



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

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

***SUPRESIÓN VIROLÓGICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
INFECCIÓN POR VIH  
CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE PRIMERA LÍNEA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, CIUDAD DE MÉXICO, 2009-2020.***

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:**

**INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**DRA. SAIRY NATALIA PEREZ MURILLO**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. JAVIER ORDOÑEZ ORTEGA**

**TUTOR METODOLÓGICO**

**LUISA DIAZ GARCÍA**

**Ciudad Universitaria, CD. MX. 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**TÍTULO DE TESIS**  
SUPRESION VIROLOGICA ASOCIADA AL TRATAMIENTO  
ANTIRRETROVIRAL EN LA POBLACIÓN PEDIATRÍCA CON INFECCIÓN POR  
EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN UN CENTRO  
HOSPITALARIO DE TERCER NIVEL



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. NAPOLEÓN GONZALEZ ZALDAÑA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
INFECTOLOGÍA



DR. JAVIER ORDOÑEZ ORTEGA  
TUTOR DE TESIS



LUISA DÍAZ GARCÍA  
TUTOR METODOLÓGICO

## **INDICE**

<b>Glosario.....</b>	<b>3</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>5</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>19</b>
<b>Pregunta de investigación.....</b>	<b>21</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>23</b>
<b>Objetivos Generales.....</b>	<b>25</b>
<b>Objetivos Especificos.....</b>	<b>25</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>27</b>
<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>33</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>33</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>43</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>46</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>47</b>

## GLOSARIO

- FDA (Administración de alimentos y medicamentos) **¡Error! Marcador no definido.**
- VIH (Virus de inmunodeficiencia adquirida)
- HTLV - 1/2/3 (virus linfotrópo humano de células T)
- ELISA (Enzimoimmunoanálisis de adsorción)
- WB (Inmunoblot o electrotransferencia)
- SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida)
- TAARA **¡Error! Marcador no definido.**(Tratamiento antirretroviral de alta actividad)
- TAR (Terapia antirretroviral)
- LAV (Virus asociado a linfadenopatías)**¡Error! Marcador no definido.**
- INTR (Inhibidor de nucleósido de transcriptasa reversa)
- INNTR (Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa)
- IP (Inhibidores de proteasa)
- IF (Inhibidores de fusión)
- CCR5 (Inhibidores de co-receptor)
- ABC (Abacavir)
- EFV (Efavirenz)
- RAL (Raltegravir)
- AZT (Zidovudina)
- DDI (Didanosina)
- IDV (Indinavir)
- FTC (Emtricitabina)
- ATV (Atazanavir)
- NFV (Nelfinavir)
- TDF (Tenofovir)
- LPV/r (Lopinavir/ritonavir)
- TMS/SMX (Trimetoprim/Sulfametoxazol)

- NAT (Técnica de amplificación de ácidos nucleicos)
- ADN **¡Error! Marcador no definido.**(Ácido Desoxirribonucleico)
- ARN (Ácido Ribonucleico)
- CONASIDA (Consejo Nacional para el control y prevención del SIDA)
- CENSIDA (Centro Nacional para la prevención y control del VIH/SIDA)
- FONSIDA (Fondo Nacional para personas que viven con SIDA)
- ONUSIDA (Programa Conjunto de las naciones Unidas sobre el VIH/SIDA)
- DGE (Dirección General de Epidemiología)

## ANTECEDENTES

La humanidad, desde sus inicios, se ha visto enfrentada a múltiples pandemias. A través de la historia, las enfermedades infecciosas han desempeñado un papel importante en el bienestar de las naciones. Algunas han desaparecido, en otras los agentes causales han mutado y nuevas han surgido. En la edad antigua fue la lepra, en la edad media fue la peste Peste Negra y en el siglo XX, el virus de inmunodeficiencia humana que constituye un problema de interés mundial. <sup>1</sup>

## HISTORIA

En 1970 comenzaron a detectarse casos esporádicos de pacientes, todos con denominador común, infección por *Candida albicans* en la boca y esófago, acompañados de erupciones cutáneas en distintas partes del cuerpo que correspondían a una forma agresiva del sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, en algunos casos, daños neurológicos y una supresión del sistema inmunitario inexplicable. <sup>3</sup>

El 5 de junio de 1981 la primera vez que se habló oficialmente de la enfermedad cuando los Doctores M. Gottlieb, F. Siegal y H. Masur, de la Facultad de Medicina de California, publicaron en reporte semanal de morbilidad y mortalidad del Centro para el Control de Atlanta, el reporte de 5 casos de jóvenes homosexuales estudiados en tres diferentes hospitales de los Ángeles, que presentaban Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. El sistema inmunológico de estos pacientes estaba debilitado o casi desaparecido y no había ninguna razón que lo justificara. <sup>3,4</sup>

Una recopilación de casos diagnosticados desde 1978 a julio de 1981 por el doctor J. Spira, en varones homosexuales en New York y California, reveló 15 casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y 26 casos de sarcoma de kaposi. Algunos de los pacientes presentaban linfadenopatía generalizada precediendo el desarrollo de estas manifestaciones infecciosas. A partir de estas primeras referencias, en los Estados

Unidos se comenzaron a reportar, con una mayor frecuencia cada vez mayor, casos de similar naturaleza un deterioro del sistema inmunitario. A partir de este momento se implanta un sistema de vigilancia en los Estados Unidos para la detección de nuevos casos y en septiembre de 1982 se establece por el Centro de Control de Enfermedades los criterios de diagnóstico y la definición de la enfermedad, existía el convencimiento que se trataba de una nueva enfermedad. <sup>4</sup>

El 24 de septiembre de 1982, durante un encuentro de la *FDA* (Administración de alimentos y medicamentos) sobre productos de sangre, Bruce Voeller, ex director de la *National Gay Task Force*, propuso llamar a la nueva enfermedad, SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida)<sup>4</sup>

El hecho de que los pacientes enfermos del SIDA compartieran varias características hizo pensar que se trataba de un mismo agente infeccioso capaz de producir la enfermedad. La evidencia epidemiológica apuntaba hacia un agente infeccioso que se transmitía a través de determinados fluidos corporales, incluidos la sangre y hemoderivados. Del mismo modo se podía empezar a constatar que la transmisión homosexual, en comparación con la heterosexual, variaba de un país a otro.

A finales de 1982 muchos investigadores estaban ya convencidos de que el SIDA era producido por un agente que se encontraba en la sangre y semen, cuya acción provocaba la pérdida de los linfocitos T CD4.<sup>4</sup>

Se pensó que el causante de la enfermedad podría ser un retrovirus, el único agente conocido hasta el momento capaz de infectar células T, era un retrovirus que se transmitía a través de contactos sexuales y sanguíneos y porque el retrovirus podría ocasionar inmunosupresión.<sup>5</sup>

El 3 de enero de 1983, en el hospital parisino de de La Pitié, el grupo del profesor Willy Rozenbaum y el doctor Françoise Brun-Vezinet, le extirparon un ganglio cervical a Burguière, un paciente homosexual de 33 años de edad, del que se sospechaba



estuviera enfermo del SIDA. El profesor Luc Montagnier, del Instituto Pasteur, examinó la biopsia del ganglio.

El doctor F. Barré-Sinoussi detectó indicios de la enzima transcriptasa reversa en el sobrenadante de los cultivos, lo cual señalaba la presencia de retrovirus. Los cultivos se expusieron a anticuerpos contra retrovirus HTLV-I (virus linfotrópo humano de células T), descubierto por el doctor Robert Gallo de los Estados Unidos.<sup>5</sup>

El 20 de mayo de 1983, la revista Science publica el descubrimiento del profesor Montagnier, quien informa que ha aislado el virus del SIDA y lo denomina LAV (virus asociado a linfadenopatías). Ese mismo año se describe el primer caso de SIDA en niños, con transmisión de origen vertical, conociendo una nueva vía de transmisión del virus.<sup>6</sup> La cepa de LAV fue enviada por Luc M a Robert Gallo que se encontraba en el instituto nacional del cáncer EUA

El 24 de abril de 1984, la entonces Secretaria de Salud de los Estados Unidos, Margaret Heckler, anuncia que el profesor Robert Gallo ha descubierto el virus del SIDA. Este virus, según el propio profesor, era de la misma familia del HTLV-1, denominándose entonces HTLV-III. Ese mismo año se identificó la molécula CD4 como receptor para el virus, lo cual explicaba la vía de entrada a la célula, evento de primordial importancia para estudiar el ciclo biológico del virus.<sup>6</sup>

En 1985 se llevó a cabo la clonación y secuenciación del virus y una caracterización precisa de las proteínas de su envoltura. En 1986 existían diversos nombres para el virus entre estos se encontraban: LAV, HTLV-III e IDAV (Virus asociado a inmunodeficiencia) inclusive se le denomina en términos compuestos como LAV/HTLV-III.<sup>6,7</sup>

En mayo de 1986, el subcomité de Retrovirus del Comité Internacional de Taxonomía viral, precedido por Harold Varmus, publicó en Science una carta donde se propuso el nombre virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el cual fue ampliamente aceptado

internacionalmente. Ese mismo año, el grupo del doctor Montagnier identificó en París a un nuevo retrovirus en un paciente originario de Cabo Verde, con síntomas similares a los del SIDA; se llevó a la conclusión de que se trataba de un nuevo tipo de virus, denominándose VIH-2. Hasta la fecha son dos los Virus de la Inmunodeficiencia Humana conocidos, cada uno con una distribución territorial sui generis, pero comparten gran similitud en cuanto a los aspectos clínicos y epidemiológicos.<sup>7</sup>

En 1986, la colaboración entre los Institutos Nacionales del cáncer de Estados Unidos de América y la farmacéutica Burroughs Wellcome produjo los primeros resultados positivos de un ensayo clínico con pacientes con SIDA que recibían tratamiento con un INTR (Inhibidor de nucleósido de transcriptasa reversa), llamado AZT (Zidovudina), en 1987 es aprobado por la FDA como tratamiento para pacientes con SIDA, iniciando el cambio radical en el tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

En 1989 la FDA aprueba la DDI (Didanosina), un segundo antirretroviral INTR, comercializado para los pacientes que no toleraban la terapia con AZT por sus efectos adversos. El uso de la AZT Y DDI como monoterapia se vieron limitados por la rápida tasa de mutaciones que confieren resistencia a los INTR cuando son utilizados como terapias únicas. En 1990 se aprueba el uso del AZT para la población pediátrica.

A partir de 1996, el acceso progresivo a un nuevo grupo de antirretrovirales, conocidos IP (Inhibidores de proteasa) cambió radicalmente el pronóstico de las personas con VIH. Se demostró que los IP, combinados con los medicamentos existentes (inhibidores de transcriptasa, se denominó TAARA (Tratamiento antirretroviral de alta actividad) por el Dr. David Ho, con estos medicamentos se logran retrasar el daño del sistema inmunológico y mejorar sustancialmente la calidad de vida de las personas con VIH.

Al igual que los adultos, el tratamiento antirretroviral está recomendado en todo niño, niña y adolescente que vive con VIH, independientemente de la cuenta de CD4, carga viral y presencia o no de síntomas, debido que ofrece mayores probabilidades de preservar o restaurar la función inmune y retardar la progresión de la enfermedad.

El tratamiento de elección en pacientes pediátricos incluye tres antirretrovirales de dos diferentes grupos, dos INTR más un inhibidor de proteasa (2 INTR + IP ). El objetivo es lograr la supresión viral y prevenir la inflamación y el déficit inmunitario. Los inhibidores de nucleósidos de transcriptasa previenen la replicación viral por inhibición de la acción de la transcriptasa reversa, enzima que utiliza el virus para hacer una copia de ADN **¡Error! Marcador no definido.**(Ácido Desoxirribonucleico) a partir de ARN (Ácido Ribonucleico). Los inhibidores de proteasa actúan a nivel de la proteasa, impidiendo la fragmentación de las lipoproteínas y la formación de partículas virales infectantes. Está indicado en todo paciente al diagnóstico y cuando se sospeche de falla virológica realizar el genotipo de VIH.

En México, el primer caso diagnosticado de infección por VIH fue 1983. Desde 1986 se estableció el Comité Nacional contra el SIDA y en 1988 por orden presidencial se creó CONASIDA (Consejo Nacional para el control y prevención del SIDA, y en 2001 se crea el CENSIDA (Centro Nacional para la prevención y control del VIH/SIDA).<sup>8</sup>

En 1991 se introdujo el AZT en México y en 1992 surgió la primera guía sobre el tratamiento médico de los pacientes con infección por VIH/SIDA.

En 1997 se introdujo el TAR (Terapia antirretroviral) sin embargo solamente se encontraba disponible para derechohabientes IMSS o ISSSTE. El Dr. Juan Ramón de la Fuente anuncia el presupuesto FONSIDA (Fondo Nacional para personas que viven con SIDA) para la compra de fármacos antirretrovirales del que los primeros beneficiados serían niñas, niños y embarazadas sin seguridad social, sin embargo, el 50% de los pacientes con diagnóstico de VIH continuaban sin tener acceso al tratamiento.<sup>9</sup>

En 2001 se decretó por parte de la Comisión de Derechos Humanos de las Naciones Unidas el acceso a TAR como derecho humano y fue hasta finales del 2002 cuando se otorga el acceso universal de tratamientos antirretrovirales a toda la población mexicana con VIH/SIDA.<sup>9</sup>

En cuanto al Instituto Nacional de Pediatría (INP) durante la década de los 90 a raíz de la problemática que se suscitó con los pacientes con hemofilia ya que se llegaron a

administrar algunos hemoderivados contaminados con el VIH se creó el 11 de diciembre de 1995 un comité especializado en esta patología para su vigilancia, prevención y tratamiento siendo miembro fundador y encargado el Dr. Luis Xochihua Díaz. Han transcurrido más de 20 años desde la creación del comité, ahora clínica de VIH/SIDA. 10

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La pandemia de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha llegado a todos los países y a casi todas las poblaciones del mundo. Desde el inicio de la pandemia se han infectado 74.9 millones de personas, se han contabilizado 32 millones de defunciones por la infección de VIH. Hasta el 2018 se encuentran vivas 37.9 millones de personas infectadas con el VIH, cada año se infectan 1.7 millones de personas en promedio.

Anualmente fallecen alrededor de 1 millón de pacientes seropositivos, la principal causa de mortalidad es la infección por tuberculosis

De los 37.9 millones de infectados sólo 24.5 millones tienen acceso al tratamiento antirretroviral.

Del total de pacientes 34.3 millones son mayores de 15 años (17.4 millones de mujeres y 16.9 millones de varones) y 2.6 millones son niños y adolescentes de 0 a 14 años. El 50% viven en África del Sur y del Este, lo cual representa 19.2 millones de personas, con una prevalencia mundial entre adultos de 15 a 49 años de 0.8%.

En Latinoamérica se estima que 1.7 millones de personas actualmente viven con VIH.

En el 2015 Cuba logró erradicar la transmisión materno infantil de VIH, lo que implica menos de 5 casos/100 000 recién nacidos vivos, con una tasa de transmisión de 5%, si el niño está recibiendo lactancia materna por, el 90% de las embarazadas están recibiendo tratamiento.

En México los estados con mayor incidencia de infecciones nuevas por VIH en el 2018 se encuentran: Quintana Roo, Campeche, Guerrero, Morelos, Tabasco, Veracruz y Yucatán. En el periodo de 1983 al 2018 se han diagnosticado 203,935 casos, de los cuales se encuentran vivos 164,675 pacientes y han fallecido desde el inicio de la epidemia 55,860 pacientes. En el 2018, la DGE (Dirección General de Epidemiología) reportó un alza en la incidencia con 16,755 casos nuevos de VIH, de los cuales 6,174 se encuentran en fase de SIDA.

Del total de pacientes seropositivos solo 89,410 se encuentran recibiendo terapia antirretroviral, de ellas 57,073 pertenecen a la secretaría de salud.

La meta actual es que en todo el mundo se logre erradicar el VIH infantil para el año 2030, esto es parte de la Organización Mundial de la Salud.

ONUSIDA (Programa Conjunto de las Naciones Unidas VIH/SIDA) para 2016-2021 tiene el objetivo llamado “90-90-90” el cual consiste en que el 90% de las personas con VIH conozcan su estado serológico, 90% se encuentren bajo terapia antirretroviral y suprimir la carga viral del 90% de las personas con terapia antirretroviral, además de llegar a cero por ciento de la transmisión de VIH materno- infantil, que las madres se encuentren saludables, también incluye reducir las nuevas infecciones por VIH en 75% y alcanzar cero discriminación.

## **FISIOPATOLOGÍA**

El VIH está relacionado con un grupo de retrovirus citopáticos (lentivirus) no transformantes sobre la base de las características in vitro, características morfológicas y comparaciones directas de secuencias de nucleótidos. La familia de los lentivirus incluye dos tipos de VIH: el tipo 1 y el tipo 2, los cuales tienen de 40 a 60 por ciento de homología de secuencias de aminoácidos, pero que se distinguen claramente desde el punto de vista epidemiológico.<sup>13,14</sup>

El tipo 1 está diseminado en todo el mundo y es el responsable de la mayor parte de los casos de infección por el VIH y el tipo 2 se encuentra restringido a África occidental y

central, se han reportado casos en los Estados Unidos, principalmente en individuos con viajes a zonas de alta prevalencia. <sup>15</sup>

Las infecciones con los lentivirus típicamente muestran un curso crónico de la enfermedad, con un largo período de latencia clínica, replicación persistente y afectación del sistema nervioso central. <sup>13</sup>

La característica que distingue a los lentivirus de otros retrovirus es la complejidad de su genoma. Tiene tres genes estructurales: gag, pol y env. Además, seis genes adicionales no estructurales y se encargan de regular la replicación viral y la interacción del genoma viral con el genoma celular.

Dentro de los genes no estructurales más importantes se encuentran los denominados vif, vpu, vpr, tat, rev y nef. Los productos de estos genes pueden actuar como reguladores positivos o negativos de la transcripción. <sup>12,14</sup>

El genoma del VIH-1 está compuesto de dos copias idénticas de moléculas de RNA monocatenarias de una sola cadena, cubierta por una cápside. La cápside está rodeada de una cubierta lipídica que es derivada de la membrana celular de la célula huésped infectada, cubierta de glicoproteínas de membrana gp120 y gp41.

El VIH 2 parece menos virulento que el VIH-1 y el curso de la enfermedad tarda más en progresar a SIDA. La estructura de la partícula de VIH es similar y tanto para VIH-1 como para VIH-2. Figura 2.

De manera similar a otros retrovirus, el gen gag codifica las proteínas estructurales del núcleo (p24,p7,p6) y la matriz (p17) y el gen env codifica las glicoproteínas de la envoltura viral gp120 y gp41, que reconocen los receptores de la superficie celular. <sup>15,16</sup>

El gen pol codifica enzimas cruciales para la replicación viral, que son la transcriptasa inversa que convierte el ARN (ácido ribonucleico) viral en ADN (ácido desoxirribonucleico), la integrasa que incorpora el ADN viral en el ADN cromosómico del

huésped (el provirus) y la proteasa que escinde grandes precursores de proteínas gp y pol en sus componentes. <sup>16</sup>

Durante la replicación viral se pueden resumir en seis pasos: 1. Entrada del virus; 2. Fusión; 3. Transcripción inversa; 4. Integración de provirus; 5. Síntesis y ensamblaje de proteínas virales; 6. Gemación y maduración. La vía de entrada del VIH-1 y VIH-2 se puede dividir en tres eventos principales: unión del virus a la célula, activación y fusión. El complejo trimétrico de la envoltura viral, compuesto por las proteínas heterodímeras gp120 y gp41, es esencial para el reconocimiento del virus y la entrada en las células diana. <sup>17</sup>

La subunidad gp41 contiene un péptido hidrófobo fusogénico en su extremo amino, que es esencial para la fusión de las membranas viral y celular. La gp120 se une a una glucoproteína monomérica de 58 kDa, los linfocitos CD4, que se expresa en la superficie celular de aproximadamente el 60 por ciento de los linfocitos T circulantes, en precursores de células T dentro de la médula ósea, timo, monocitos/macrófagos, eosinófilos, células dendríticas y células microgliales del sistema nervioso central. <sup>17</sup>

Los correceptores más comunes utilizados por el VIH son CXCR4 Y CCR5. El CXCR4 se expresa en muchas células, incluidos los linfocitos T, mientras que CCR5 está presente en monocitos/macrófagos, células dendríticas y linfocitos T activados. <sup>18</sup>

En el citoplasma celular, el ARN viral se transcribe por la enzima transcriptasa reversa (TR) para obtener una cadena de ADN simple. La transcriptasa reversa no tiene funciones de edición y corrección debido a esto es que se presenta un alto índice de mutación entre las progenies virales). La misma TR **¡Error! Marcador no definido.** elimina el ARN viral y duplica el ADN previamente transcrito, formando un ADN de doble cadena llamado ADN proviral. Éste es transportado al núcleo, donde la Integrasa une los extremos 3' del ADN viral y lo une por medio de fosfatos al genoma de la célula hospedera, creando (CCR5) expresado en Linfocitos T, macrófagos y monocitos sufre un cambio conformacional que permite que gp41 forme un puente a la célula blanco y se

fusiona la membrana celular con la envoltura viral, permitiendo el pase de la cápside del virus al citoplasma celular y así iniciar la replicación viral.

Una vez siendo parte del ADN celular, se transcribe el ADN proviral a ARN mensajero. El proceso de transcripción inicialmente da como resultado la síntesis temprana de proteínas reguladoras del VIH-1 como Tat y Rev. El ARN mensajero viral que codifica fragmentos largos migran al citoplasma, donde se sintetizan proteínas codificadas por los genes pol y gag forman el núcleo de la partícula madura del VIH. Los productos genéticos codificados por el gen env forman los picos de glicoproteína viral. Cada día se crean aproximadamente de  $10^9$  a  $10^{10}$  virus nuevos. Figura 3. <sup>19,20</sup>

La escisión de las moléculas precursoras por la proteasa del VIH-1 es necesaria para la generación de partículas virales infecciosas. La formación de nuevas partículas del virus del VIH y la patogenicidad es un proceso gradual: dos cadenas de ARN virales se asocian con enzimas de replicación, mientras que las proteínas centrales se unen sobre ellas formando la cápside del virus. Esta partícula inmadura migra hacia la superficie celular.

Las grandes moléculas precursoras se escinden por la proteasa del VIH-1, lo que da como resultado nuevas partículas virales infecciosas, que brotan a través de la membrana de la célula huésped, adquiriendo así una nueva envoltura. Durante el proceso de gemación, las membranas lipídicas del virus pueden incorporar diversas proteínas de la célula huésped y enriquecerse con fosfolípidos y colesterol. A diferencia de los linfocitos T, donde la gemación ocurre en la superficie celular y los viriones se liberan en el espacio extracelular, el proceso de gemación en monocitos y macrófagos produce la acumulación de viriones dentro de las vacuolas intracelulares que luego se liberan.

El riesgo de infección varía según las diferentes vías de exposición, sin embargo, el tiempo de aparición de marcadores virales y del hospedero de la infección por lo general es uniforme y sigue un patrón ordenado. Inmediatamente después de la exposición y transmisión, conforme el HIV-1 se está replicando en la mucosa, submucosa y tejidos



linforreticulares, el virus no puede detectarse en plasma; esta fase de eclipse dura 7-21 días.<sup>24</sup>

La evidencia implica a los linfocitos T CD4+ y a las células de Langerhans como los primeros objetivos del virus, aunque otras células dendríticas accesorias pudieran estar implicadas. Se ha detectado la infección de linfocitos T CD4+ a los 2 días de la exposición al virus.<sup>26</sup>

En el transcurso de 2 semanas, el virus rápidamente crea un foco de infección localizada y después se disemina a los ganglios linfáticos que drenan y eventualmente a otros tejidos.<sup>25</sup>

Las nuevas infecciones típicamente son causadas por una o pocas variantes genéticas. Algunas variantes son más propensas a la transmisión que otras. Los virus transmitidos utilizan casi invariablemente CCR5 y no CXCR4 para la entrada a la célula, ya que CCR5 es altamente expresado en los T CD4+ en las superficies mucosas.

Una vez que se desarrolla la respuesta inmune, los niveles de virus descienden alrededor de 100 veces a un punto estable conocido como set point viral. El set point puede variar desde unas pocas copias por ml hasta aproximadamente 10<sup>6</sup> cp/mL, tiende a ser mayor en niños que en adultos.

El set point correlaciona con el desenlace clínico: aquellos con un set point más alto progresará más rápidamente a SIDA. El set point depende de las características del virus y del hospedero.<sup>26</sup>

Latencia Viral: Integración del DNA del VIH-1 en el genoma de los linfocitos T CD4 + de memoria. Estas células son mantenidas indefinidamente por medio de la proliferación homeostática y a través de su capacidad de autorrenovación tipo célula madre.

El reservorio se establece a los 3 días de la infección. Una vez que el DNA se ha integrado en el hospedero, el virus tiene la capacidad de reiniciar rondas de replicación mientras persista la célula. Los ganglios linfáticos actúan como un santuario para el

virus, dada la limitada penetración de los ARV; este reservorio es también la fuente de virus entre aquellos pacientes efectivamente tratados que interrumpen la TARV.<sup>27</sup>

Controladores Elite; <1% de la población son capaces de controlar de forma natural el VIH a niveles indetectables. Se ha encontrado que estos pacientes tienen una mayor reserva de ciertos HLA-I y en menor medida, también de HLA-II. Esta característica se ha asociado al HLA-B\*5701 y otros alelos. La actividad incrementada de linfocitos T CD8 + pudiera mediar el control de la infección en algunos individuos, aunque en muchos de ellos no hay evidencia de una fuerte actividad CD8.<sup>27</sup>

La caída de la carga viral luego de la infección aguda se atribuye al desarrollo de linfocitos T CD8 + citotóxicos VIH-específicos. Con la exposición crónica, estas células se vuelven disfuncionales. El virus genera mutaciones de escape a los CD8 + citotóxicos, lo que lleva a una pérdida del control del virus y al establecimiento de un reservorio de por vida de cepas que son insensibles a los mecanismos de aclaramiento del hospedero.

La detección del virus en sangre se asocia frecuentemente con una fase sintomática corta: fiebre, linfadenopatía generalizada, exantema inespecífico, mialgias y/o malestar. En algunas personas, pueden ocurrir síntomas más severos como meningitis, aunque mucha gente se encuentra asintomática. En esta etapa el virus alcanza un pico (10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> cp/mL). La gravedad de los síntomas se correlaciona fuertemente con el pico de la carga viral en esta fase de la infección.<sup>24</sup>

La infección por VIH puede ser latente clínicamente, es decir que puede pasar un tiempo sin que el individuo se percate de su infección, virológicamente no es una infección latente, sino más bien una infección crónica y progresivo, la cual finalmente causa la muerte si no se administra tratamiento.<sup>25</sup>

Las manifestaciones clínicas de la infección por VIH en lactantes y niños son variadas y, a menudo, inespecíficas. Durante el primer año de vida, la candidiasis oral, el retraso en

el desarrollo son características comunes de la infección por VIH. Las condiciones definitorias de SIDA más comunes observadas entre los niños con infección por VIH adquirida verticalmente se incluyen: Neumonía por pneumocystis jirovecii, infecciones bacterianas recurrentes, síndrome de desgaste, candidiasis esofágica, Encefalopatía por VIH, citomegalovirus, neumonía, encefalitis o retinitis.<sup>26</sup>

En las últimas décadas la clasificación clínica de infección por VIH ha sufrido múltiples cambios. Esto es aún más cierto en la población pediátrica. Actualmente, se le clasifica clínicamente en: N (asintomático), A (síntomas leves), B (moderados), C (severo o avanzado) de acuerdo con la OMS. En cuanto al nivel de inmunosupresión se clasifica en: 1 (leve), 2 (moderada), 3 (severa) y finalmente se combinan ambas variables. Además, también se aconseja que para la clasificación inmunológica se prefiere el uso del recuento total de CD4 antes que el porcentaje de los mismos.<sup>26,27</sup>

Por otro lado, si el paciente tiene una condición clínica avanzada (C, enfermedades oportunistas o SIDA), la condición inmunológica se considera 3, independientemente del valor de CD4. En los niños que adquieren la infección por vía perinatal esto no ocurre, sino que se observa viremia elevada persistente, con progresión a SIDA y a la muerte, a menos que se instaure terapia antirretroviral; y esto se debe a su sistema inmune inmaduro o inefectivo.<sup>27,28</sup>

Las manifestaciones clínicas pueden dividirse en tres grandes grupos: síndrome agudo retroviral, procesos mediados inmunológicamente (linfadenopatía, trombocitopenia, demencia) e infecciones oportunistas.

Sin tratamiento, 10% de los niños que adquirieron el VIH de manera vertical mueren a los 2 meses de edad, 30 a 40% a las 8-12 semanas y el 65% a los 2 años de edad.

Conociendo la forma de infección del VIH, existen 6 familias de fármacos antirretrovirales que bloquean cada una de las fases de replicación viral; 1. INTR **¡Error! Marcador no definido.**, fueron los primeros antirretrovirales sintetizados, su mecanismo de acción

consiste en incorporarse a la cadena de ADN viral interrumpiendo la transcripción; 2. INNTR (Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa) se unen directamente a la transcriptasa reversa, inhibiendo su función; 3. Inhibidores de proteasa (IP) los cuales evitan la maduración de los polipéptidos virales, impidiendo la producción de nuevos virus; 4. IF (Inhibidores de fusión) su mecanismo de acción consiste en evitar el ingreso del contenido viral en los linfocitos; 5. Inhibidores de la Integrasa, bloquean la integración del ADN proviral al genoma celular; 6. Los inhibidores de co-receptor (CCR5) evitan la correcta fusión del virus, inhibiendo la función del co-receptor presente en los linfocitos.<sup>29,30</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los principales problemas de salud a nivel nacional y mundial, con alto costo, principalmente en países en desarrollo como el nuestro, lo que conduce a la necesidad de estandarizar el tratamiento antirretroviral, estrategia que ha logrado disminuir la morbilidad, mortalidad, frecuencia de enfermedades oportunistas y mantenimiento de máxima supresión de la replicación viral, a niveles de indetectabilidad por el mayor tiempo posible, con detección de menos de 20 a 50 copias/ml.

La carga viral plasmática alta es el principal factor de riesgo para la transmisión del VIH y el uso de terapia altamente efectiva logrará reducir de forma importante la viremia y la transmisión del virus.

Las guías de la OMS sobre terapia antirretroviral recomiendan el inicio de tratamiento temprano o inmediato a adultos y niños independientemente de la cuenta de CD4. Gracias a su efectividad la fatalidad de la enfermedad por VIH/SIDA puede ser, en muchos casos, prevenida.

La terapia antirretroviral suprime la replicación de virus en el organismo y esto permite la recuperación de CD4, revirtiendo parcialmente los daños inmunológicos causados por el VIH aún cuando la terapia antirretroviral se inicie en estados severos de inmunosupresión.

La determinación de la carga viral y la cuenta de linfocitos CD4 + son actualmente los parámetros más comúnmente utilizados para monitorizar la eficacia del tratamiento antirretroviral. Debido a la asociación que se ha observado entre la respuesta inmunológica/virológica, en los primeros meses de tratamiento, se ha optado por vigilar el comportamiento de estos marcadores para normar éxito o falla terapéutica y valorar cambios en el esquema antirretroviral de forma temprana.

Existen subgrupos de pacientes en los que se logra una adecuada supresión en la replicación viral sin recuperación inmunológica o por el contrario, pacientes que presentan recuperación inmunológica sin lograr disminución importante en la carga viral. Estos dos tipos de respuesta al tratamiento son conocidos como respuesta discordante.

De los beneficios de iniciar terapia antirretroviral de manera inmediata es disminuir la mortalidad y morbilidad relacionada al VIH, así como el mejoramiento de la calidad de vida, disminución de las hospitalizaciones y mejoramiento o mantenimiento del desarrollo físico y la función cognitiva. También restaura el sistema inmunológico, medido con el incremento porcentual o total de las células CD4+, además mantenimiento de de la replicación viral, a niveles de indetectabilidad por el mayor tiempo posible, con detección de menos de 20 a 50 copias/ml y de esta manera se retrasará la aparición de mutaciones asociadas a resistencia. Tras iniciar el tratamiento antirretroviral, el recuento de CD4 + aumenta de 50 a 150 cél/mm<sup>3</sup> en el primer año y 50 a 100 cél/mm<sup>3</sup> en el segundo año.

Algunos estudios han reportado fracasos en la reconstitución inmune a largo plazo y aseguran que los niveles de CD4 se estancan después de 4 a 5 años, o incluso antes. Este fenómeno puede deberse a varios factores como la edad, el nivel de CD4 al inicio del tratamiento y la replicación viral intermitente durante el periodo de tratamiento.

Guihot et al, 2011 mencionan que se ha probado que después de 10 años de terapia antirretroviral permanente y eficiente, los conteos de CD4 alcanzan niveles normales en pacientes tratados. La diferencia entre adultos y niños es que a menor edad, mayor es el incremento de CD4 posterior al tratamiento.

En México el hasta el 2013 según Magis et al, se tenía un inicio tardío al tratamiento de aproximadamente 49% de los casos, lo cuales iniciaron terapia antirretroviral hasta que presentaban conteos de CD4 < 200 células/ ml y/o un evento definitorio de SIDA, a partir del 2013 la recomendación de la OMS es iniciar tratamiento antirretroviral a todos los pacientes no importando el estado inmunológico la carga viral. En México no se cuentan con estudios a nivel nacional sobre el estado inmunológico al momento del diagnóstico o al momento de iniciar la terapia antirretroviral. Y tampoco hay estudios disponibles sobre la respuesta al tratamiento en los pacientes naive en ningún tipo de población. Por lo que es de suma importancia conocer y documentar la respuesta virológica e inmunológica en los pacientes naive con VIH/SIDA.

Actualmente no se cuenta con información en la población pediátrica mexicana sobre el inicio, del TARA y su impacto en la reconstitución inmunológica y la supresión virológica, se tiene como antecedente la experiencia internacional que se debe alcanzar la supresión virológica en adultos en 6 meses de tratamiento, sin embargo se ha observado que la población pediátrica puede tardar más tiempo hasta un año, así mismo la tasa de recuperación de linfocitos T CD4 no es igual a la que se presenta en la población adulta, se ha observado que pronosticó alcanzar un supresión virológica temprana, se ha asociado a presencia de resistencias intrínsecas o transmitidas en los px que no suprime.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el valor de carga viral al momento del diagnóstico en pacientes pediátricos mexicanos pertenecientes a la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría?

¿Cuál es el valor de carga viral a los tres, seis, nueve y doce meses posteriores al inicio de terapia antirretroviral en la población pediátrica con infección por el virus de inmunodeficiencia humana controlado por la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría?

¿En cuanto tiempo se recupero el conteo de células CD4 a valores fisiológicos según la edad después del inicio de la terapia antirretroviral en la población pediátrica con infección por el virus de inmunodeficiencia humana controlado por la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría?

¿En cuanto tiempo se recupera el conteo de células CD8 después del inicio de la terapia antirretroviral en la población pediátrica con infección por el virus de inmunodeficiencia humana controlado por la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría?

¿Los pacientes con VIH/SIDA presentaron en su debut o durante el primer año de tratamiento alguna comorbilidad infecciosa?

¿En caso de haber presentado alguna comorbilidad infecciosa en este tiempo cuál fue el tratamiento otorgado?

¿Se administró antibiótico profiláctico para alguna comorbilidad infecciosa en los pacientes de reciente diagnóstico de VIH/SIDA?

¿Cuál fue el esquema de tratamiento que se inició a los pacientes de la clínica de VIH?

¿Hubo diferencias en el tiempo que se logró la supresión virológica dependiendo del esquema iniciado en los pacientes naive con VIH/SIDA?

¿Se presentó algún caso de resistencia al tratamiento de primera línea y se logró corroborar resistencia transmitida o intrínseca?

¿Hubo defunciones a pesar del adecuado tratamiento?

¿Se presentaron casos de falla virológica sin resistencia verificada por genotipificación?

¿Cuál fue la evolución de los pacientes que al año del inicio de terapia ARV no lograron la supresión virológica?

## **JUSTIFICACIÓN**

La terapia antirretroviral altamente activa se ha administrado a niños infectados con el virus de inmunodeficiencia humana desde 1996, se ha conseguido reducir drásticamente la morbilidad y la mortalidad. Los programas de tratamiento tienen como objetivo primordial la obtención y mantenimiento de máxima supresión de la replicación viral, a niveles de indetectabilidad por el mayor tiempo posible, con detección de menos de 20 a 50 copias/ml.

Al presentar supresión viral sostenida, se mejoran las condiciones clínicas y existe protección contra las infecciones oportunistas, que pueden causar complicaciones, se favorece la reconstitución inmune, disminuye la transmisión, morbilidad y mortalidad y se minimiza el riesgo de resistencia a las drogas antirretrovirales.

A nivel mundial, estudios han demostrado que la mayoría de los pacientes que inician tratamiento antirretroviral, alcanzan supresión virológica a los seis o doce meses. Por lo que la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan su medición cada seis meses



a doce meses para hacer el seguimiento y detectar los casos de rebote viral o fracaso virológico tempranamente. En México es alarmante ya que solo el 33% de las personas con VIH tienen carga viral indetectable.

El inicio tardío de la terapia antirretroviral definido CDC como la medición basal de células CD4 al momento del diagnóstico de VIH es menor a las 200 células/ml o en presencia de un evento definitorio de SIDA o ambos. En México no hay estudios a nivel nacional sobre el inicio tardío, ni sobre el estado inmunológico antes y después del inicio de la terapia antirretroviral.

Tras iniciar el tratamiento antirretroviral, se conoce que el recuento de CD4 aumenta de 50 a 150  $\text{cél}/\text{mm}^3$  en el primer año y 50 a 100  $\text{cél}/\text{mm}^3$  en el segundo año. Solo una pequeña parte de pacientes que inician antirretrovirales con recuento de CD4 menos de 200  $\text{cél}/\text{mm}^3$  logran aumentar células por arriba de 500  $\text{cel}/\text{mm}^3$  después de cuatro años de terapia. También lleva a una disminución de la incidencia de infecciones oportunistas en niños.

Con los resultados de este estudio se pretende encontrar el comportamiento que presentan los pacientes con VIH/SIDA en relación al tiempo que se logra la restauración inmunológica y la supresión virológica.

Determinando el incremento porcentual o conteo total de las células Linfocitarias T CD4+, y a los cuantos meses se logra la disminución de la replicación viral hasta alcanzar niveles de indetectabilidad, así como la búsqueda temprana de genes de resistencia con genotipificación en caso de presentar falla virológica y determinar si esta respuesta se ve afectada por alguna comorbilidad.

Lo cual nos ayudará a seleccionar de manera adecuada los esquemas de terapia antirretroviral, esto es fundamental sobre todo en el tratamiento de inicio, debido a su estrecha relación con la tasa de éxito terapéutico, la reducción de la probabilidad de fracaso con el empleo de esquemas subsecuentes y la mejoría de supervivencia libre de complicaciones e infecciones oportunistas al mantener indetectable la carga viral del VIH.

Se ha observado que la supresión temprana disminuye las alteraciones cognitivas, se evitan infecciones oportunistas y disminuye la mortalidad en estos pacientes.

El hecho de estudiar el comportamiento de la población pediátrica a la respuesta del inicio del TAR será benéfico debido a que podremos determinar en cuánto tiempo en promedio logran suprimir la replicación viral estos pacientes y si concuerdan con los reportado en la literatura internacional. Se podrá documentar si existe diferencia en la respuesta virológica dependiendo del tratamiento iniciado.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar el comportamiento que presentan los pacientes de reciente diagnóstico de VIH/SIDA en cuanto al inicio del tratamiento antirretroviral y la posterior supresión de la carga viral de VIH, aumento de los linfocitos T CD4, linfocitos T CD8 al momento del diagnóstico de la infección por el Virus de inmunodeficiencia Humana y durante el primer año de TAR.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Caracterizar sociodemográficamente la población pediátrica con infección por el virus de inmunodeficiencia humana controlado por la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría

Establecer la variación de los linfocitos CD4 y CD8 como efecto del uso de los antirretrovirales de primera línea en la población pediátrica con infección por el virus de inmunodeficiencia humana controlado por la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría.

Determinar cuál fue el valor de la carga viral al momento del diagnóstico en pacientes pediátricos pertenecientes a la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría.

Determinar el valor de carga viral a los tres, seis, nueve y doce meses posteriores al inicio de terapia antirretroviral en la población pediátrica con infección por el virus de inmunodeficiencia humana controlado por la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría.

Estimar en cuanto tiempo se recupero el conteo de linfocitos CD4 y CD8 a valores fisiológicos según la edad después del inicio de la terapia antirretroviral en la población pediátrica con infección por el virus de inmunodeficiencia humana controlado por la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría.

Determinar qué pacientes presentaron en su debut o durante el primer año de tratamiento alguna comorbilidad infecciosa.

Identificar qué pacientes presentaron comorbilidad infecciosa en este tiempo y cuál fue el tratamiento otorgado.

Determinar si se administró antibiótico profiláctico para alguna comorbilidad infecciosa en los pacientes de reciente diagnóstico de VIH/SIDA.

Establecer cuál fue el esquema de tratamiento que se inició a los pacientes de la clínica de VIH.

Determinar la cantidad de niños que no se apegaron correctamente al tratamiento en la población pediátrica con infección por el virus de inmunodeficiencia humana controlado por la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría.

Mostrar si hubo diferencias en el tiempo que se logró la supresión virológica dependiendo del esquema iniciado en los pacientes naive con VIH/SIDA.

Especificar si se presentó algún caso de resistencia al tratamiento de primera línea y si se logró corroborar resistencia transmitida o intrínseca.

Determinar si hubo defunciones a pesar del adecuado tratamiento.

Identificar los pacientes que presentaron casos de falla virológica sin resistencia verificada por genotipificación.

Mostrar la evolución de los pacientes que al año del inicio de terapia ARV no lograron la supresión virológica.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

- a. Clasificación de la investigación: Se realiza un estudio de tipo observacional, retrospectivo y longitudinal
- b. Universo de estudio: Se estudiará población pediátrica de ambos sexos, de 0 a 17 años quienes cuenten con diagnóstico confirmado de infección por el virus de Inmunodeficiencia humana (VIH), confirmado mediante un estudio serológico positivo de ELISA y un confirmatorio con WB así como una carga viral ( RT-PCR), recuento de linfocitos T CD4 Y CD8 previo al inicio de la terapia antirretroviral por la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido del 2009 al 2019.

## **CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION**

Criterios de Inclusión

- Pacientes del INP entre edades de 0 a 17 años con diagnóstico confirmado de infección por el virus de Inmunodeficiencia Humana, a quienes se les haya realizado serología y

carga viral para VIH así como recuento de CD4 Y CD8 previo al inicio de la terapia antirretroviral por la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría.

#### Criterios de Exclusión

- Expedientes que tengan menos de un año de seguimiento en la clínica de VIH/SIDA en el Instituto Nacional de Pediatría
- Pacientes experimentados al tratamiento antirretroviral que hayan sido referidos de otra institución médica
- Pacientes que cuenten con serología negativa y carga viral negativa que hayan requerido tratamiento profiláctico por ser población de alto riesgo de contagio.
- Expediente con datos incompletos, con menos del 80% de información correspondiente de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría recibiendo terapia del 2009 al 2019.
- Pacientes con inadecuado seguimiento y que no hayan acudido como mínimos a dos consultas al año.
- Pacientes con pobre apego al tratamiento antirretroviral que se haya documentado repetitivamente en el expediente y no lograron disminuir 1 log la carga viral en 6 meses
- Pacientes que se haya hecho el diagnóstico de VIH posterior a los 17 años en la clínica de VIH/SIDA del INP
- Expediente de pacientes que hayan abandonado el seguimiento por la clínica de VIH/SIDA.

## CUADRO DE VARIABLES

Identificación de la variable	Definición conceptual de la variable	Escala de medición	
		Tipo de variable	Medición de la variable
Fecha de nacimiento	Consignado en el expediente clínico en ficha de identificación de la historia clínica corroborado con acta de nacimiento.	Intervalo	dd/mm/aaaa
Sexo	Variable determinada acorde a los genitales externos del paciente.	Categoría	1 =Femenino 2=Masculino
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay. Técnica de inmunoensayo para detección de antígeno mediante un anticuerpo capaz de generar un producto detectable.	Nominal	1=Negativo 2=Positivo
Western Blot	Inmunoblot o electrotransferencia. Técnica analítica para la detección de proteínas específicas de una determinada muestra.	Nominal	1=Negativo 2= Positivo
NAT	Técnica de amplificación de ácidos nucleicos	Nominal	1=Negativo 2=Positivo
Carga viral al diagnóstico	Número de copias de ARN del virus de Inmunodeficiencia Humana por mililitro de sangre.	Intervalo	1diagnostico 2= 3 meses 3= 6 meses 4= 9 meses 5=12 meses
Carga viral al diagnóstico	Número de copias de ARN del virus de Inmunodeficiencia Humana por mililitro de sangre.		log

<b>Linfocitos CD4 al diagnóstico</b>	Subtipo de linfocito T, cooperador, ayuda a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otros inmunocitos, como macrófagos, linfocitos B y linfocitos T-CD8. Blanco principal de la infección por el virus del VIH. El VIH debilita el sistema inmunitario al destruir a estas células	Intervalo	1=al diagnóstico 2= 3 meses 3= 6 meses 4= 9 meses 5=12 meses
<b>Linfocitos T CD8 al diagnóstico</b>	Subtipo de Linfocito T, citotóxicos. Reconoce y destruye las células infectadas, principalmente por bacterias o virus.	Intervalo	1=al diagnóstico 2= 3 meses 3= 6 meses 4= 9 meses 5=12 meses
<b>Comorbilidad infecciosa</b>	Ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades en una misma persona	Intervalo	1=Neumonía adquirida en la comunidad 2= Neumonía adquirida en la comunidad más diarrea crónica 3= Diarrea crónica 3=Infección por Citomegalovirus 4=Tuberculosis 5=Candidiasis oral y/o esofágica 6= Sin comorbilidades
<b>Tratamiento profiláctico</b>	Ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades en una misma persona	Intervalo	1=TMP/SMX 2=Claritromicina 3=Itraconazol 4=Ganciclovir 5=Isoniacida 6=Rifampicina
<b>Tratamiento estándar</b>	Toma los antirretrovirales de primera línea los cuales son AZT, 3TC, Lop/r	Nominal	>Si >No
<b>Tratamiento específico</b>	Tratamiento específico aunque no tome	Nominal	1=AZT 2=3TC

	antirretrovirales de primera línea		3=Lop/r
<b>Falla virológica</b>	Carga viral por encima de 5000 copias/ml	Intervalo	1=Si 2=No
<b>Blip virológico</b>	Pequeñas elevaciones temporales de la carga viral en pacientes que toman terapia antirretroviral	Intervalo	1=Si 2=No
<b>Resistencia</b>	Perdida total o parcial de la susceptibilidad a los antirretrovirales por la presencia de mutaciones, las que presentan cambios en el genoma viral.	Intervalo	1=Si 2=No
<b>Genotipo paciente</b>		Nominal	1= M184V/I 2=K130N
<b>Causa de falla al año</b>	Identificación de razón por la cual el paciente ni está tomando antirretrovirales de primera línea	Nominal	1=Mal apego 2=Efectos adversos 3=Intolerancia al medicamento 4=Abandono al tratamiento
<b>Defunción</b>	Muerte de una persona	Intervalo	1=Si 2=No

## PROCEDIMIENTOS

Se solicitará permiso del instituto nacional de pediatría para la realización del presente estudio, posteriormente se presentará al comité de ética para su aprobación.

La cohorte a evaluar estará comprendida por todos los niños menores de 0 a 17 años 11 meses que tenga el diagnóstico de VIH controlados en la clínica de VIH/SIDA, se solicitará la base de datos al departamento de estadística de todos los pacientes con este diagnóstico, se realizará evaluación de los datos obtenidos para identificar criterios de inclusión y exclusión y se utilizara la totalidad de pacientes que cumplan con estos criterios.



Los datos buscados serán la identificación del paciente en cuanto a edad, fecha del diagnóstico, conteo virológico, conteo de linfocitos CD4 y CD8 al diagnóstico, conteo virológico, conteo de CD4 y CD8 en un tiempo determinado, tipo de tratamiento utilizado por el paciente.

## **RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES**

Recursos humanos: Investigador Principal.

Recursos materiales: computadora para tabulación de datos

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se solicitará autorización de las autoridades competentes del hospital para la realización del estudio.

No se solicitará firma de consentimiento informado en vista que no se tendrá contacto con los pacientes directamente, sino que solamente con los expedientes.

No se realizará ningún tipo de intervención por lo que no habrá ningún riesgo para las participantes, y se asegurará la confidencialidad de los datos obtenidos.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Los datos fueron recolectados en una base de datos en el programa Excel que incluye todas las variables seleccionadas para el estudio. Posteriormente se exportaron los datos al programa estadístico SPSS-IBM versión 21, donde se realizó el análisis de los datos.

Para las variables de tipo categóricas se obtuvo una tabla de frecuencia. Para el caso específico de variables continuas se obtuvieron medidas de tendencia central (media, mediana, moda)

Se realizaron pruebas de  $X^2$ . Los resultados se presentan en tablas y gráficas.

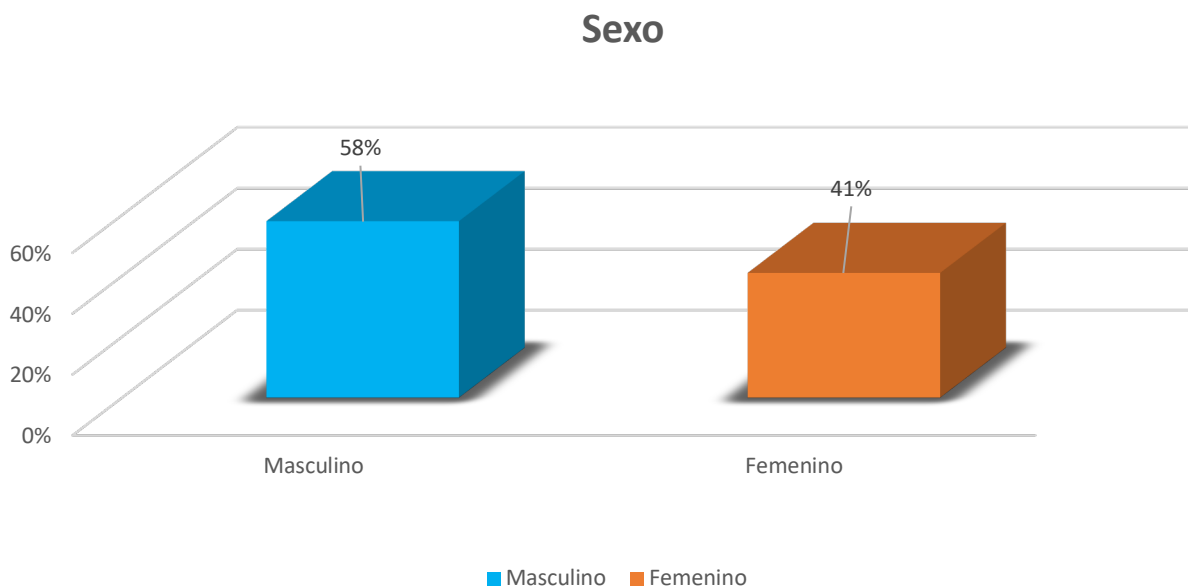
## **RESULTADOS**

Se analizaron 110 expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en el periodo comprendido del 2005 al 2019.

De los cuales 35 pacientes tuvieron que ser excluidos debido a los siguientes motivos: su expediente no contaba con el 80% de la información necesaria, se realizó el diagnóstico de VIH/SIDA en esta unidad hospitalaria, pero fueron referidos a otra institución para recibir tratamiento o abandonaron atención médica previo inicio de antirretrovirales, iniciaron tratamiento antirretroviral y perdieron seguimiento antes de cumplir un año, pacientes que únicamente recibieron profilaxis antirretroviral y se descartó la infección por VIH y por último se excluyeron pacientes que si iniciaron tratamiento antirretroviral pero no acudieron al mínimo de dos citas al año para seguimiento.

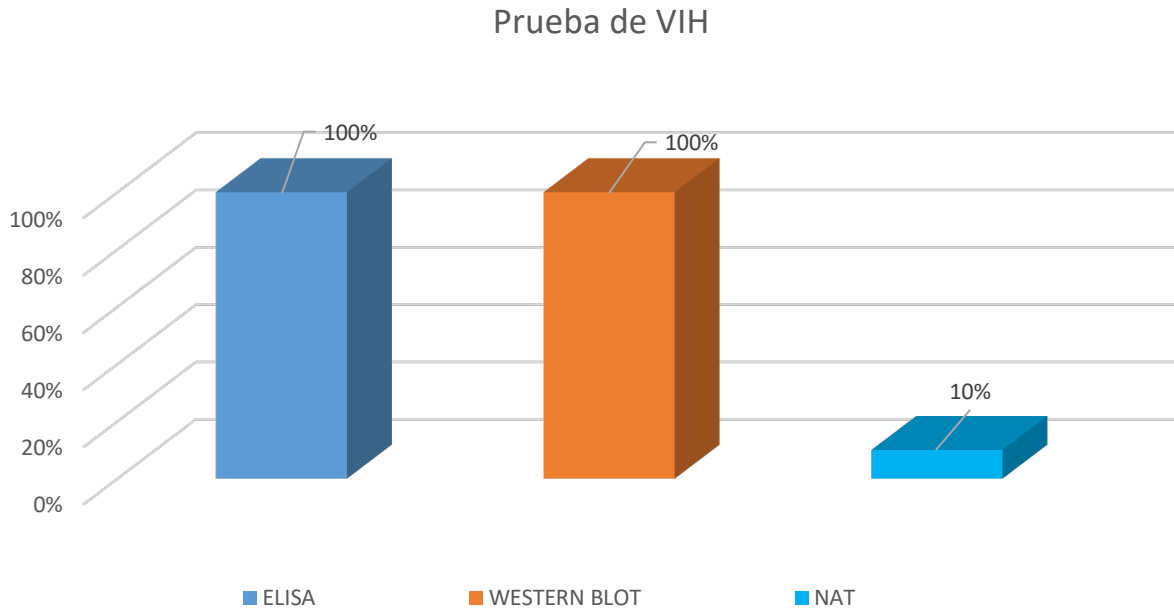
Se incluyen 75 pacientes de los cuales 31 (41%) fueron mujeres y 44 (58%) hombres. En cuanto la vía de contagio 65 (86%) adquirieron la infección por VIH de manera vertical o por lactancia materna, los 10 (14%) pacientes restantes adquirieron la enfermedad por vía sexual, en este último grupo 2 son mujeres y 8 hombres, todos en el grupo de edad de adolescentes, todos los pacientes refieren que el acto sexual fue consensuado. No se documentó alguna otra vía de transmisión.

Ver Gráfico 1.



**Gráfico 1. Sexo de los pacientes con VIH.**

El diagnóstico de VIH se realizó por medio de ELISA de 3<sup>a</sup> o 4<sup>a</sup> generación, una prueba de Western Blot y a 8 (10%) pacientes se les realizó prueba de NAT. Posterior a los estudios de tamizaje y confirmación positivos se procedió a la toma de carga viral a todos los pacientes. **Ver Gráfico 2.**



**Gráfico 2. Prueba de VIH**

Se realizó carga viral al total de los pacientes con estudios de tamizaje y confirmatorios positivos, se cuenta con una mediana de 219,000 copias/ml. A los 3 meses de iniciado el tratamiento se tomó carga viral a 47 pacientes (62%) con una mediana de 464 copias/ml, a los 6 meses de evolución se obtuvo carga viral de 52 pacientes (69%) con una mediana de 78.5 copias/ml, a los 9 meses de tratamiento se logró tomar carga viral a 49 (65%) pacientes con una mediana de 50 copias/ml. Al año de tratamiento acudieron nuevamente 69 (92%) pacientes a toma de carga viral obteniendo una mediana de 50 copias/ml.

De manera simultánea también se realizó medición de los linfocitos T CD4 de los pacientes, al momento del diagnóstico se encontraron Linfocitos T CD4 con una mediana de 377 células/ml, a los 3 meses de tratamiento se encontraron linfocitos T CD4 con una mediana de 743 células/ml, a los 6 con una mediana de 933 células/ml y a los 9 meses se realizaron las mismas mediciones con linfocitos T CD4 con una mediana 1030 células/ml. Por último al año de tratamiento se cuantificaron linfocitos T CD4 con una mediana de 1176 células/ml.

Se observa un aumento en los valores de los linfocitos T CD4 que aumentan conforme pasa el tiempo en el tratamiento, siendo estadísticamente significativas ( $\chi^2=24.19$ ,  $P \leq 0.001$ )

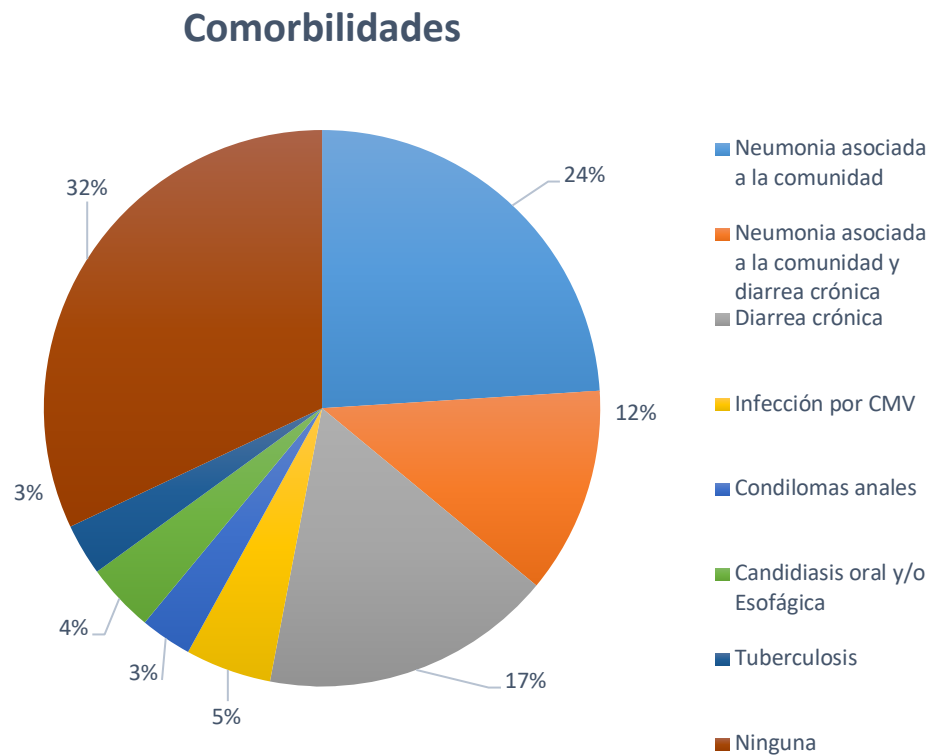
También se realizaron mediciones de los linfocitos T CD8 en las mismas fechas, al diagnóstico con una mediana de 1532 células/ml, a los 3 meses linfocitos T CD 8 presento una mediana de 1819 células/ml, a los 6 meses linfocitos T CD8 con una mediana de 1986 células /ml y a los 9 meses los linfocitos T CD8 presentaron una mediana de 1641 células/ml, por último a los 12 meses los linfocitos T CD8 presentaron una mediana de 1835 células/ml.

Se exploró el comportamiento de los valores de los linfocitos T CD8 durante el transcurso del tratamiento sin detectar diferencias estadísticamente significativas. Ver tabla 1.

	DX				3 M				6M				9M				12M			
	Media	Desv	Mediana	Rango	Media	Desv	Mediana	Rango	Media	Desv	Mediana	Rango	Media	Desv	Mediana	Rango	Media	Desv	Mediana	Rango
<b>Carga viral</b>	561376 copias/ml	967532.0405	219000 copias/ml	4.88	160129.9 copias/ml	746885.131	464 copias/ml	3.48	62909 copias/ml	402524.195	78.5 copias/ml	2.58	50628 copias/ml	244559.225	50 copias/ml	2.03	17836 copias/ml	46301.397	50 copias/ml	2.05
<b>CD4+</b>	536.2 células/ml	563.290	377 células/ml	1.79	989.5 células/ml	854.988	742 células/ml	2.62	1123 células/ml	807.278	933 células/ml	3.17	1223 células/ml	902.005	1030 células/ml	3.40	1346 células/ml	786.160	1176 células/ml	4.02
<b>CD8+</b>	1532 células/ml	1433.941	1124 células/ml	2.43	2105 células/ml	1252.445	1819 células/ml	2.83	1986 células/ml	1280.635	1642 células/ml	3.57	2189 células/ml	1726.680	1641 células/ml	2.80	1971 células/ml	1021.067	1835 células/ml	3.37

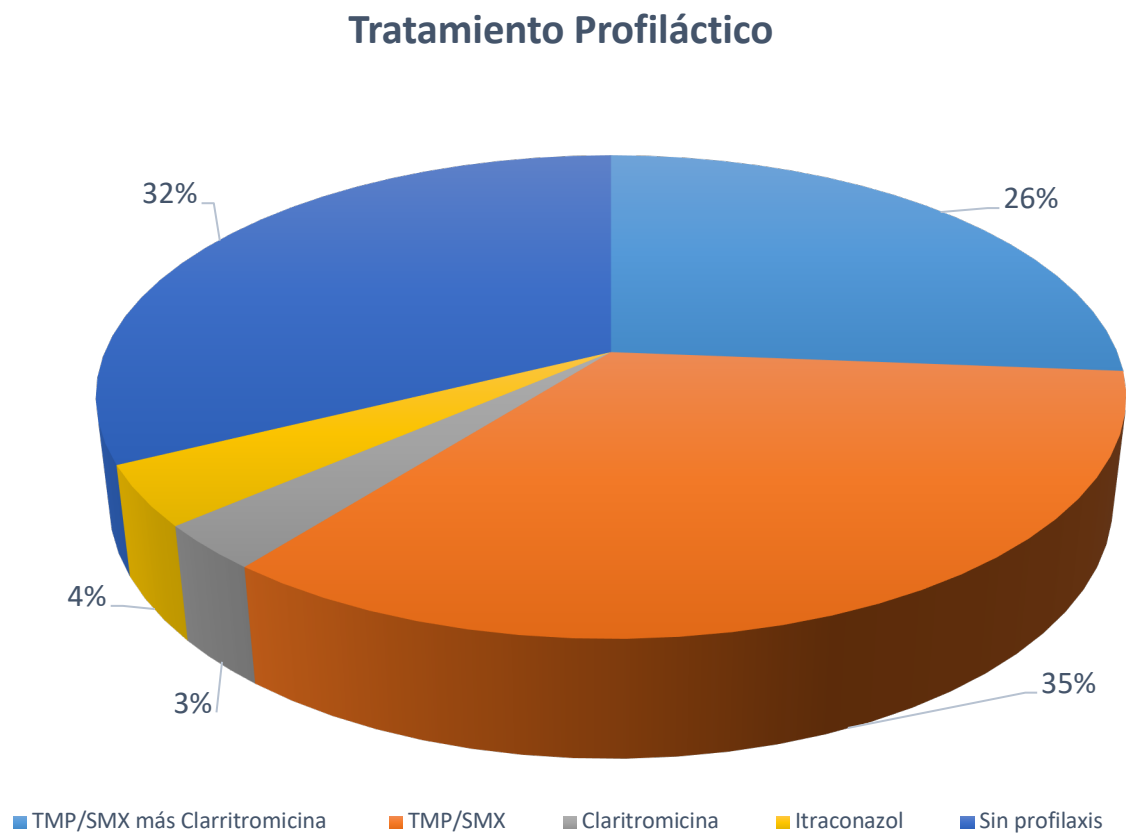
**Tabla 1.**

El 32% (N=24) de los pacientes no presentaron comorbilidades infecciosas, en cuanto los pacientes con patologías infecciosas a su ingreso, 18 (24%) pacientes presentaron neumonía asociada a la comunidad, 13 (17%) diarrea crónica, 9 (12%) neumonía comunitaria y diarrea crónica, 4 (5.3%) infección por Citomegalovirus, 2 (2.7%) condilomas anales, 3 (4%) candidiasis oral y/o esofágica y por último 2 (2.7%) Tuberculosis pulmonar. Ver Gráfico 3.



**Gráfico 3. Comorbilidades en los pacientes con VIH**

El tratamiento antibiótico profiláctico dependiendo la edad y estado de inmunosupresión se administró de la siguiente manera; 24(32%) no requirieron antibiótico profiláctico, 20 (26%) pacientes recibieron TMS/SMX (Trimetoprim/Sulfametoxazol) y claritromicina, 26 (35%) se administro TMP/SMX como monoterapia, 2 (2.7%) claritromicina monoterapia, 3 (4 %) itraconazol. Ver Gráfico 4.



**Gráfico 4. Tratamiento profiláctico**

El tratamiento antirretroviral altamente efectivo que recibieron los pacientes fue el siguiente; 57 (76%) pacientes iniciaron con AZT (Zidovudina) + 3TC (Lamivudina)



+ LPV/r (Lopinavir/ritonavir) , los 18 (24%) pacientes restantes iniciaron con otras combinaciones con ABC (Abacavir), 3TC, LPV/r, EFV (Efavirenz), RAL (Raltegravir) DDI (Didanosina), DV (Indinavir), FTC (Emtricitabina), ATV (Atazanavir), NFV (Nelfinavir) y TDF (Tenofovir). Ver tabla 2.

<b>TAR</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>AZT/3TC/Lop/r</b>	57	76
<b>ABC/3TC/Lop/r</b>	8	10.6
<b>NVP/3TC/lop/r</b>	2	2.6
<b>d4T/3TC/Lop/r</b>	1	1.3
<b>TDF/FTC/RAL</b>	2	2.6
<b>ABC/3TC/RAL</b>	1	1.3
<b>AZT/NFV/Lop/r</b>	1	1.3
<b>AZT/IDV/R/Lop/r</b>	3	4
<b>Total</b>	75	100

**Tabla 2.**

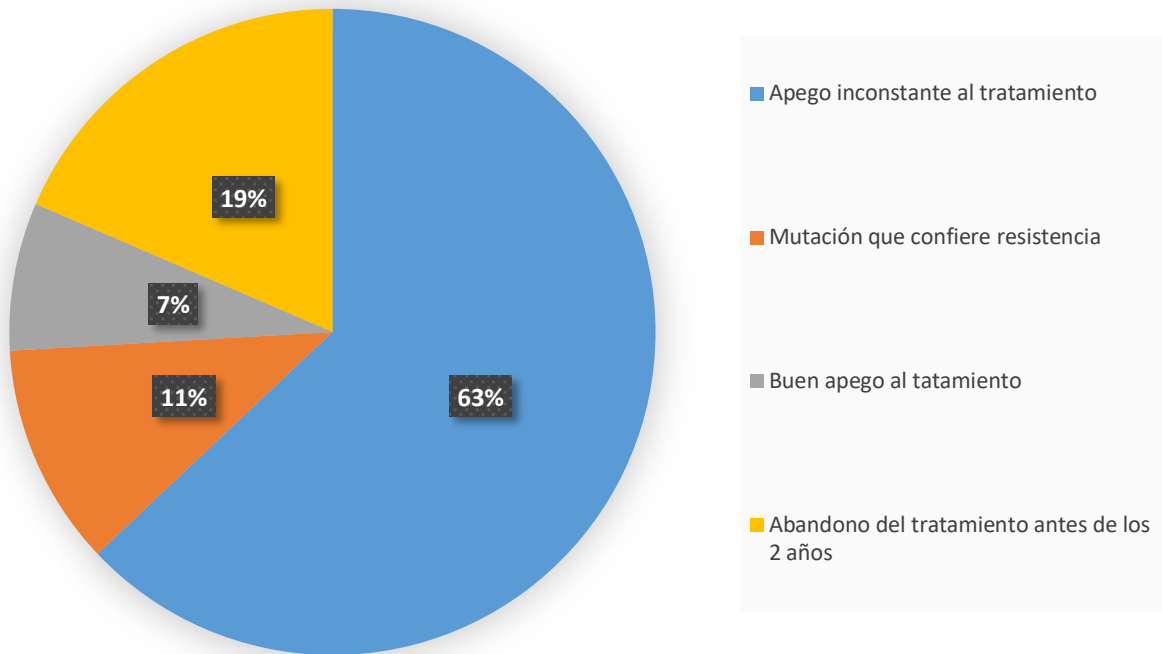
En cuanto a la falla virológica y presencia de resistencia, al año de tratamiento 27 (36%) de los pacientes no lograron llegar a cargas virales indetectables por lo que se consideraron como falla virológica, 48 (64%) se encontraban indetectables con corte de < 50 copias/ml. A todos los pacientes que presentaron falla virológica se realizó genotipo en búsqueda de resistencias, de los 27 genotipos realizados 5 pacientes presentaron resistencia a uno o varios antirretrovirales, 3 presentaron mutación M184V/I, 1 paciente dio positivo para mutación K103N y 1 paciente presento ambas mutaciones. El resto de los pacientes que presentaban falla virológica no se logro documentar presencia de resistencia a los antirretrovirales. Continuando con el comportamiento de la carga viral al tratamiento antirretroviral se observo que a los 3 meses de tratamiento 9 (6%) pacientes lograron ser

indetectables, y a los 6 meses 21 (15%) pacientes llegaron a cifras de < 50 copias/ml, en este grupo solo 6 (4.5%) pacientes no presentaban comorbilidades infecciosas.

A los dos años de tratamiento se tomaron nuevas cargas virales al total de los pacientes donde se observó que 50 (66%) pacientes se encontraban indetectables, 6 (8%) presentaron falla virológica durante el segundo año de tratamiento y 19 (25%) persistieron con carga detectables mas allá de los dos años de tratamiento antirretroviral.

De los 27 pacientes que presentaron falla virológica, las principales causas de este fallo al tratamiento se describen a continuación, en 17 pacientes se debió al apego inconstante al tratamiento antirretroviral, 3 pacientes además del apego inconstante fueron positivos para alguna mutación que confería resistencia del virus, 2 pacientes tuvieron buen apego al tratamiento pero eran portadores de algún gen de resistencia entre los que se mencionaron previamente, 5 pacientes iniciaron de manera inconstante el tratamiento y lo abandonaron antes de llegar a los dos años de tratamiento. Ver Gráfico 5.

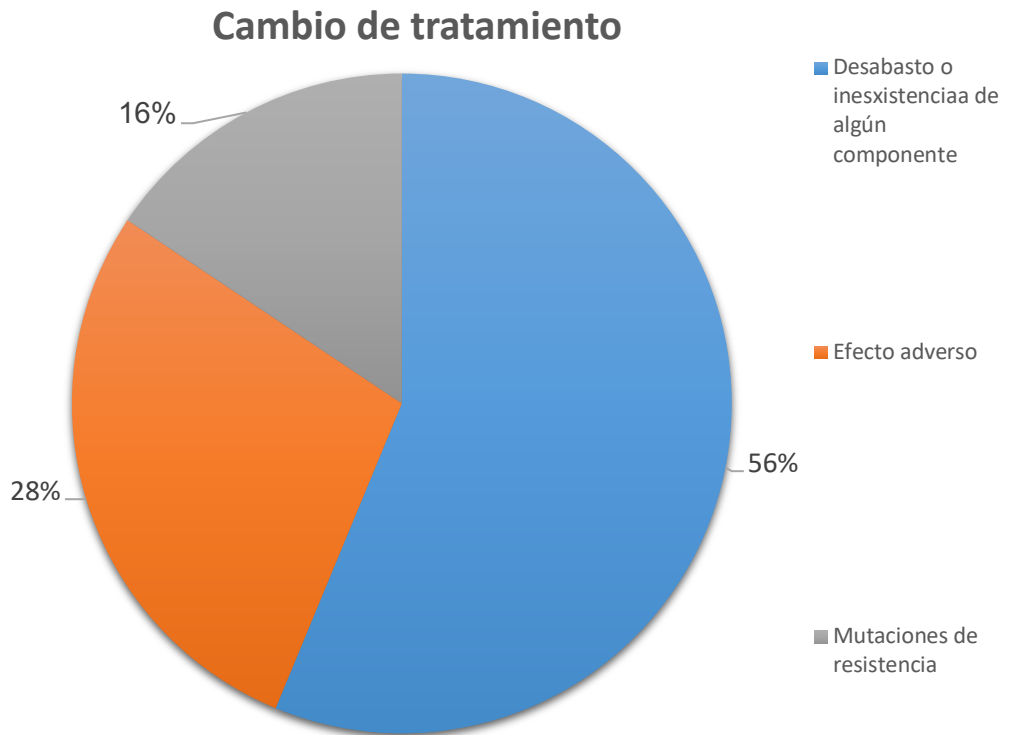
## Falla virológica



**Gráfico 5. Falla virológica**

Se presentaron dos defunciones en el periodo comprendido de este estudio, en ambos casos iniciaron terapia antiretroviral, sin embargo la evolución no fue favorable, una de las pacientes llegó en choque séptico y el otro paciente fallecido ocurrió en otro centro hospitalario por lo que se desconoce la causa.

De los 75 pacientes analizados 32 (42%) requirieron de cambio de alguno de los componentes de su esquema de tratamiento, entre las causas de cambio se encontraron en 18 casos hubo desabasto o inexistencia de algunos de los componentes de su tratamiento, 9 pacientes presentaron efectos adversos que no presentaron mejoría y a 5 pacientes se les realizó cambio de tratamiento por presencia de mutaciones de resistencia. Ver Gráfico 6.



**Gráfico 6. Cambio de tratamiento**

El efecto adverso más común que nos llevó al cambio de tratamiento fue la presencia de neutropenia persistente secundaria al uso de AZT y se realizó cambio por Abacavir en todos los casos remitiendo este hallazgo de laboratorio

De los 20 pacientes que presentaron carga viral menor de 50 células/ml a los 6 meses 7 no presentaron comorbilidad al momento del diagnóstico y 13 presentaron alguna comorbilidad, la patología más frecuente fue neumonía adquirida en la comunidad y diarrea crónica. La edad más frecuente de presentación en estos pacientes se encontró en rangos de 12 a 48 meses.

## DISCUSION

Este estudio tiene como objetivo evaluar el comportamiento de la carga viral durante los dos primeros años de tratamiento antirretroviral, los niveles de linfocitos T CD4 y T CD8, aunado se evaluaron las comorbilidades infecciosas y durante estos dos años se evaluó de igual forma la presencia de falla virológica y se busco de manera intencionada la presencia de resistencia a los antirretrovirales.

Encontramos una mayoría de casos en pacientes del sexo masculino (58%), lo que concuerda con la casuística mundial (ONUSIDA 2019), la mayoría de los casos (86%) la transmisión fue de forma vertical y solo en el 14% la trasmisión fue horizontal y esta población es adolescentes.<sup>17</sup>

Dentro de los hallazgos que presentamos es la cantidad de pacientes asintomáticos y sin comorbilidades infecciosas 32% (N=24). En cuanto a los pacientes que presentaron algún proceso infeccioso el más frecuente fue neumonía asociada a la comunidad (24%) y diarrea crónica (17%). Hallazgos similares han reportado otros autores en población pediátrica Pérez Lastre et al en una serie de casos cubanos (N=40) presentaron comorbilidades infecciosas como neumonía en un 52.1% y síndrome diarreico en el 23.1%.

En este estudio no encontramos asociación entre las comorbilidades infecciosas que presentaban los pacientes y la supresión virológica entre los 6 y 12 meses de tratamiento. Hallazgos similares fueron reportados por Wakooko et al. En un estudio en Uganda en población adulta con 1101 seropositivos el 1.4 % presentaba infecciones oportunistas y estas no influyeron en la supresión virológica de los pacientes (AOR=1.034,95% CI=0.417-2559, P= ≤ 0.943).<sup>27</sup>

En cuanto a la carga viral al diagnostico se obtuvo una mediana de 219,000 copias/ml y linfocitos TCD 4 de 377 células/ml, se observo con el inicio de la terapia antirretroviral altamente efectiva hubo 9 pacientes que llegaron a la supresión

virológica desde los primeros 3 meses de tratamiento y a los 6 meses de terapia efectiva 21 pacientes lograron conteos indetectables. Se observó de igual manera el incremento de los conteos de los linfocitos T CD 4 de manera estadísticamente significativa ( $X^2=24.19$ ,  $P= 0.001$ ). Al año de tratamiento tuvimos una mediana de carga viral de 50 copias/ml y Linfocitos T CD 4 de 1176 células/ml.

Se ha asociado en la literatura que mientras más rápido inicies terapia antirretroviral después de realizar el diagnóstico más rápido se logrará la supresión virológica. En cuanto a la edad se asocia mejor respuesta si se inicia el tratamiento a edades tempranas que en los niños que inician tratamiento de manera tardía.

Se ha observado que a menor carga viral y mayor conteo de Linfocitos T CD4 se puede lograr una supresión virológica de manera más rápida, sin embargo hay autores que sostienen que estos dos factores se comportan de manera independiente.<sup>17</sup>

La gran mayoría de los pacientes (76%) iniciaron tratamiento en base a la Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH (CENSIDA México décima 2019) con AZT + 3TC + LPV/r. El 18% de los pacientes restantes iniciaron con esquemas distintos, el cual el más frecuente fue ABC + 3TC + LPV/r. La muestra de pacientes que iniciaron con esquemas diferentes a AZT + 3TC + LPV/r fue insuficiente para analizar si el tratamiento de inicio tuvo una diferencia significativa en el tiempo que se logró la supresión virológica.

A los 6 meses de tratamiento 15% de los pacientes se encontraban con cargas virales indetectables y al año de tratamiento el 64% de los pacientes se encontraban indetectables con < 50 copias/ml, 36% presentaron falla virológica, se realizó genotipo a todos los pacientes en falla encontrando 5 pacientes con presencia de genotipo resistente, las mutaciones encontradas fueron el M184V/I y el K103N. Este dato concuerda con lo encontrado por Andrade et al, el cual realizó un estudio en Brasil en 117 pacientes pediátricos infectados por VIH – Naive, donde la mutación más frecuentemente encontrada para resistencia a los inhibidores de transcriptasa

inversa nucleósidos (ITIN) fue la M184V (1.7%) y en caso de los Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) fue la E138A (8.5%).<sup>30</sup>

En México no se cuentan con estudios previos sistemáticos sobre la genotipificación y resistencia transmitida o adquirida den la población pediátrica infectada por VIH – Naive, siendo esta una ventana de oportunidad para estudios posteriores.

A los dos años de seguimiento el 66% continuaba indetectable, el 8% presento falla virológica durante el segundo año de tratamiento y el 25% persistió con cargas positivas por más de dos años. Fokam et al, en una corte en Camerún de 1946 pacientes entre adultos, niños y adolescentes con VIH con tratamiento antirretroviral a los 12 meses de tratamiento lograron documentar supresión virológica en el 67.1%, a diferencia de la unión europea que varía entre el 76% - 86% de sus pacientes con supresión virológica al año de tratamiento, y distamos aún mucho de los objetivos 90 – 90 – 90 de la ONUSIDA 2015.<sup>31</sup> El porcentaje de falla virológica de este estudio 25% - 36% concuerda con lo reportado por Aghokeng et al, el cual estudio la falla virológica en diversos países en vías de desarrollo en adultos con un rango de falla entre el 3.7% y el 26%.<sup>28</sup>

La principal causa de falla al tratamiento fue el apego inconstante a los antirretrovirales, que concuerda con la mayoría de la literatura, donde se refiere que el factor mas importante para lograr una supresión virológica es una adecuada y estricta adherencia al tratamiento antirretroviral 42% de los pacientes requirió cambio de tratamiento debido a desabasto o salida del mercado de alguno de los componentes de su tratamiento, 9 pacientes se realizo cambio por efectos adversos. La literatura nacional ni internacional, no hay datos reportados de cambio de tratamiento por desabasto. El efecto adverso mas grave que llevo a cambio de tratamiento fue la presencia de neutropenia por AZT. Y en 5 pacientes se realizó cambio de tratamiento por presencia de algún gen de resistencia al tratamiento.

En este estudio 70 paciente presentaron logaritmo de carga viral inicial de 5.79 log 10 y a los 12 meses con disminución de más de dos logaritmos promedio de 2.939

log 10 lo cual demuestra resultados positivos en favor de la respuesta al tratamiento antirretroviral, lo que se compara en el estudio de Luis Romano-Mazzotti, Claudia Sifuentes-Vela et al en su artículo Respuesta a terapia antirretroviral altamente activa en pacientes pediátricos mexicanos infectados con VIH/SIDA publicado en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México en el 2009 encontraron que la carga viral promedio fue de 5.59 log 10 , 4.95 log 10 a los seis meses y 4.93 log 10 a los 12 meses de haber iniciado tratamiento antirretroviral.

## **CONCLUSIONES**

En conclusión pudimos demostrar que el tratamiento antirretroviral tiene un impacto directo en la disminución de la carga viral y la recuperación de las cantidades de linfocitos T CD 4, con lo que a largo plazo se evitara la progresión de la enfermedad, sin embargo distamos mucho de cumplir con las metas de la ONUSIDA del 2020, nuestra supresión virológica se logro en solo el 65% e identificamos que la principal causa de la falla virológica fue la falta de apego de manera estricta al tratamiento.

Una de las causas para que el apego no fuera el ideal es la difícil dosificación de los antirretrovirales en la edad pediátrica, múltiples fármacos con posología diferente y con una mala palatividad de los fármacos son factores para dificultar el trabajo a los padres y otra causa que aparentemente no afecto el comportamiento virológico pero debe evitarse el cambio frecuente de antirretrovirales si no es necesario.

Se evaluará en un trabajo posterior si el tipo de la elección de los fármacos antirretrovirales tiene impacto directo en la supresión virológica y el tiempo en el que se logra este objetivo, en los años venideros ingresaran al mercado nuevos tratamientos con presentaciones pediátricas que han presentado en adultos muy buenos resultados y que han tenido un impacto directo en el tiempo que se logra la supresión virológica con pocos efectos adversos hasta el momento.



Crear redes de apoyo para estas familias que la gran mayoría son de bajos recursos, y formar trabajadores de la salud que puedan realizar visitas domiciliarias con el fin de capacitar, dar apoyo y asegurar que los pacientes se encuentren tomando sus medicamentos de manera adecuada podría ayudar a mejorar la brecha que todavía tenemos para alcanzar las metas 90 – 90 – 90 de la ONUSIDA.

## LIMITACIONES

Debemos de reconocer diversas limitaciones en este estudio, entre las mas importantes es que los records del archivo clínico de diversos pacientes se encontraban incompletos por lo que tuvieron que ser excluidos del estudio. Se tuvieron limitantes para lograr que todos los pacientes acudieran a la toma de sus estudios de laboratorio en tiempo y forma, se tuvo durante el transcurso de los años problemas de abasto con los medicamentos antirretrovirales lo que ocasiono el cambio de tratamiento casi en la mitad de los casos, este punto aparentemente no afecto en el comportamiento virológico de los pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Navarro Gómez, et al Infección VIH en Pediatría, Revista Pediatría Integral 2018, Vol XXII (333).
2. Wu Elba, M. Isabel Gala, et al Infección por VIH/SIDA en niños y adolescentes: cohorte chilena 1987-2014, Revista Chilena de Infectología 2016, (33): 11-193.
3. Bartlett J. HIV: Twenty years in Review. EUA, 2016. Disponible en [www.hopkins-aids.edu/publications/report/july01\\_6.html](http://www.hopkins-aids.edu/publications/report/july01_6.html)
4. Wiener L, Mellins CA, Marhefka S, Battles HB. Disclosure of an HIV diagnosis to children: history, current research, and future directions. J Dev Behav Pediatr 28(2):155–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435473>

5. Shernoff M, Smith R. HIV Treatments: A History of Scientific Advance [Internet].. Nueva York: The Body. The Complete HIV/AIDS Resource; 2001. Disponible en <http://www.thebody.com/bp/jul01/treatments.html>UribeZP, Magis RC, Bravo GE. International Association of Physicians in AIDS Care. AIDS in México. The Body. The Complete HIV/AIDS Resource; 1998. Disponible en <http://www.thebody.com/content/art12264.html>
6. Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CIENI), Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. 30 años del VIH-SIDA. Perspectivas desde México; 2018. Disponible en [www.censida.salud.gob.mx/descargas/biblioteca/documentos/30aniosdelvih\\_sida.pdf](http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/biblioteca/documentos/30aniosdelvih_sida.pdf)
7. UNAIDS. Indicators og HIV estimates 2018: EUA. 2018. Disponible en <http://aidsinfo.unaids.org>.
8. CENSIDA. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA [Internet]. México-2018 [Actualización Marzo 2018, Citado 08 Agosto 2018]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/328400/RN\\_1er\\_trim\\_2018.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/328400/RN_1er_trim_2018.pdf)
9. Beyrer, C.y col.El aumento de las epidemias mundiales de VIH en HSH.AIDS27, 2665–2678 (2013).
10. Whittle H, Morris J, Todd J, Corrah T, Sabally S, Bangali J, Ngom PT, Rolfe M, Wilkins A. HIV-2-infected patients survive longer than HIV-1-infected patients. AIDS 1994;8:1617-20.
11. Emerman M, Malim MH. HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology. Science 1998;280:1880-4.
12. Weiss RA. Cellular receptors and viral glycoproteins involved in retrovirus entry. In: Levy JA (Ed.). The Retroviridae (vol. 2). New York, USA: Plenum Press; 1993. p. 1-108.
13. Miceli MC, Parnes JR. Role of CD4 and CD8 in T cell activation and differentiation. Adv Immunol 1993;53:59-122.

14. Alkhatib G, Berger EA. HIV coreceptors: from discovery and designation to new paradigms and promise. *Eur J Med Res* 2007;12:375-84.
15. Coakley E, Petropoulos CJ, Whitcomb JM. Assessing chemokine co-receptor usage in HIV. *Cur Opin Infect Dis* 2005; 18:9-15.
16. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS sobre el diagnóstico de la infección por VIH en lactantes y niños. Disponible en: <http://www.who.int.pbidi.unam.mx:8080/hiv/pub/paediatic/diagnosis/en/> (Consultado el 5 de julio de 2015)
17. ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH y el SIDA: hoja informativa de 2020. Disponible: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20190722\\_UNAIDS\\_SFSAF\\_2019\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20190722_UNAIDS_SFSAF_2019_en.pdf).
18. Long, E. M., Rainwater, S. M., Lavreys, L., Mandaliya, K. & Overbaugh, J. HIV type 1 variants transmitted to women in Kenya require the CCR5 coreceptor for entry, regardless of the genetic complexity of the infecting virus. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 18, 567–576 (2002).
19. Liu, R. et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 86, 367–377 (1996).
20. Scarlatti, G. et al. In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. *Nat. Med.* 3, 1259–1265 (1997).
21. Redbook 2015-2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30 Edición. Grove Village IL; 2018. 53-476 p.
22. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Chapter 192 Human Retroviruses. 8a edición. Philadelphia: Elsevier; 2017. 1894-1939.
23. Bernal QF. Farmacología de los Antirretrovirales. *Rev Médica Clínica Las Condes* . 2016 Sep;27(5):682–97.
24. Mutwa PR, Boer KR, Asiimwe-Kateera B, Tuyishimire D, Muganga N, Lange JMA, et al. Safety and effectiveness of combination antiretroviral therapy during the first year of treatment in HIV-1 infected Rwandan children: A prospective study. *PLoS One*. 2014;9(11):1–12.

25. Desta A, Woldearegay T, Futwi N, Gebrehiwot G, Gebru G, Berhe A et al. HIV virological non-suppression and factors associated with non-suppression among adolescents and adults on antiretroviral therapy in northern Ethiopia: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20(1).
26. Noda A, Vidal T, Pérez L, Cañete R, et al. Clinical interpretation of the CD4 positive T lymphocytes count in HIV infection. *Rev cubana med* vol.52 no. 2. 2013.
27. Wakooko P, Gavamukulya Y, Wandabwa J. Viral load Suppression and Associated Factors among HIV Patients on Antiretroviral Treatment in Bulambuli District, Eastern Uganda: A Retrospective Cohort Study. *Infectious Diseases: Research and Treatment*. 2020;13:117863372097063.
28. Predictors of faster virological suppression in early treated infants with perinatal HIV from Europe and Thailand. *AIDS*. 2019;33(7):1155-1165.
29. Chouraya C, Ashburn K, Khumalo P, Mpango L, Mthethwa N, Machekano R et al. Association of Antiretroviral Drug Regimen With Viral Suppression in HIV-positive Children on Antiretroviral Therapy in Eswatini. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019;38(8):835-839.
30. Andrade S, Sabidó M, Monteiro W, Benzaken A, Tanuri A. Drug resistance in antiretroviral-naive children newly diagnosed with HIV-1 in Manaus, Amazonas. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(6):1774-1783.
31. Maria LS Cruz, Claudete A.A. Cardoso, Mariana Q. Darmont, Edvaldo Souza, Solange D. Andrade, Marcia M. D'Al Fabbro, Rosana Fonseca, Jaime G. Bellido, Simone S. Monteiro, Francisco I. Bastos, Viral suppression and adherence among HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy: results of a multicenter study, *Jornal de Pediatria*, Volume 90, Issue 6, 2014, Pages 563-571.
32. Fokam J, Sosso S, Yagai B, Billong S, Djubgang Mbadie R, Kamgaing Simo R et al. Viral suppression in adults, adolescents and children receiving

antiretroviral therapy in Cameroon: adolescents at high risk of virological failure in the era of “test and treat”. *AIDS Research and Therapy*. 2019;16(1).

## ANEXOS

Figura 1.

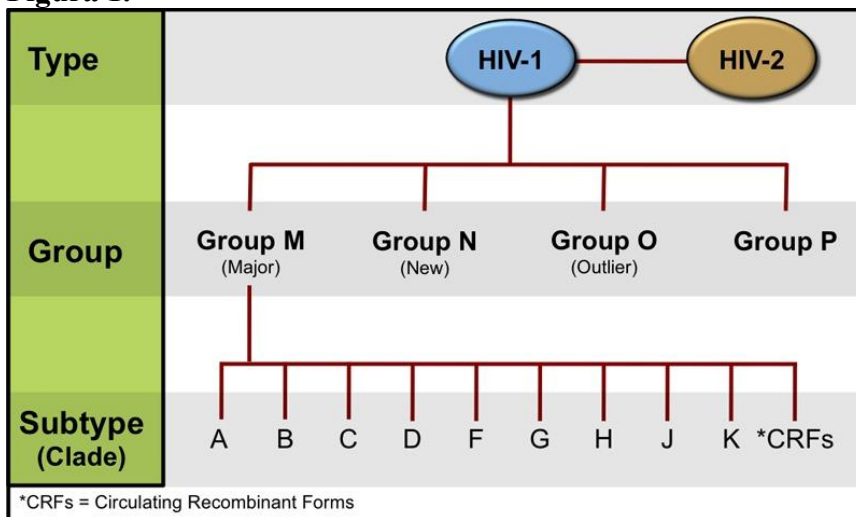
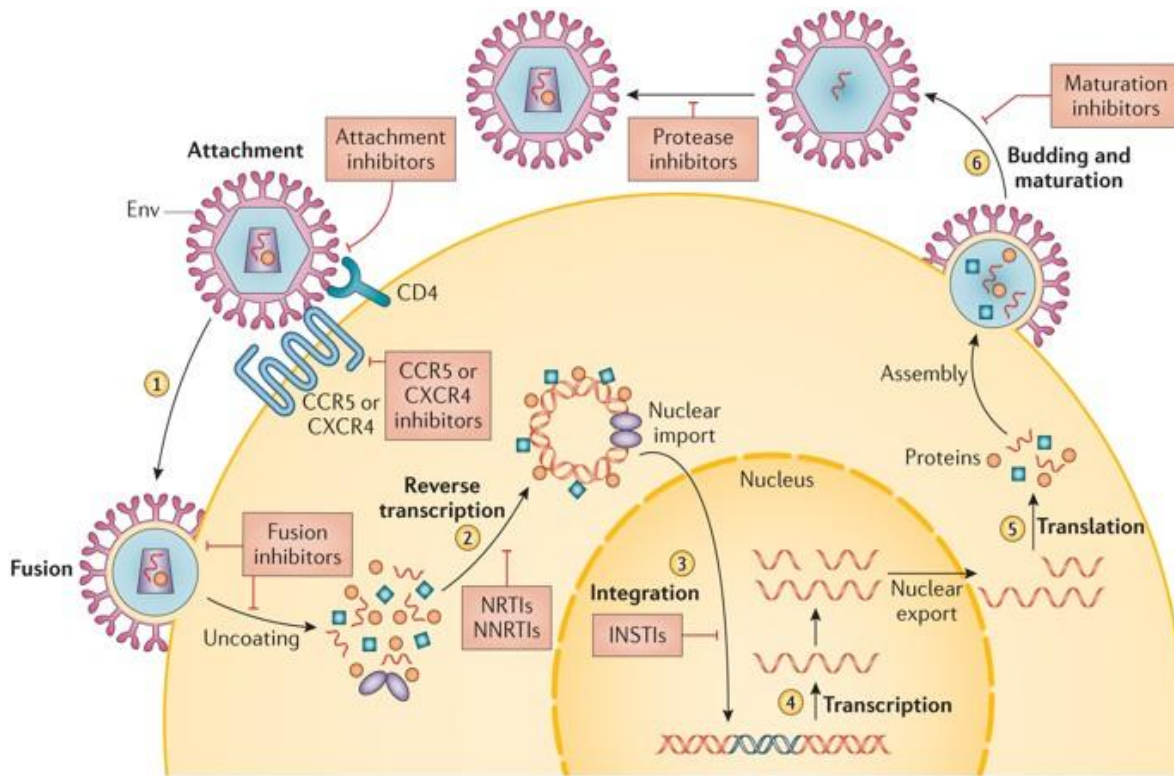


Figura 2.



Nature Reviews | Disease Primers