizar un ensayo de resistencia durante la terapia en falla o máximo cuatro semanas después de haberla suspendido y en caso de tener genotipos previos el análisis de los mismos.<sup>51</sup>

El nuevo régimen debe incluir idealmente tres y por lo menos dos antirretrovirales completamente activos y que no estén incluidos en el esquema anterior. Idealmente se deben cambiar los dos INTR. En caso de falla a un IP se recomienda cambiar por un INNTR. En ocasiones es posible reintroducir medicamentos previamente suspendidos por intolerancia, siempre y cuando no exista resistencia (comprobado por genotipo).<sup>51</sup>

Los fármacos antirretrovirales más utilizados en esquemas de rescate por falla terapéutica son:

- Inhibidores de proteasa: darunavir/r
- Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos: etravirina
- Inhibidores de integrasa: raltegravir, dolutegravir
- Inhibidores de fusión y entrada: maraviroc, enfuvirtide

En caso de falla al tratamiento se recomienda consultar a un centro de atención especializada, y si se sospecha o se identifica multirresistencia derivarlo al mismo para su manejo.<sup>51</sup>

**Tabla 7. Esquemas antirretrovirales de segunda línea en la edad pediátrica**

Esquema previo	Cambio recomendado
2 INTR + INNTR	2 INTR + IP/r 2 INTR + Inhibidor de integrasa
2 INTR + IP/r	2 INTR+1 INNTR 2 INTR + 1 IP/r diferente 2 INTR + inhibidor de integrasa INTR + inhibidor de integrasa + (INNTR o IP/r diferente)
2 INTR + II	2 INTR + IP/r Se requiere de valoración por el comité correspondiente
Esquemas que han fracasado que incluyan INTR+INNTR+IP/r	Se requiere de valoración por comité <i>ad hoc</i>
<p><i>Todos los esquemas deben evaluarse de acuerdo con los antecedentes de los antirretrovirales utilizados, y de acuerdo con el genotipo.</i></p> <p><i>INTR: inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa; INNTR: inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa; IP/r: inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir; II: inhibidor de integrasa.</i></p>	

**Tabla 7.** Tomada de: Guía de manejo antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA. Ciudad de México: México. Secretaría de Salud; 2018.

## 2.9 ANTECEDENTES

Martínez Aguilar y colaboradores, describieron en la Revista Mexicana de Salud Pública en el año 1995 la experiencia de la clínica de inmunodeficiencias del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en la atención de niños con infección por VIH/SIDA desde 1985-1994 mediante la revisión de los expedientes médicos. Se encontró un total de 130 pacientes, de los cuales 74 pertenecían al sexo masculino y 56 al sexo femenino, con una relación 1.3:1. El mecanismo de adquisición más común fue la forma vertical en el 62.3%, el 29.3% por transfusión sanguínea y 6.2% por vía sexual, no se logró establecer el mecanismo de transmisión en el 2.3%. Al diagnóstico 25 niños se encontraban asintomáticos y 105 sintomáticos con hallazgos inespecíficos, destacando la diarrea crónica (77.3%), hepatomegalia en el 70.7%, pérdida de peso en el 69.5% y linfadenopatía en el 63.4%. 44 pacientes presentaron infecciones oportunistas a largo del periodo de seguimiento, siendo el *Cryptosporidium* el agente causal número uno, seguido de *P. carinni*, *Citomegalovirus* y *Candida*. 87 niños presentaron infecciones bacterianas recurrentes, siendo la neumonía la infección recurrente más común. Los resultados del tratamiento antirretroviral mostraron mejoría en el peso, talla y cuenta de CD4, sin embargo, no se incluyó carga viral actual al momento de la realización del estudio ni se menciona la cantidad de pacientes en indetectabilidad.<sup>56</sup>

En Colombia, Bustamante Gallego y colaboradores realizaron un estudio descriptivo, retrospectivo transversal a partir de las historias clínicas de los niños con diagnóstico de infección por VIH entre 1997-2005. Se encontraron un total de 54 niños con predominio en el sexo femenino (28 vs 26). La edad al diagnóstico fue desde 24 días hasta 108 meses (promedio 16.5 meses). El mecanismo de transmisión de la infección fue vía vertical en el 96.3% de los casos. El estadio clínico más frecuente que se presentó al diagnóstico de la infección fue el B en el 66.7%, seguido del C en el 20.4% y un 11% correspondió al estadio A. Respecto al recuento de CD4, 33.3% presentaban >25% de CD4 (categoría 1), 31.5% se encontraban en la categoría 2 (15-25% de CD4) y 31.5% en categoría 3 con <15% de CD4. No se contó con los datos de la estadificación inicial en el 8 pacientes. La carga viral promedio con la que se realizó el diagnóstico fue de 447,582 copias. Respecto a las manifestaciones clínicas más frecuentemente mencionadas durante el seguimiento de estos pacientes en la consulta fueron las manifestaciones digestivas como diarrea en el 59.3%, hepatomegalia 57.4%, esplenomegalia 44.4% y vómito en el 20.4%. A nivel respiratorio el principal síntoma fue la neumonía en 72.2% de los pacientes. A nivel neurológico se detectó retraso psicomotor en el 24.1%. Respecto al sistema hematológico y linfático se observó adenomegalias en el 42.6%. EL 70.4% de los pacientes presentaron fiebre como principal signo de la enfermedad. <sup>57</sup>.

Wu y colaboradores, en Chile realizaron una cohorte con los datos de niños y adolescentes con infección por VIH/SIDA que fueron detectados desde 1987 hasta el 2014. Se encontraron 375 niños infectados por VIH, de los cuales 18 se habían trasladado al programa de adultos, 73 habían fallecido por causas relacionadas con el VIH y 39 perdieron su seguimiento, dejando un total de 245 niños que continuaban en seguimiento, de los cuales el 53% pertenecían al sexo femenino. El promedio de edad al diagnóstico fue de 2 años 4 meses, con un rango de 1 mes a 14 años. La etapa clínica más frecuente al diagnóstico fue B en el 28.2%, C en el 27.8%, A en el 26% y N en el 17.8%, respecto al estadio inmunológico el estadio 3 fue el más frecuente en el 38%, estadio 1 en el 32% y estadio 2 en el 30%.

La edad promedio al inicio del tratamiento antirretroviral fue a los 3 años 2 meses. Se describe el uso de 1-2 esquemas antirretrovirales en el 75% de los pacientes, siendo únicamente 25% los que utilizaron más de 3 esquemas antirretrovirales por falta de respuesta. Los esquemas antirretrovirales más utilizados fueron los de triterapia con 2 inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos + un inhibidor de transcriptasa

reversa no nucleósidos (47%), seguido del uso de 2 inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos + un inhibidor de proteasa en el 37% de los pacientes.

Se re-estadificó a los pacientes al momento de la realización del estudio, encontrándose la mayoría (36%) en una etapa clínica C con una clasificación inmunológica 1 (70%).<sup>58</sup>

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, hasta el año 2016 existían 36.7 millones de personas infectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana a nivel mundial, con un estimado de 1.8 millones de casos nuevos por año, siendo 180,000 casos por año los detectados en la población pediátrica (0-14 años).<sup>12</sup> En México, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA reportó hasta el 31 de junio de 2018 198,598 personas infectadas por VIH, de los cuales 4,006 casos corresponden a la población pediátrica. Se estimó un total de 2,644 casos nuevos de VIH/SIDA diagnosticados durante el primer semestre del 2018, 20 casos en menores de 14 años.<sup>13</sup> En Jalisco, el Consejo Estatal para la Prevención del SIDA reportó para el primer trimestre del 2019 un total de 13,532 casos de infección por VIH (6.6% de los casos respecto al total nacional) y 35 casos nuevos notificados, sin especificarse los casos correspondientes a la población pediátrica.<sup>13</sup>

Se estima que existen cerca de 4,006 casos de VIH/SIDA en menores de 14 años a nivel nacional, siendo la UMAE de pediatría el hospital perteneciente al IMSS que brinda atención a pacientes pediátricos con infección por VIH de distintos estados de la República mediante la consulta externa en la clínica de VIH, contando con alrededor de 40 pacientes censados en la base de datos dirigida por el servicio de infectología pediátrica, siendo la atención de este grupo de pacientes una prioridad para el IMSS.

El tratamiento antirretroviral ha transformado a la infección por el VIH y al SIDA, de una enfermedad que se consideraba como mortal a una enfermedad crónica, lo que ha llevado a que pacientes pediátricos, como los atendidos en la UMAE de pediatría logren incorporarse a una vida productiva en su edad adulta, para lo cual es de vital importancia su monitoreo estrecho mediante la consulta externa de infectología pediátrica con el fin de garantizar un adecuado control virológico, detectar efectos secundarios al tratamiento antirretroviral, la posibilidad de resistencias al tratamiento otorgado y actuar oportunamente en caso

necesario con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Este estudio permitirá conocer la situación clínica y virológica actual de los pacientes portadores de infección por VIH, los resultados obtenidos ayudarán a establecer áreas de oportunidad y planes de trabajo a mediano plazo en la clínica de VIH con el objetivo de optimizar la atención otorgada a nuestra población infantil con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Este estudio es de tipo descriptivo, por lo que sólo determinará la situación virológica y clínica de los pacientes con VIH en el periodo de tiempo especificado, pudiendo existir variaciones en los distintos parámetros evaluados en meses no incluidos en este protocolo. El presente trabajo no establecerá causalidad y estamos supeditados a los datos que se encuentren en los expedientes clínicos, teniendo la posibilidad de pérdida de algunos de ellos

El Hospital de Pediatría como unidad de tercer nivel de atención y centro de referencia de diversos estados de la República, cuenta con un gran número de pacientes portadores de infección por VIH que se encuentran en tratamiento antirretroviral y que acuden de forma constante a la consulta externa de infectología pediátrica. Este trabajo recopilará los datos clínicos y virológicos obtenidos mediante la revisión de los expedientes de aquellos pacientes con diagnóstico de infección por VIH pertenecientes a la UMAE.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se estima que existen cerca de 4,006 casos de VIH/SIDA en menores de 14 años a nivel nacional, siendo la UMAE de pediatría el hospital perteneciente al IMSS que brinda atención a pacientes pediátricos con infección por VIH de distintos estados de la República mediante la consulta externa en la clínica de VIH, contando con alrededor de 40 pacientes censados en la base de datos dirigida por el servicio de infectología pediátrica, siendo la atención de este grupo de pacientes una prioridad para el IMSS, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

##### **4.1. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son las particularidades clínicas y virológicas de los pacientes pediátricos con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en un hospital de tercer nivel?

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar las particularidades clínicas y virológicas de los pacientes pediátricos con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en un hospital de tercer nivel.

### **5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1.- Describir las características poblacionales de los pacientes con infección por VIH en el hospital de pediatría (edad, género, lugar de origen).
- 2.-Identificar el comportamiento clínico de la infección por VIH (estado nutricional, infecciones oportunistas detectadas hasta la fecha y uso de profilaxis, sintomatología al momento del estudio).
- 3.-Conocer el perfil bioquímico (funcionalidad renal, funcionalidad hepática, perfil lipídico y hematológico) de los pacientes con VIH.
- 4.-Conocer el comportamiento virológico de los pacientes con VIH (carga viral, conteo de CD4, resistencia a antirretrovirales, genotipo del VIH, mutaciones virales más comunes en la población).

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Descriptivo-transversal.

### **6.2 UNIVERSO DE ESTUDIO:**

Pacientes pertenecientes al Hospital de Pediatría portadores de infección por VIH que se encuentren en seguimiento por la consulta externa de infectología pediátrica hasta el 31 de Mayo de 2019.

### **6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Se incluirán a todos los pacientes pediátricos portadores de infección por VIH pertenecientes a la UMAE de pediatría y en seguimiento por la consulta externa de infectología.

### **6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Todos aquellos pacientes vistos por la consulta externa de infectología de la UMAE de pediatría con diagnóstico de infección por VIH que cuenten con seguimiento activo en la unidad hasta el mes de Mayo 2019 y con expedientes clínicos completos.

### **6.5 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

Pacientes con expedientes clínicos incompletos.

### **6.6 VARIABLES DEL ESTUDIO:**

#### **6.6. A VARIABLE DEPENDIENTE:**

Particularidades clínicas y virológicas de los pacientes pediátricos con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en un hospital de tercer nivel.

#### **6.6. B VARIABLES INDEPENDIENTES:**

Definición conceptual: Edad. Naturaleza: Cuantitativa. Escala de medición: discreta. Indicador: numérico en años.

Definición conceptual: Género. Naturaleza: cualitativa. Escala de medición: Nominal. Indicador: Femenino/ Masculino.

Definición conceptual: Lugar de residencia. Naturaleza: Cualitativa. Escala de medición: Nominal. Indicador: Local/ Foráneo.

Definición: Sintomatología. Naturaleza: cualitativa. Escala de medición: Nominal. Indicador: Presente o ausente.

Definición conceptual: Infecciones oportunistas concomitantes. Naturaleza: cualitativa. Escala de medición: Nominal. Indicador: Presente o ausente.

Definición: Profilaxis contra infecciones oportunistas. Naturaleza: cualitativa.  
Escala de medición: Nominal. Indicador: Presente o ausente.

Definición conceptual: Peso. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición:  
Continua. Indicador: Numérico en kilogramos.

Definición conceptual: Talla. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición:  
Continua. Indicador: Numérico en metros.

Definición conceptual: IMC. Naturaleza: cualitativa. Escala de medición: Nominal.  
Indicador: Bajo peso, normal, sobrepeso, obesidad.

Definición conceptual: Hemoglobina. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición:  
Continua. Indicador: numérico, gramos por decilitro.

Definición conceptual: Leucocitos. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición:  
Continua. Indicador: numérico, miles por microlitro.

Definición conceptual: Linfocitos. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición:  
Continua. Indicador: numérico, miles por microlitro.

Definición conceptual: Plaquetas. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición:  
Continua. Indicador: numérico, miles por microlitro.

Definición conceptual: Urea. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición:  
Continua. Indicador: numérico, miligramos por decilitro.

Definición conceptual: creatinina. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición:  
Continua. Indicador: numérico, miligramos por decilitro.

Definición: proteinuria. Naturaleza: cualitativa. Escala de medición: Nominal.  
Indicador: Presente o ausente.

Definición conceptual: tasa de filtrado glomerular. Naturaleza: cuantitativa. Escala  
de medición: Continua. Indicador: numérico, mililitros por minuto sobre metro  
cuadrado.

Definición conceptual: ALT (Alanina aminotransferasa). Naturaleza: cuantitativa.  
Escala de medición: Continua. Indicador: numérico, unidades sobre litro.

Definición conceptual: AST (Aspartato aminotransferasa). Naturaleza: cuantitativa.  
Escala de medición: Continua. Indicador: numérico, unidades sobre litro.

Definición conceptual: Colesterol. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición:  
Continua. Indicador: numérico, miligramos por decilitro.

Definición conceptual: Triglicéridos. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición: Continua. Indicador: numérico, miligramos por decilitro.

Definición conceptual: Colesterol HDL. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición: Continua. Indicador: numérico, miligramos por decilitro.

Definición conceptual: Carga viral. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición: Continua. Indicador: numérico, copias.

Definición conceptual: CD4. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición: Continua. Indicador: numérico.

Definición conceptual: Porcentaje CD4. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición: Continua. Indicador: numérico, porcentaje

Definición: Genotipo. Naturaleza: cualitativa. Escala de medición: Nominal. Indicador: Presente o ausente.

Definición: Resistencia antirretroviral. Naturaleza: cualitativa. Escala de medición: Nominal. Indicador: Presente o ausente.

Definición: Mutación viral. Naturaleza: cualitativa. Escala de medición: Nominal. Indicador: Presente o ausente.

## 6.7. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Discreta	Años	Años cumplidos a la fecha del estudio	Media, desviación estándar, rangos
<b>Género</b>	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino	Identidad sexual de los seres vivos, distinción entre masculino y femenino.	Razón, frecuencia, proporción
<b>Lugar de origen/residencia</b>	Cualitativa	Nominal	Local Foráneo	Estado de la República donde reside el paciente	Razón, frecuencia, proporción
<b>Infecciones oportunistas concomitantes</b>	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente Ausente	Presencia de infección oportunista por toxoplasma, CMV, VHB/C, MA, Pneumocistis, Tuberculosis al momento del estudio	Razón, frecuencia, proporción
<b>Profilaxis contra infecciones oportunistas</b>	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente Ausente	Uso de tratamiento profiláctico contra CMV, VHB/C, MAC, Pneumocistis, Tuberculosis al momento del estudio	Razón, frecuencia, proporción
<b>Sintomatología clínica</b>	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presentes ausentes	Síntomas presentes al momento del estudio	Razón, frecuencia, proporción
<b>Peso</b>	Cuantitativa	Continua	Kilogramos gramos	Cantidad de masa que posee un individuo expresada en unidades	Media, desviación estándar, rangos
<b>Talla</b>	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Estatura de individuo desde los pies hasta el techo de la bóveda craneal expresada en unidades	Media, desviación estándar, rangos
<b>Índice de masa corporal IMC</b>	Cuantitativa	Continua	Kilogramo por metro cuadrado	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Media, desviación estándar, rangos
<b>Hemoglobina</b>	Cuantitativa	Continua	Gramos por decilitro	Proteína que se encuentra en el interior de los glóbulos rojos, tiene como función transportar el oxígeno	Media, desviación estándar, rangos
<b>Leucocitos</b>	Cuantitativa	Continua	Miles por microlitro	Células producidas por la médula ósea, que son responsables de las defensas del sistema	Media, desviación estándar, rangos
<b>Linfocitos</b>	Cuantitativa	Continua	Miles por microlitro	Tipo de leucocito que proviene de la diferenciación linfocítica de las células madre hematopoyéticas	Media, desviación estándar, rangos
<b>Plaquetas</b>	Cuantitativa	Discreta	Miles por microlitro	Pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo que participan en la coagulación	Media, desviación estándar, rangos
<b>Urea</b>	Cuantitativa	Continua	Miligramos por decilitro	Producto de degradación del metabolismo de las proteínas	Media, desviación estándar, rangos

<b>Creatinina</b>	Cuantitativa	Continua	Miligramos por decilitro	Producto final del metabolismo de la creatina	Media, desviación estándar, rangos
<b>Proteinuria</b>	Cualitativa	Nominal dicotómica	Sí No	Presencia en la orina de proteínas en una cantidad superior a la normal	
<b>Tasa filtración glomerular</b>	Cuantitativa	Continua	Militros por minuto sobre metro cuadrado	Tasa de filtración glomerular obtenida mediante fórmula ya estandarizada de Schwartz	Media, desviación estándar, rangos
<b>ALT</b>	Cuantitativa	Continua	Unidades sobre litro	Alanina aminotransferasa, enzima hepática perteneciente al grupo de las transaminasas	Media, desviación estándar, rangos
<b>AST</b>	Cuantitativa	Continua	Unidades sobre litro	Aspartato aminotransferasa, enzima hepática perteneciente al grupo de las transaminasas	Media, desviación estándar, rangos
<b>Colesterol</b>	Cuantitativa	Continua	Miligramos por decilitro	Esterol (lípidos) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados.	Media, desviación estándar, rangos
<b>Triglicéridos</b>	Cuantitativa	Continua	Miligramos por decilitro	Tipo de glicerol que pertenece a la familia de los lípidos	Media, desviación estándar, rangos
<b>Colesterol de alta densidad LDL</b>	Cuantitativa	Continua	Miligramos por decilitro	Lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.	Media, desviación estándar, rangos
<b>Carga viral</b>	Cuantitativa	Continua	Copias	Número de copias del VIH detectadas en sangre mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa	Media, desviación estándar, rangos
<b>Conteo total de CD4</b>	Cuantitativa	Continua	Células	Conteo total de linfocitos T CD4	Media, desviación estándar, rangos
<b>Porcentaje de CD4</b>	Cuantitativa	Continua	Porcentaje	Proporción de CD4 respecto al resto de la línea celular	Media, desviación estándar, rangos
<b>Genotipo del virus</b>	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente Ausente	Presencia de determinación del genoma viral mediante estudios moleculares	Razón, frecuencia, proporción
<b>Perfil de resistencia a antirretrovirales</b>	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente Ausente	Presencia de resistencia a antirretrovirales detectada	Razón, frecuencia, proporción
<b>Mutaciones virales</b>	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente ausente	Variaciones del VIH que pueden producir cepas del virus resistentes a los medicamentos.	Razón, frecuencia, proporción

## 6.8 DESARROLLO DEL ESTUDIO:

Se obtendrá el listado de pacientes afectados por VIH que acuden a consulta externa del servicio de infectología pediátrica mediante el censo de pacientes realizado por el servicio. Se recopilarán expedientes clínicos y se vaciará la información requerida en las hojas de recolección de datos. Una vez requisitadas estas hojas se capturarán los datos obtenidos en una base de datos realizada mediante hojas de cálculo del programa Excel de Microsoft Office 2018.

## **6.9 PROCESAMIENTO DE DATOS Y ASPECTOS ESTADÍSTICOS:**

El análisis descriptivo de los datos se basará en la agrupación de los datos obtenidos para su posterior orden y clasificación con el fin de ser representados mediante gráficas y cuadros. Se analizará mediante frecuencias y porcentajes las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se analizarán por medio de mediana y rangos en casos de distribución no simétrica y mediante media y desviación estándar en aquellos casos de distribución simétrica.

Se utilizará el programa Excel (Microsoft Office XP 2018) para la realización de la base de datos; y el programa estadístico SPSS versión 21.0 para Windows para el análisis de datos.

## **7. CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

Se solicitará la aprobación del Comité local de Investigación para llevar a cabo dicho estudio, con seguimiento de las Guías de las Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki de 1964, modificada por la XLI Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en 1989 y por la LXIV asamblea general en Brasil en el año 2013. Este es, según la Ley General de Salud Mexicana un estudio sin riesgo de acuerdo a su apartado para investigaciones en seres humanos, por lo que no se requiere de consentimiento informado, sin embargo, por la naturaleza de la enfermedad a tratar y al considerarse información confidencial se solicitará la firma del consentimiento informado al padre o tutor legal para la revisión del expediente y obtención de datos.

## **8. RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:**

### **8.1 RECURSOS HUMANOS:**

- Médico residente de segundo año de infectología pediátrica que fungirá como investigador principal.
- Director de tesis especialista en infectología pediátrica adscrito al servicio de infectología y titular de la clínica de VIH en la UMAE de pediatría.
- Asesor clínico especialista en infectología pediátrica adscrito al servicio de infectología en la UMAE de pediatría.
- Asesor metodológico con postgrado en investigación.

## 8.2 RECURSOS MATERIALES:

Expediente clínico, hoja de recolección de datos, computadora, Software Microsoft Office, Windows XP 2018 (Word, Excel y Power Point), programa para análisis estadístico SPSS en su versión 21.0, impresora, hojas, bolígrafos.

## 8.3 FINANCIAMIENTO:

No se requiere financiamiento externo, todo el material requerido será proporcionado por los investigadores participantes y encargados del mismo.

## 8.4 FACTIBILIDAD:

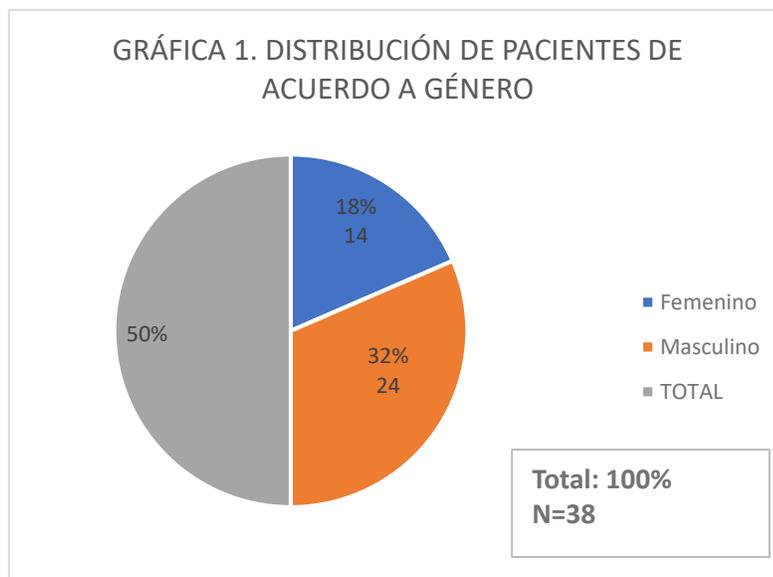
El estudio es factible ya que la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente cuenta con subespecialistas en infectología pediátrica con experiencia en manejo de pacientes con infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. El equipo de laboratorio y diagnóstico con que cuenta el hospital es moderno, de vanguardia y el personal es experimentado en el manejo de pacientes pediátricos. Por lo cual se cuenta con todos los elementos tanto materiales como de recursos humanos para poder realizar el estudio.

## 9. RESULTADOS:

Se obtuvo el censo de pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana atendidos en la consulta externa de infectología pediátrica del Hospital de Pediatría CMNO, encontrando un total de 38 pacientes, de los cuales todos cumplieron con los criterios de inclusión.

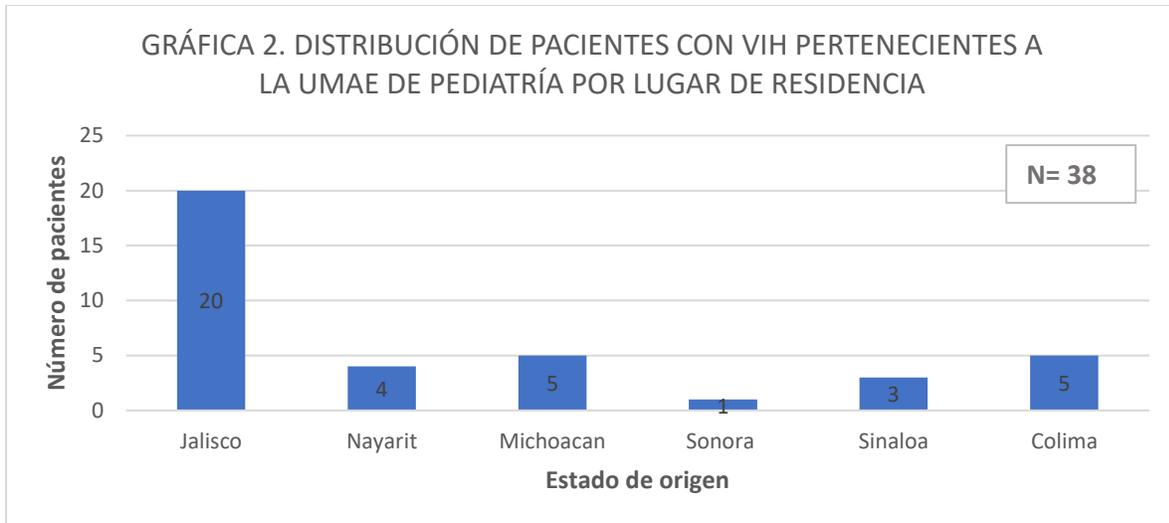
### DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

De los 38 pacientes, 24 (63%) correspondieron al género masculino y 14 (37%) al género femenino.



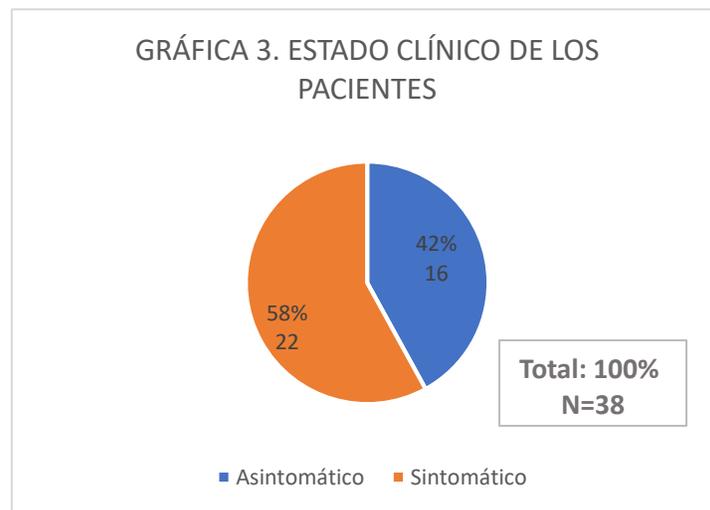
La edad promedio del grupo de pacientes fue de 8.47 años, con una desviación estándar de +/- 4.07.

Respecto a la distribución de los pacientes en los distintos estados de la República a los que brinda atención el CMNO, la mayor cantidad de pacientes se concentró en el estado de Jalisco con 20 pacientes (53%), seguido de Michoacán y Colima, ambos con 5 pacientes (13%), Nayarit 4 pacientes (10%), Sinaloa 3 pacientes (8%) y por último el Estado de Sonora con 1 paciente (3%).



**ESTADO CLÍNICO:**

En cuanto al estado clínico, sólo 16 pacientes se reportaron asintomáticos en su última consulta médica. Veintidós pacientes se encontraron con algún síntoma al momento del estudio.



El sistema orgánico más afectado fue el gastrointestinal, referido por 11 de los 22 pacientes (50%), siendo la diarrea el síntoma más frecuente (4 pacientes), seguido de náuseas (3 pacientes) e hiporexia (2 pacientes). El sistema hematoinfeccioso fue el segundo más frecuentemente afectado, refiriéndose en 4 de 22 pacientes, siendo las infecciones recurrentes (otitis crónica) la manifestación clínica más común (4 pacientes). El sistema

respiratorio ocupó el tercer lugar en frecuencia, siendo la tos crónica el síntoma más referido (3 pacientes).

<b>TABLA 1. SÍNTOMAS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA</b>	
<b>Sistema afectado</b>	<b>Total de pacientes</b>
<b>Gastrointestinal</b>	
	11
Diarrea	4
náuseas	3
Hiporexia	2
Náuseas	1
<b>Hemato infeccioso</b>	
	4
Otitis crónica	3
Sinusitis crónica	1
<b>Respiratorio</b>	
	3
Tós crónica	3
<b>Neuropsiquiátrico</b>	
	3
Depresión	1
Insomnio	1
Hiperactividad	1
<b>Cardiovascular</b>	
	1
Síncope	1
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>

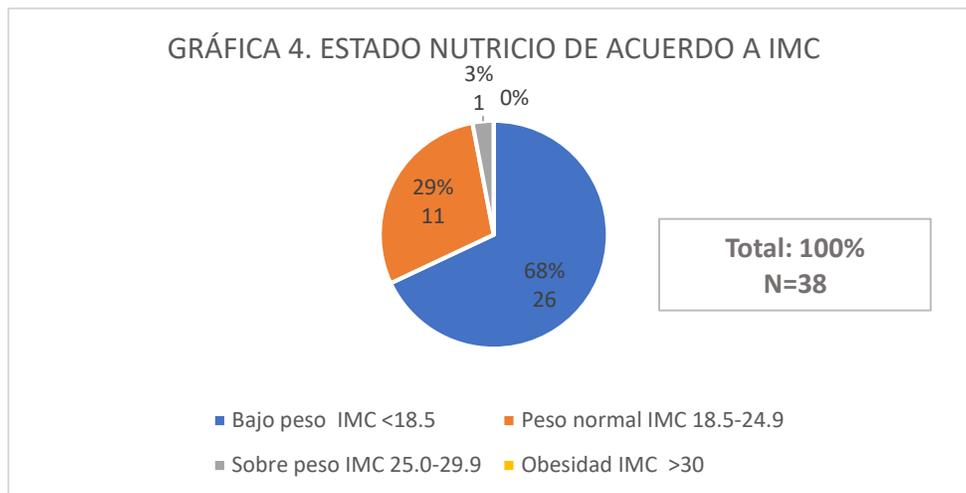
Sólo un paciente se encontró con coinfección por agente oportunista (*M. avium*), sin embargo 4 pacientes (10%) se encontraban recibiendo tratamiento antimicrobiano profiláctico, siendo el trimetoprim sulfametoxazol el fármaco utilizado más frecuente (4 pacientes), seguido de claritromicina (3 pacientes) y por último fluconazol (1 paciente).

### **ESTADO NUTRICIO:**

En cuanto al estado nutricional de los pacientes, se valoró peso, talla e índice de masa corporal.

El peso promedio del grupo fue de 29.63 kilogramos, con una desviación estándar de +/- 15.51 kgs. Talla promedio de 118 cms con una desviación estándar de +/- 0.39. Respecto al índice de masa corporal (IMC) el promedio obtenido fue de 16.79kg/m<sup>2</sup> con una desviación estándar de +/- 3.54.

Se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del IMC para obtener una aproximación del estado nutricional de los pacientes, encontrando a la gran mayoría (26 pacientes) en la categoría de bajo peso al contar con un IMC menor de 18.5 kg/m<sup>2</sup>. Once pacientes se encontraron en la categoría de peso normal con un IMC 18.5 – 24.9 kg/m<sup>2</sup> y sólo 1 paciente obtuvo un IMC mayor de 25 kg/m<sup>2</sup>, clasificándose en la categoría de sobrepeso.



### PERFIL HEMATOLÓGICO:

Se evaluó el perfil hematológico de todos los pacientes mediante el análisis de la última citometría hemática realizada en el 2019, el 52% de los pacientes (20 pacientes) presentaron valores totales de hemoglobina por debajo del mínimo esperado para su edad, de estos, la mayor cantidad (18 pacientes) se concentró en la categoría de anemia leve al contar con hemoglobina de 10-13 gr/dl y sólo dos se clasificaron como anemia moderada con hemoglobina de 8.0-9.9 gr/dl. No se registraron casos de anemia grave o muy grave. Se obtuvo una media de 13.0 gr/dl con una desviación estándar de +/- 1.81.

Sólo dos pacientes presentaron un conteo plaquetario por debajo de 150,000. La media del conteo plaquetario fue de 277,827, con una desviación estándar de +/- 116,872.

El recuento leucocitario permaneció normal en el 92% de los pacientes, sólo 3 presentaron leucopenia para la edad (promedio de 4192 miles/uL). La media de leucocitos en el grupo fue de 15,728 con desviación estándar  $\pm$  5,273.

Respecto a los linfocitos, sólo un paciente presentó linfopenia (840 mil/uL), conservándose los valores normales en el resto de pacientes. Media de 4028 con desviación estándar de  $\pm$  4659.

Sólo un paciente presentó neutropenia (1000 mil/uL), siendo la media del grupo 2870 con desviación estándar  $\pm$  1663.

**TABLA 2. EVALUACIÓN DEL PERFIL HEMÁTICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VIH**

<b>N =38</b>	<b>HEMOGLOBINA GR/DL</b>	<b>PLAQUETAS MILES/UL</b>	<b>LEUCOCITOS MILES/UL</b>	<b>LINFOCITOS MILES/UL</b>	<b>NEUTRÓFILOS MILES/UL</b>
<b>VÁLIDOS</b>	38	38	38	38	38
<b>PERDIDOS</b>	0	0	0	0	0
<b>MEDIA</b>	13	277,827	15,728	4,028	2,870
<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	1.81	116,872	5,273	4,659	1,663

### **FUNCIÓN RENAL:**

La función renal se evaluó mediante la determinación de urea y creatinina, sin encontrarse alteración en ninguno de los pacientes, con una media de 21.82  $\pm$  4.42 y 0.13  $\pm$  0.34 mg/dl respectivamente. Sólo dos pacientes presentaron proteinuria en el examen general de orina (100mg/dl). La tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula de Schwartz se mantuvo dentro de rangos normales para la edad en 37 pacientes (97%), un paciente presentó un filtrado glomerular por debajo de lo esperado para la edad. (78.4 ml/m<sup>2</sup>/min). La media obtenida fue de 150.95ml/m<sup>2</sup> con una desviación estándar de  $\pm$  38.11ml/m<sup>2</sup>.

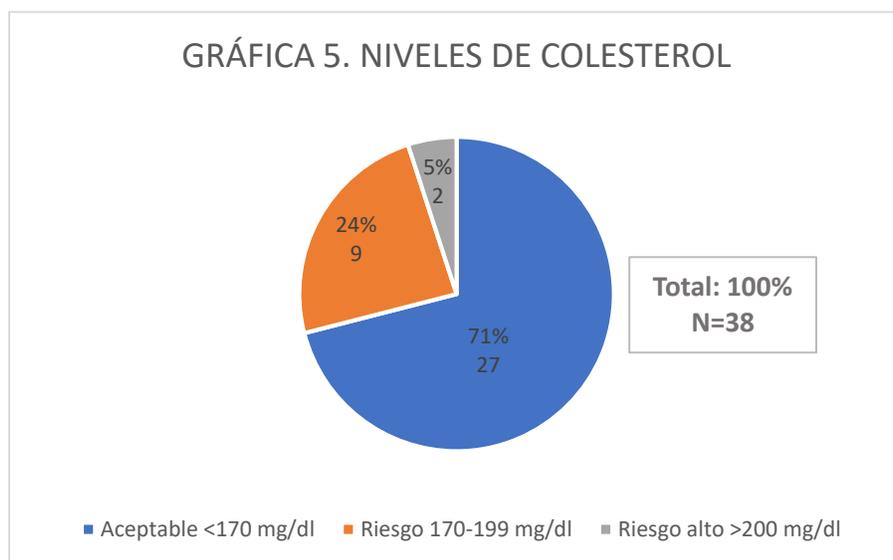
## PERFIL HEPÁTICO:

Las pruebas de funcionamiento hepático se reportaron normales en 37 de los 38 pacientes. La AST (aspartato aminotransferasa) obtuvo una media de 26.84 con una desviación estándar de +/- 10.54 U/l. La alanina aminotransferasa (ALT) tuvo una media de 23.71 con desviación de +/- 9.59 U/l.

## PERFIL LÍPIDICO:

Para el perfil lipídico se evaluó colesterol, triglicéridos y colesterol HDL mediante los valores de referencia de lípidos y lipoproteínas en niños y adolescentes.

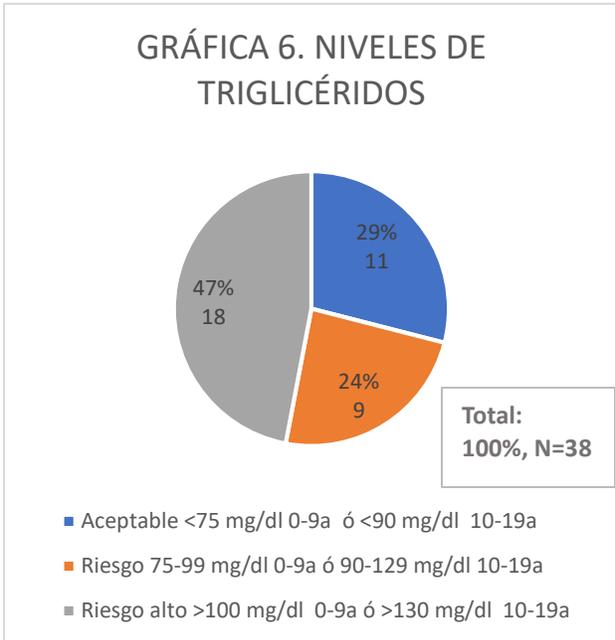
Veintisiete pacientes presentaron niveles de colesterol dentro de la categoría “aceptable” (<170 mg/dl), 9 pacientes obtuvieron valores considerados en el grupo “riesgo” (170-199 mg/dl) y sólo 2 tuvieron valores >200 mg/dl entrando en la categoría de “riesgo alto”. La media de colesterol fue de 144.58 mg/dl (categoría aceptable) con una desviación estándar de +/- 37.45.



14 pacientes obtuvieron un resultado de colesterol HDL aceptable (>45 mg/dl), 10 pacientes entraron en la categoría de riesgo (40-45 mg/dl) y 14 pacientes en riesgo alto al contar con niveles de HDL menores a 40 mg/dl. La media del nivel de colesterol HDL fue de 45.11 mg/dl (categoría riesgo), la desviación estándar fue de +/- 16.40.

Los triglicéridos se evaluaron mediante los valores establecidos como normales por el consenso de endocrinología pediátrica para cada grupo etario.

El 47% de los pacientes (18 de 38) presentaron niveles de triglicéridos considerados como riesgo alto, 29% (11 pacientes) se situaron en la categoría aceptable y 24% (9 pacientes) en la categoría riesgo. Se obtuvo una media de 125.74 mg/dl con una desviación estándar de +/- 66.20 mg/dl.

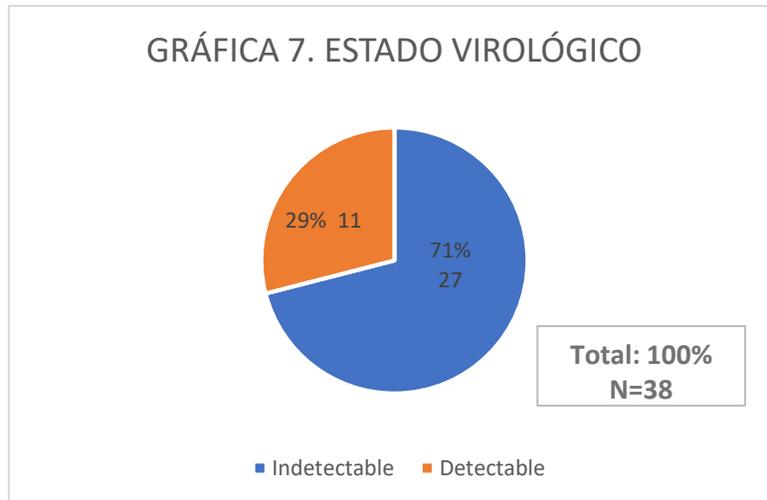


**TABLA 3. EVALUACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VIH**

N =38	COLESTEROL MG/DL	TRIGLICÉRIDOS MG/DL	HDL MG/DL	VLDL MG/DL	LDL MG/DL
<b>VÁLIDOS</b>	38	38	38	38	38
<b>PERDIDOS</b>	0	0	0	0	0
<b>MEDIA</b>	144.58	125.74	45.11	33.79	71.74
<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	37.45	66.2	16.4	27.97	27.33

**ESTADO VIRAL:**

El estado viral de los pacientes se determinó de acuerdo a su última carga viral, clasificándose en Indetectable (carga viral menor de 50 copias) o detectable (carga viral mayor de 50 copias). 27 pacientes se encontraron con una carga viral indetectable y 11 detectables. La media de la carga viral fue de 2683.13 copias con una desviación estándar de +/- de 8965.87.



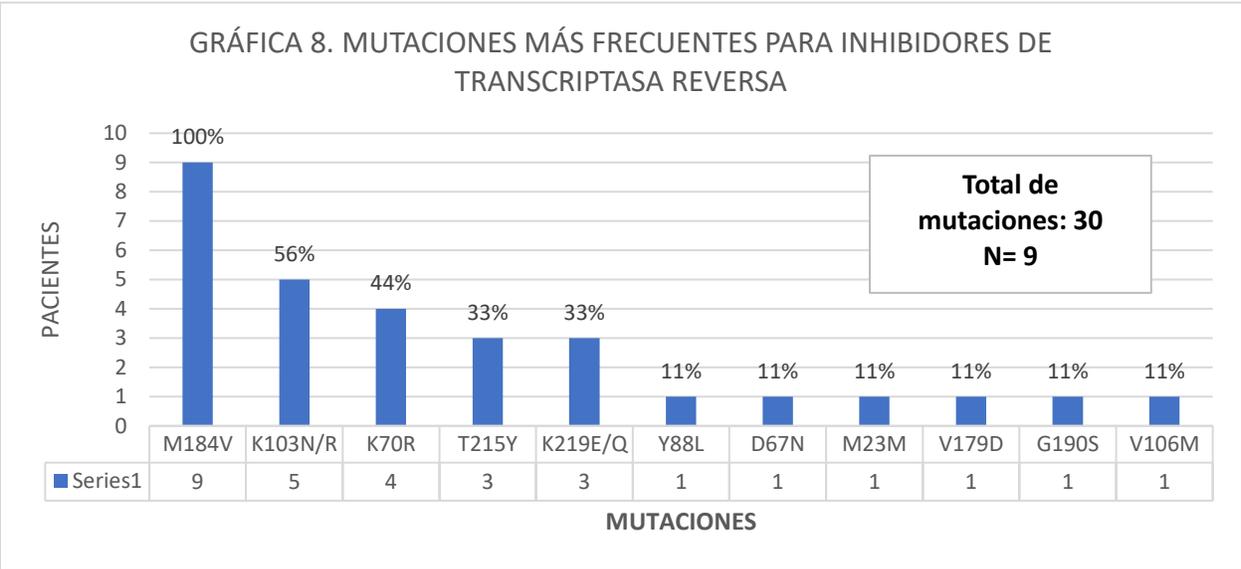
De los once pacientes que se encontraron detectables 8 cumplieron con los criterios para considerarse en falla viral y 3 pacientes presentaron una elevación en la carga viral mayor a 50 copias, pero menor a 200 copias con antecedente de una carga viral previa indetectable, clasificándose como una viremia de bajo nivel.

#### **RESISTENCIA A ANTIRRETROVIRALES:**

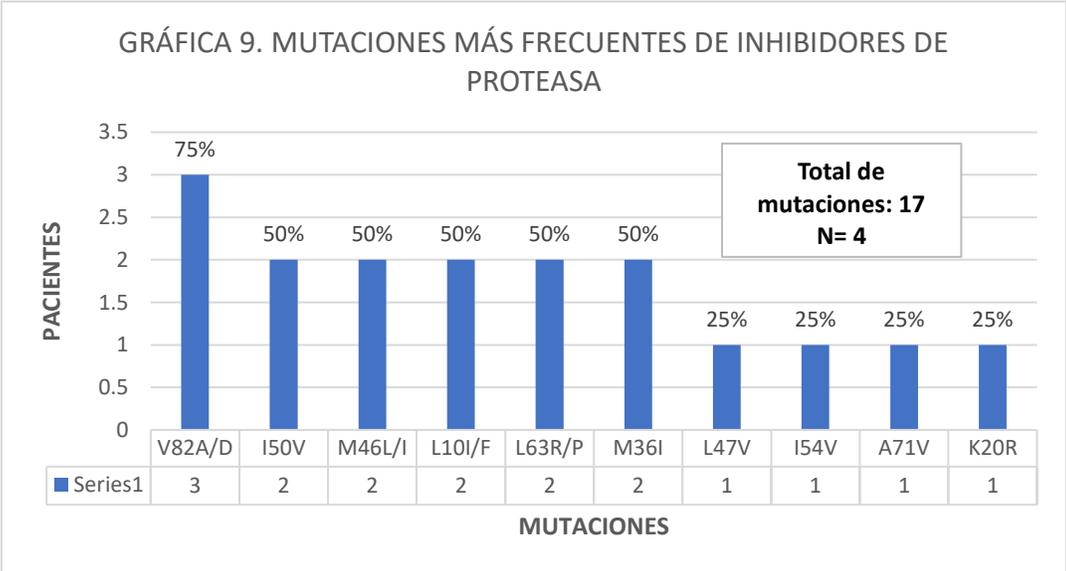
Con respecto a la resistencia a antirretrovirales, 11 de los 38 pacientes (30%) contaron con genotipo. Tres pacientes con carga viral detectable (37%) contaron con genotipo, sin embargo, sólo 2 reportaron resistencia. Dentro de los pacientes indetectables, 8 contaron con un genotipo previo, encontrándose mutaciones a antirretrovirales en 7 pacientes.

Se encontró un total de 9 pacientes (23.6%) con al menos una resistencia a antirretrovirales comprobada por genotipo. El 100% de estos pacientes presentó mutación para inhibidores de la transcriptasa reversa y el 44.4% presentó mutaciones para el grupo de inhibidores de proteasa.

Las mutaciones más frecuentes en los inhibidores de transcriptasa reversa fueron M184V (100%), K103N/R (56%) y K70R (44%).



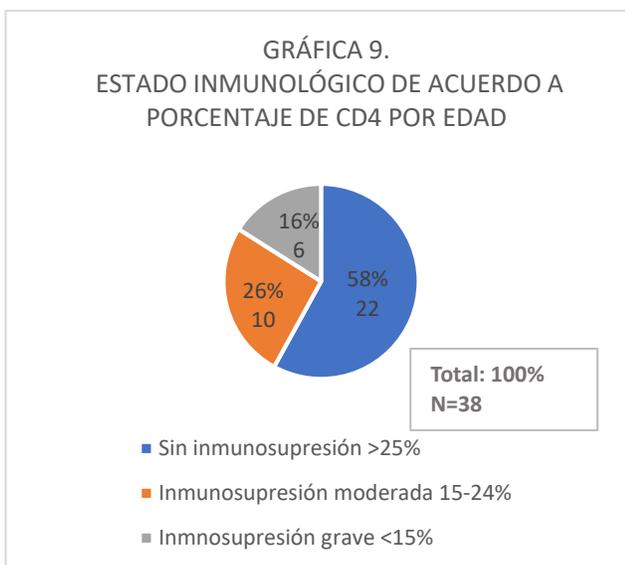
Las mutaciones más frecuentes para el grupo de antirretrovirales inhibidores de proteasa fueron: V82A/D (75%), seguida de I50V, M46L/I, L10I/F, L63R/P, M36I, todas con un 50%.



## ESTADO INMUNOLÓGICO:

El estado inmunológico se evaluó mediante el porcentaje de CD4 por edad de acuerdo a la tabla propuesta por la CDC en 1994.

Veintidós pacientes obtuvieron un porcentaje de CD4 mayor de 25% situándose en la categoría “Sin inmunosupresión”. 10 pacientes se encontraron en la categoría “Inmunosupresión moderada” al contar con un porcentaje de CD4 del 15-24% y 6 pacientes entraron a la categoría de “inmunosupresión grave” al contar con un porcentaje de CD menor al 15%. Se obtuvo una media de CD4 de 26.53% con una desviación estándar de +/- 10.11.



El conteo total de CD obtuvo una media de 854.61 con una desviación estándar +/- 447.16.

## 10. DISCUSIÓN:

Se obtuvieron un total de 38 pacientes pertenecientes a la clínica de VIH del Hospital de Pediatría, de los cuales el 100% correspondieron a una transmisión vertical, no contando con casos reportados hasta el momento de contagio del virus por contacto sexual o transfusiones.

El género predominante fue el masculino con un 63%, lo cual varía de acuerdo a la literatura reportada en la que se describe una incidencia discretamente mayor en la población femenina de 3:1, sin embargo, esta variable no se asoció a ninguna característica clínica o virológica de interés o repercusión en el estudio.

La mayor cantidad de población (42%) se encontró cursando la adolescencia (10-15 años de edad) al momento del estudio, recalcando la necesidad de una clínica de transición para adolescentes que viven con VIH que guíe la etapa de transición del paciente hacia la vida adulta, esto con el objetivo de disminuir el impacto que conllevan los cambios físicos y altibajos emocionales que se experimentan cuando ocurre la transición, el cambio de equipo médico, fomentar la responsabilidad del autocuidado y el apego farmacológico, orientar al adolescente en la prevención de conductas de riesgo, promover la continuidad de los estudios y brindar información sobre salud reproductiva.

Estas medidas, ya aplicadas en distintos países han demostrado un mayor apego farmacológico y por consiguiente un estado viral indetectable, permitiendo la integración a la sociedad del paciente que vive con VIH, mejorando así su calidad de vida.<sup>59</sup>

Más de la mitad de los pacientes pertenecientes a la clínica de VIH son originarios del estado de Jalisco, el cual es reportado en el registro nacional de casos de SIDA por CENSIDA como el cuarto estado con mayor proporción de casos de VIH/SIDA respecto al total nacional, con un 6.6% (13,532 casos), sólo por debajo de la Ciudad de México (14%), el Estado de México (10.7%) y Veracruz (8.4%). Además, se ha observado un incremento gradual de los casos anuales de VIH reportados en el estado, en el 2014 se reportaron 96 casos nuevos, en el 2015 se reportaron 110 casos, en el año 2016 157 casos, en el 2017 un total de 163 y en el año 2018 175 casos.<sup>13</sup>

Esto refleja la falta de efectividad de las distintas medidas de promoción de la salud orientadas hacia la prevención, diagnóstico oportuno e inicio temprano del tratamiento antirretroviral, mismas que tienen como objetivo principal evitar la transmisión del virus.

El 58% de nuestros pacientes se refirieron sintomáticos en la última consulta recibida, siendo el sistema gastrointestinal el más afectado (50%) con la diarrea como el síntoma más frecuente, coincidiendo con lo reportado en la literatura por Bustamante y colaboradores en Colombia, donde los síntomas gastrointestinales se presentaron hasta en el 60% de los niños en seguimiento por VIH coincidiendo la diarrea como el síntoma más mencionado.<sup>57.</sup>

Este hallazgo toma relevancia ya que gran mayoría de nuestros pacientes en seguimiento se encuentra bajo tratamiento antirretroviral con un inhibidor de proteasa, fármacos que se han relacionado con malestares gastrointestinales como sus principales efectos adversos, si bien este estudio no tiene como objetivo obtener la relación de efectos adversos atribuidos a los fármacos, abre un área de oportunidad para la intervención en estos casos y tomar medidas necesarias para la disminución de los posibles efectos adversos y facilitar el apego farmacológico.

Aunque el pronóstico de los pacientes con infección por VIH ha mejorado desde la introducción de nuevas terapias encabezadas por los inhibidores de la proteasa, la situación nutricional de los pacientes con VIH sigue siendo un problema clínico en esta población, enfrentándose a peculiaridades nuevas, secundarias en gran parte a las nuevas terapias antirretrovirales, como la pérdida de peso, redistribución de la grasa, alteración de la función gastrointestinal, obesidad y síndrome metabólico.<sup>60.</sup>

Existen estudios que han demostrado una fuerte asociación entre la disminución del Índice de Masa Corporal (IMC) y muerte en pacientes infectados, tal como se demostró en un estudio de cohorte realizado en Etiopía de febrero de 1997 a agosto de 2001, en el que se registró un mayor número de defunciones en aquellos individuos con IMC menor de 18.5.<sup>61.</sup> El 68% de nuestros pacientes pediátricos con VIH obtuvieron un IMC de acuerdo a la clasificación de la OMS menor de 18.5, situándolos en la categoría de bajo peso, lo mismo se observó reflejado en la media del IMC que resultó en 16.79 kg/m<sup>2</sup>.

Estos datos obtenidos se aproximan a lo reportado en el estudio transversal realizado de 1997-2005 por Bustamante y colaboradores en Colombia, donde se reportó que la mayoría de los niños portadores de VIH (70,4%) presentaban déficit nutricional del peso para la edad.<sup>57.</sup>

El peso esperado para la edad promedio (8 años) en nuestros pacientes no se vio afectado, obteniéndose un peso promedio del grupo de 29.5 kg (esperado para la edad 25.5 kg), sin embargo, la talla promedio del grupo fue de 118 cms con una talla esperada para la edad promedio de 125 cms, estos resultados pudieran reflejar la posibilidad de que la gran mayoría de nuestros pacientes se encuentren en una desnutrición crónica.

Si bien sólo se tomó en cuenta el IMC para obtener una aproximación del estado nutricional estos hallazgos destacan la necesidad de un servicio de nutrición integrado a la clínica de VIH que se especialice en la atención de los pacientes de forma individualizada y detallada, con el objetivo de mejorar las condiciones nutricionales de cada uno de nuestros pacientes y disminuir el riesgo de comorbilidades asociadas al déficit nutricional.

Las principales alteraciones bioquímicas observadas en los pacientes fueron las referentes al sistema hematológico y al perfil lipídico.

Se sabe que los trastornos hematológicos como la anemia, leucopenia y trombocitopenia son hallazgos frecuentes durante la progresión de la infección por el VIH y en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En cuanto a la anemia, este es el hallazgo más frecuente y tiene una importante relación con el deterioro de la calidad de vida, progresión de la enfermedad y mortalidad.<sup>62.</sup>

El 52% de nuestros pacientes presentaron niveles de hemoglobina por debajo de los valores esperados para la edad, clasificándose como una anemia grado I de la OMS (Hemoglobina 10-13gr/dl), 5.2% presentaron trombocitopenia, un 7% leucopenia y sólo un 2.6 % presentó neutropenia. Estos hallazgos pudieran asociarse tanto a la propia infección del virus, síndromes de falla medular adquirida, lesiones infiltrativas de la médula ósea, destrucción periférica de células hematológicas, efecto de medicamentos, trastornos autoinmunes o una producción medular inefectiva.<sup>63.</sup>

Diferentes series de estudios han encontrado resultados distintos respecto a la prevalencia de las alteraciones hematológicas en pacientes con VIH. En la India se reportó una incidencia de trombocitopenia de 3.7 %, leucopenia de 5.8 % y Pancitopenia del 1.6 %.<sup>64</sup> Un estudio en Bangladesh en pacientes adultos en tratamiento antirretroviral mostró anemia en el 50.5 % de los pacientes, leucopenia en el 4.9 % y trombocitopenia en el 3.4 %, valores muy apegados a los encontrados en nuestro estudio.<sup>65</sup>

A pesar de que varios medicamentos empleados para el tratamiento del VIH son mielosupresores, las citopenias graves están más frecuentemente asociadas al uso de Zidovudina. En la India se encontró que el 34.6 % de los pacientes tratados con dicho medicamento presentaban anemia como posible efecto secundario.<sup>64</sup> En la población pediátrica la zidovudina constituye uno de los fármacos pertenecientes al esquema antirretroviral de primera línea, por lo que el 66% de nuestros pacientes se encuentra recibiendo este fármaco como parte de su régimen de tratamiento antirretroviral, debiéndose monitorear de forma estrecha niveles de hemoglobina de forma semestral para detectar oportunamente la presencia de anemia grave, la cual como ya se mencionó se encuentra ligada a la evolución y al pronóstico de los pacientes.

La infección por VIH también se ha asociado a distintos desordenes metabólicos, el más notable es la hiperlipidemia, en especial la hipertrigliceridemia, la cual predispone a la redistribución de la grasa a nivel abdominal, favoreciendo la resistencia a la insulina y en personas susceptibles el desarrollo de diabetes mellitus tipo II.<sup>66</sup>

Se ha considerado a la infección por VIH, asociada a otros factores inflamatorios, como un modelo de progresión de la aterosclerosis.

Las alteraciones del metabolismo lipídico varían de acuerdo al tipo de tratamiento, en particular con el empleo de los inhibidores de proteasa, los cuales inhiben las proteínas transportadoras de los elementos reguladores de esteroides y la degradación de las apo B, estos mecanismos, al actuar sinérgicamente, promueven la síntesis y secreción de estas lipoproteínas a nivel hepático.<sup>67</sup> Estas alteraciones se caracterizan principalmente por la elevación de las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y

triglicéridos, incremento de colesterol total, del colesterol LDL y disminución de la concentración de colesterol HDL.<sup>68</sup>

El 29% de nuestros pacientes presentaron niveles de colesterol anormales, englobándose dentro de las categorías de riesgo (mayor a 170 mg/dl) y riesgo alto (mayor a 200mg/dl), respecto al colesterol HDL se encontraron cifras de riesgo (40-45 mg/dl) y riesgo alto (menor 40mg/dl) en el 63% de los pacientes. El 71% presentó niveles de triglicéridos elevados para la edad.

Estos hallazgos son compatibles con los reportados en una cohorte del estudio PACS-HOPE en 178 niños con VIH de transmisión perinatal donde se valoraron las cifras de hipercolesterolemia (mayor o igual a 200mg/dl) e hipertrigliceridemia (mayor o igual de 150 mg/dl). El 47% presentó hipercolesterolemia y el 67% hipertrigliceridemia, el factor de riesgo más asociado a hipercolesterolemia fue el uso de un inhibidor de proteasa en el régimen antirretroviral.<sup>69</sup> En nuestra unidad el 95% de los pacientes cuenta con un inhibidor de proteasa dentro de su esquema antirretroviral.

Los resultados obtenidos reflejan la necesidad prioritaria de intervención conjunta tanto por el servicio de nutrición como endocrinología pediátrica ya que los pacientes pediátricos requerirán de tratamiento antirretroviral el resto de su vida, considerándose a la infección como una enfermedad crónica con múltiples comorbilidades asociadas, tanto a la propia enfermedad como a posibles efectos adversos a los antirretrovirales, siendo uno de los más importante la dislipidemia con su consecuente incremento en el riesgo cardiovascular durante la edad adulta, lo cual pudiera afectar notablemente su calidad de vida.

Respecto al estado viral el 71% de nuestros pacientes se encontró indetectable, 8 pacientes se clasificaron en falla virológica y 3 en viremia de bajo nivel.

Once de los 38 pacientes (30%) contaron con genotipo, evidenciándose la presencia de resistencia viral al menos a un grupo de antirretrovirales en el 81% (9 casos de 11), en el 19% restante en el que no se encontró ninguna mutación viral se atribuyó la falla terapéutica a un mal apego farmacológico. Sólo se encontraron dos pacientes que continúan en falla

virológica con mutaciones presentes en el genotipo, encontrándose en espera de respuesta por el Grupo de Expertos en Resistencia a Antirretrovirales para cambio de esquema de tratamiento, los 7 pacientes restantes que cuentan con resistencia comprobada por genotipo se encontraron con cargas virales indetectables.

La prevalencia mundial de la resistencia a antirretrovirales de 1996-2016 se reportó en un 12% para los inhibidores de proteasa, 21% para los inhibidores de transcriptasa análogos de nucleósidos y de un 22% para los inhibidores de transcriptasa no análogos.<sup>70</sup>

En nuestro estudio, el 23.6% de los pacientes presentó alguna mutación a antirretrovirales, resultado similar a lo reportado en Uruguay en el año 2018 por González & Gutiérrez, quienes mantuvieron en seguimiento a pacientes menores de 15 años de edad desde el 2008 al 2016, encontrando 56 pacientes con resistencia a antirretrovirales, calculándose una incidencia global del 28.6%, de la cual un 64% se catalogó como resistencia primaria (pretratamiento) y 36% como resistencia secundaria (postratamiento).<sup>71</sup> Van Dick & colaboradores realizaron un estudio de cohorte prospectivo del 2007-2009, publicado en el 2016, donde obtuvieron datos de 448 pacientes pediátricos con VIH, reportándose una incidencia de resistencia secundaria del 52%, casi el doble de la reportada en este trabajo.<sup>72</sup>

Referente a las mutaciones más frecuentes, el 100% de nuestros pacientes presentó resistencia hacia el grupo de inhibidores de la transcriptasa inversa (análogos y no análogos de nucleósidos) y un 44.4% al grupo de inhibidores de proteasa, lo cual difiere con lo reportado en la literatura por Van Dick & colaboradores, quienes reportaron una incidencia de mutaciones del 61% para inhibidores análogos de la transcriptasa inversa y del 45% para los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, la incidencia de resistencia a inhibidores de proteasa fue del 34%<sup>72</sup>.

Las mutaciones más frecuentemente asociadas a resistencia hacia los inhibidores de la transcriptasa inversa fueron M184V (100%) y K103N (75%), las mismas reportadas en Uruguay por González & Gutiérrez con M184V en el 83% y K103N en el 58%.<sup>71</sup> Respecto a los inhibidores de proteasa la mutación más frecuente en nuestros pacientes fue V82A/D (75%), seguida de M46L (50%), lo cual concuerda con lo reportado en Sudáfrica por Makatini

en junio del 2019 mediante una cohorte retrospectiva de 22 niños con VIH perinatal, reportándose una incidencia de resistencia hacia inhibidores de proteasa del 9.3%, siendo las mutaciones más frecuentes V82A (76.2%), M46I (76.2%).<sup>73</sup>

El estado inmunológico de los pacientes se evaluó mediante la tabla de valores y porcentajes esperados de CD4 para la edad propuesta por la CDC en 1994, el 58% de nuestros pacientes se encontró en un estado I o sin inmunosupresión (CD4 mayores al 25%), el 26% en estadio II o inmunosupresión moderada (CD4 15-24%) y un 16% (6 pacientes) en estadio III o inmunosupresión grave (CD4 menores 15%) el doble de lo reportado en Chile por WU y colaboradores quienes realizaron una cohorte con los datos de 375 niños y adolescentes con infección por VIH/SIDA que fueron detectados desde 1987 hasta el 2014, encontrando al 70% de su población con una clasificación inmunológica I, el 22% en etapa II y sólo a un 8% en etapa III.<sup>58</sup>

Estos datos generan una bandera roja de atención ya que una proporción importante de nuestros pacientes persisten con un estado inmunológico severamente afectado lo que se traduce en el riesgo incrementado de progresión de la enfermedad y un riesgo alto de infecciones por agentes oportunistas, sólo 4 de los 6 pacientes con una clasificación inmunológica III cuentan con profilaxis, debiéndose identificar estos casos y evaluar de forma individualizada las posibles causas de la falla inmunológica y la necesidad de profilaxis.

## 11. CONCLUSIONES Y ÁREAS DE OPORTUNIDAD:

- 1- Se encontró un total de 38 pacientes con diagnóstico de VIH en seguimiento por la consulta externa del servicio de infectología pediátrica, todos los pacientes con transmisión perinatal del virus. El género predominante fue el masculino con el 63% de los casos. El 53% de los pacientes son originarios y residentes del estado de Jalisco. El 42% de nuestra población se encontró cursando la etapa de adolescencia.
  - a. Es necesario la inclusión del servicio de psicología en la atención de los pacientes pediátricos con VIH, especialmente aquellos que iniciarán la etapa de transición hacia la vida adulta con el fin de garantizar un adecuado apego farmacológico, integración a la sociedad de forma funcional y la mejora de la calidad de vida.
  
- 2- El 68% de los pacientes presentó un IMC menor de 18.5 kg/m<sup>2</sup> clasificándose como bajo peso de acuerdo a los rangos establecidos por la OMS.
  - a. Es prioritario la creación de un servicio de nutrición especializado en la atención del paciente pediátrico con infección por VIH con el objetivo de mejorar condiciones nutricias de nuestros pacientes.

58% de nuestros pacientes se encontraron sintomáticos en su última consulta médica, siendo el sistema gastrointestinal el más frecuentemente afectado. La diarrea fue el síntoma más referido por los pacientes.

Sólo un paciente presentó alguna infección oportunista concomitante (*M. avium*). El 10% de nuestra población (4 pacientes) se encuentra recibiendo profilaxis contra agentes oportunistas.
  
- 3- La alteración hematológica más frecuente fue la anemia grado I de la OMS (presente en el 52%), debiéndose descartar sea un efecto secundario a la zidovudina, la cual es recibida por el 65% de nuestros pacientes. La incidencia de trombocitopenia fue del 5.2%, leucopenia del 7% y neutropenia del 2.6%.

No hubo alteraciones significativas en la función hepática ni renal de los pacientes. Sólo un paciente presentó elevación de AST y ALT, de igual forma únicamente un paciente presentó una tasa de filtración glomerular baja para la edad.

Las alteraciones en el perfil de lípidos fueron las más significativas, el 29% de los pacientes obtuvieron un nivel de colesterol alto, 63% tuvieron un nivel de HDL por debajo de lo esperado para la edad y el 53% presentó triglicéridos por arriba de los rangos normales para la edad, traduciéndose en un factor de riesgo para el aumento del riesgo cardiovascular en la edad adulta.

- a. Necesidad de seguimiento conjunto por el servicio de endocrinología pediátrica para la atención oportuna de estos trastornos metabólicos y tratar de disminuir en lo posible el riesgo cardiovascular de estos pacientes.
  - b. Individualizar cada caso ante la posible necesidad de cambiar el esquema antirretroviral por potenciales efectos adversos de los inhibidores de proteasa (recibidos por el 97% de nuestra población).
- 4- El 71% de nuestros pacientes se encontró con una carga viral indetectable, del 29% restante (11 pacientes), se encontraron 8 pacientes en falla virológica y 3 con viremia de bajo nivel.
- 24% (9 pacientes) contaron con resistencia al menos a un grupo de antirretroviral comprobada por genotipo. La resistencia hacia antirretrovirales más frecuentes en la población fue a los inhibidores de transcriptasa inversa (100% de los pacientes) con la mutación M184V presente en todos los pacientes. La resistencia a los inhibidores de proteasa fue del 44.4% con la mutación V82A presente en el 75%.
- El 58% de los pacientes se encontraron en una clasificación inmunológica sin inmunosupresión de acuerdo al porcentaje de CD4 de acuerdo a la edad.

## 12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Actividades	Noviembre-Diciembre 2018	Enero-febrero 2019	Marzo-abril 2019	Mayo-junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Septiembre 2019	Octubre 2019
Revisión bibliográfica	X	X						
Elaboración del protocolo			X					
Revisión por el comité				X	X			
Recopilación de datos o trabajo de campo						X		
Codificación, procesamiento y análisis de información							X	
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados								X

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VIH/sida [Internet]. Who.int. 2018 [cited 11 December 2018]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Ryan K. Sherris medical microbiology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
3. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Mandell, Douglas y Bennett, enfermedades infecciosas. Barcelona: Elsevier; 2012.
4. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011;29(1):58-65.
5. Rosas Escareño A, Hernández Madrigal P, Najjar Guerrero I, Guzmán Pérez C, Castañeda Achutigui F. Características estructurales y funcionales del Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Enfermedades infecciosas y Microbiología*. 2013;(33):163-173.
6. Boza R. Orígenes del VIH/SIDA. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD*. 2016;(6):48-60.
7. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(1):5-14.
8. Gürtler L, Aepfelbacher M, Bauerfeind U, Blümel J, Burger R, Gärtner B. et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2016;43(3):203-222.
9. Harp P, Hahn B. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2011;1(1):a006841-a006841.
10. Sharp P, Hahn B. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2010;365(1552):2487-2494.
11. Pérez LF, Morán MA, Santos JI. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida en México. Informe del primer caso en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1986; 43: 729.
12. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de SIDA [Internet]. Unaid.org. 2018 [cited 11 December 2018]. Available from: <http://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
13. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al 1er. trimestre del 2019. Secretaría de Salud México: 30 junio de 2019.
14. Mirza A, Rathore M. Pediatric HIV Infection. *Advances in Pediatrics*. 2012;59(1):9-26.
15. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011;29(3):216-226.
16. Coiras M, López-Huertas M, Pérez-Olmeda M, Alcamí J. Understanding HIV-1 latency provides clues for the eradication of long-term reservoirs. *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7(11):798-812.
17. Mehandru S, Poles M, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C et al. Primary HIV-1 Infection Is Associated with Preferential Depletion of CD4+T Lymphocytes from Effector Sites in the Gastrointestinal Tract. *The Journal of Experimental Medicine*. 2004;200(6):761-770.
18. Veazey R, Marx P, Lackner A. The mucosal immune system: primary target for HIV infection and AIDS. *Trends in Immunology*. 2001;22(11):626-633.
19. Bermejo M, Alcamí J, Gil J. HIV and Apoptosis: a Complex Interaction Between Cell Death and Virus Survival. *Viruses and Apoptosis*. 2004;:117-149.

20. Rodríguez-García M, Climent N, Oliva H, Casanova V, Franco R, Leon A et al. Increased  $\alpha$ -Defensins 1-3 Production by Dendritic Cells in HIV-Infected Individuals Is Associated with Slower Disease Progression. *PLoS ONE*. 2010;5(2):e9436.
21. Gonzalez N, Bermejo M, Calonge E, Jolly C, Arenzana-Seisdedos F, Pablos J et al. SDF-1/CXCL12 Production by Mature Dendritic Cells Inhibits the Propagation of X4-Tropic HIV-1 Isolates at the Dendritic Cell-T-Cell Infectious Synapse. *Journal of Virology*. 2010;84(9):4341-4351.
22. Douek D, Roederer M, Koup R. Emerging Concepts in the Immunopathogenesis of AIDS. *Annual Review of Medicine*. 2009;60(1):471-484.
23. Chun T, Justement J, Pandya P, Hallahan C, McLaughlin M, Liu S et al. Relationship between the Size of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Reservoir in Peripheral Blood CD4+T Cells and CD4+:CD8+T Cell Ratios in Aviremic HIV-1-Infected Individuals Receiving Long-Term Highly Active Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(11):1672-1676.
24. Tobin N, Aldrovandi G. Immunology of pediatric HIV infection. *Immunological Reviews*. 2013;254(1):143-169.
25. Lassen K, Han Y, Zhou Y, Siliciano J, Siliciano R. The multifactorial nature of HIV-1 latency. *Trends in Molecular Medicine*. 2004;10(11):525-531.
26. Carter C, Onafuwa-Nuga A, McNamara L, Riddell J, Bixby D, Savona M et al. HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs. *Nature Medicine*. 2010;16(4):446-451.
27. Taha T, James M, Hoover D, Sun J, Laeyendecker O, Mullis C et al. Association of recent HIV infection and in-utero HIV-1 transmission. *AIDS*. 2011;25(11):1357-1364.
28. Lee T, Chafets D, Biggar R, McCune J, Busch M. The Role of Transplacental Microtransfusions of Maternal Lymphocytes in In Utero HIV Transmission. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;55(2):143-147.
29. Mayaux M, Dussaix E, Isopet J, Rekacewicz C, Mandelbrot L, Ciraru-Vigneron N et al. Maternal Virus Load during Pregnancy and Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1: The French Perinatal Cohort Studies. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;175(1):172-175.
30. Mofenson LM, Wilfert CM. Pathogenesis and interruption of vertical transmission. *Pediatric AIDS*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998: 487-513
31. Mold J, Michaelsson J, Burt T, Muench M, Beckerman K, Busch M et al. Maternal Alloantigens Promote the Development of Tolerogenic Fetal Regulatory T Cells in Utero. *Science*. 2008;322(5907):1562-1565.
32. Kumar S, Rice C, Milner D, Ramirez N, Ackerman W, Mwapasa V et al. Elevated cytokine and chemokine levels in the placenta are associated with in-utero HIV-1 mother-to-child transmission. *AIDS*. 2012;26(6):685-694.
33. Zinkernagel R. Maternal Antibodies, Childhood Infections, and Autoimmune Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(18):1331-1335.
34. Farquhar C, Mbori-Ngacha D, Redman M, Bosire R, Lohman B, Piantadosi A et al. CC and CXC Chemokines in Breastmilk are Associated with Mother-to- Child HIV-1 Transmission. *Current HIV Research*. 2005;3(4):361-369.
35. Walter J, Kuhn L, Ghosh M, Kankasa C, Semrau K, Sinkala M et al. Low and Undetectable Breast Milk Interleukin-7 Concentrations Are Associated With Reduced Risk of Postnatal HIV Transmission. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;46(2):200-207.

36. Kuhn, L., Trabattoni, D., Kankasa, C., Semrau, K., Kasonde, P., Lissoni, et al. Alpha-defensins in the prevention of HIV transmission among breastfed infants. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 39(2), 138-42.
37. León Leal J, González Faraco J, Pacheco Y, Leal L. La infección por VIH en la infancia y la adolescencia: avances biomédicos y resistencias sociales. *Pediatría Integral*. 2014;XVIII(3):161-174.
38. Scarlatti G. Paediatric HIV infection. *The Lancet*. 1996;348(9031):863-868.
39. Newell ML, Peckham C, Dunn D, Ades T, Giaquinto C, De Rossi A et al. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics*. 1994;94(6 I):815-819.
40. Galli L, Martino M, Tovo P, Gabiano C, Zappa M, Giaquinto C et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. *AIDS*. 1995;9(5):455-461.
41. Kahn J, Walker B. Acute Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(1):33-39.
42. Burchett S, Pizzo P. HIV Infection in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics in Review*. 2003;24(6):186-194.
43. Moylett E, Shearer W. HIV: Clinical manifestations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;110(1):3-16.
44. Tappuni A, Fleming G. The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients: A UK study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2001;92(6):623-628.
45. Luo J, Jing D, Kozak I, Huiming Z, Siying C, Yezhen Y et al. Prevalence of Ocular Manifestations of HIV/AIDS in the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Era: A Different Spectrum in Central South China. *Ophthalmic Epidemiology*. 2013;20(3):170-175.
46. Vasudevan B, Sagar A, Bahal A, Mohanty A. Cutaneous manifestations of HIV—a detailed study of morphological variants, markers of advanced disease, and the changing spectrum. *Medical Journal Armed Forces India*. 2012;68(1):20-27.
47. Guía de detección del VIH/SIDA. Ciudad de México: México. Secretaría de Salud; 2004.
48. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011;29(4):297-307.
49. Alvarez M. Improving Clinical Laboratory Efficiency: Introduction of Systems for the Diagnosis and Monitoring of HIV Infection. *The Open Virology Journal*. 2012;5(1):135-143.
50. Hirsch M, Brun-Vézinet F, D'Aquila R, Hammer S, Johnson V, Kuritzkes D et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection. *JAMA*. 2000;283(18):2417.
51. Guía de manejo antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA. Ciudad de México: México. Secretaría de Salud; 2004.
52. Bernal F. Farmacología de los antirretrovirales. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(5):682-697.
53. Johnson, V A; Brun-Vezinet, F; Clotet, B; Gunthard, H F; Kuritzkes, D R; Pillay, D; Schapiro, J M; Richman, D D (2010). Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: December 2010. *Topics in HIV Medicine*, 18(5):156-163.

54. Ribera E, Tuset M, Martín M, del Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011;29(5):362-391.
55. Zeldin R. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;53(1):4-9.
56. Martínez G, Rodrigo V, Margarita N, José Ignacio S. Infección por VIH en niños mexicanos. *Salud Pública de México*. 1995;37(6):572-580.
57. Bustamante A, Elorza M, Cornejo W. Características clínicas de niños infectados por VIH atendidos en un hospital universitario en Medellín Colombia 1997-2005. *IATREIA*. 2007;20(4):354-361.
58. Wu E, Galaz M, Larrañaga C, Chávez A, González M, Álvarez A et al. Infección por VIH/SIDA en niños y adolescentes: cohorte chilena 1987-2014. *Revista chilena de infectología*. 2016; 33:11-19.
59. Machado DM, Galano E, de Menezes Succi RC, Vieira CM, Turato ER. Adolescents growing with HIV/AIDS: experiences of the transition from pediatrics to adult care. *Braz J Infect Dis* 2016;20(3):229–34.
60. Robles-González L, Beas-Ibarra A, Cano-Saldaña Y, Martínez-Saucedo MG. Estado Nutricio de pacientes VIH positivos. *Rev Med MD* 2011;3(2):92-98.
61. Mekonnen Y, Dukers N, Sanders E, Dorigo W, Wolday D, Schaap A, et al. Simple markers for initiating antiretroviral therapy among HIV-infected Ethiopians. *AIDS* 2003; 17: 815-819
62. Laguado Vera Luis Daniel, Arenas Mantilla Mario, Rodríguez Amaya Reynaldo Mauricio, Gómez Correa Jaime, Bonilla Garnica Rómulo Arturo, Rojas Hernández Gonzalo. Parámetros hematológicos y recuento de células T-CD4+ en pacientes VIH con síntomas digestivos en Bucaramanga, Colombia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2016 Dic [citado 2019 Ago 09] ; 32( 4 ). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892016000400010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000400010&lng=es)
63. Soma P, Ellemidin S, Mashoeshoe K. The differential diagnosis of HIV related anaemia should include pure red cell aplasia. *HIV AIDS Rev*. 2013;12:106-7.
64. Mathews SE, Srivastava D, Bala Yadav R, Sharma A. Association of hematological profile of human immunodeficiency virus-positive patients with clinic immunologic stages of the disease. *J Lab Phys*. 2013;5:34-37
65. Rahman M, Giti S, Islam M, Rahman M. Haematological changes in peripheral blood of HIV-infected persons with correlation to CD4 cell count. *J Bangladesh Col PhysSurg*. 2014;32(3):130-6
66. Maia L, Mattos B. Progression to overweight, obesity and associated factors after antirretroviral therapy initiation among brazilian persons with HIV/AIDS. *Nutr Hosp* 2010;25(4):635-640.
67. Castelo Elías-Calles Lizet, González Calero Teresa Margarita. Dislipidemia y virus de inmunodeficiencia adquirida/sida. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2010 Ago [citado 2019 Ago 06] ; 21( 2 ): 202-222. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532010000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532010000200007&lng=es).

68. Barlow-Mosha L, Ross Eckard A, McComsey G, Musoke P. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *Journal of the International AIDS Society*. 2013;16(1):18600.
69. Carter RJ, Wiener J, Abrams EJ, et al. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study-HIV Followup after Perinatal Exposure (PACTS-HOPE) Group. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE COHORT, 1999-2004: a longitudinal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41 (4): 453-60.
70. Zazzi M, Hu H, Prosperi M. The global burden of HIV-1 drug resistance in the past 20 years. *PeerJ*. 2018;6:e4848.
71. González Virginia, Gutiérrez Stella. Prevalencia de resistencia a los anti-retrovirales en niños y adolescentes uruguayos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana en el Centro de Referencia VIH-SIDA. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo-Uruguay. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35 (5): 509-517.
72. Van Dyke R, Patel K, Kagan R, Karalius B, Traite S, Meyer W et al. Antiretroviral Drug Resistance Among Children and Youth in the United States With Perinatal HIV. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(1):133-137.
73. Makatini Z, Mda S, Towobola O, Mthiyane H, Miles P, Blackard J. Characterisation of protease resistance mutations in a South African paediatric cohort with virological failure, 2011 - 2017. *South African Medical Journal*. 2019;109(7):511.

## 14. ANEXOS

### 14.1 DICTAMEN AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO

SIRELCIS

Página 1 de 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



#### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1310.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA, CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA  
TELLEZ, GUADALAJARA, JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 039 020

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 14 CEI 011 2017082

FECHA **Martes, 23 de julio de 2019**

**Dr. Rafael Tadeo Loeza Rodríguez**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "PARTICULARIDADES CLÍNICAS Y VIROLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-1310-036

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**Dr. CARLOS EDUARDO PEREZ AVILA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1310

[Imprimir](#)

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## 14.2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



### DATOS POBLACIONALES

Iniciales: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Número registro: \_\_\_\_\_ Lugar de residencia: \_\_\_\_\_

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

Sintomatología actual: Presente ( ) Ausente ( )

Trastornos neurosensoriales: \_\_\_\_\_

Trastorno gastrointestinales: \_\_\_\_\_

Trastornos constitucionales: \_\_\_\_\_

Infecciones oportunistas concomitantes actualmente: Presentes ( ) Ausentes ( )

*Toxoplasma* ( ) CMV ( ) Hepatitis C/B ( ) *Pneumocystis* ( ) Tuberculosis ( )

Uso de profilaxis actualmente: Sí ( ) No ( )

*Toxoplasma* ( ) CMV ( ) MAC ( ) *Pneumocystis* ( ) Tuberculosis ( )

### PERFIL HEMATOLÓGICO:

Hemoglobina: \_\_\_\_\_ Leucocitos: \_\_\_\_\_ Neutrófilos: \_\_\_\_\_

Linfocitos: \_\_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_

### PERFIL BIOQUÍMICO RENAL:

Urea: \_\_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_\_ TFG/ Schwartz: \_\_\_\_\_ Interpretación: Normal ( ) Alterada ( )

Proteinuria: presente ( ) ausente ( )

### PERFIL BIOQUÍMICO HEPÁTICO:

AST: \_\_\_\_\_ ALT: \_\_\_\_\_ Bilirrubinas totales: \_\_\_\_\_ BD: \_\_\_\_\_ BI: \_\_\_\_\_

### PERFIL LIPÍDICO:

Colesterol: \_\_\_\_\_ Triglicéridos: \_\_\_\_\_

HDL: \_\_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_\_ VLDL: \_\_\_\_\_

### CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS:

CD4: \_\_\_\_\_ % Última carga viral: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Resistencia a antiretrovirales: Presente ( ) Ausente ( ) Genotipo: Sí ( ) No ( )

Mutaciones virales encontradas en genotipo: \_\_\_\_\_

### 14.3 CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Guadalajara, Jalisco a 1 de Junio 2019

El C. Rafael Tadeo Loaeza Rodríguez del proyecto titulado “Particularidades clínicas y virológicas de los pacientes pediátricos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital de tercer nivel”, con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a 01 de mayo 2019, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

---

Nombre y Firma