



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

"PERFIL DE RESISTENCIAS A LA TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA  
INFECTADA POR VIH DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 2011-  
2021."

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dr. Roberto Antonio Mulia Pedraza

TUTOR (A):

Dra. Noris Pavía Ruz

Dra. Dulce Morales Pérez

Dra. Gabriela Tercero Quintanilla



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023





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.

**HOJA DE FIRMAS**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO.**

---

**Dr. Sarbelio Moreno Espinoza.**

**TUTOR (A):**

---

*Noris M. Pavía Ruz*  
**Dra. Noris Pavía Ruz JEFE DE SERVICIO DE CLINDI/INFECTOLOGÍA**

*Dulce Morales Pérez*  
**Dra. Dulce Morales Pérez. MÉDICO ADSCRITO DE CLINDI/INFECTOLOGÍA.**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

*Gabriela Tercero Quintanilla*

---

**Dra. Gabriela Tercero Quintanilla. DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA Y MEDICINA DEL  
ADOLESCENTE**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a los pacientes y tutores que hicieron posible la realización de este estudio por la confianza, apoyo y enseñanza que me brindaron y a esta institución por permitirme formarme como pediatría.

A mi familia por apoyarme en un logro más, con especial dedicación a mi hijo por el tiempo que no puedo regresar, pero a la vez ser fuente de motivación, inspiración para la superación y así nos depare un futuro mejor, a la mujer de mi vida por compartir esta alegría conmigo y permanecer a mi lado de forma incondicional, a mis padres por darme las herramientas necesarias pese a todo sacrificio y a mi abuela por hacer que nunca faltara a la facultad

A los grandes maestros que siempre los llevare en mi memoria, fuente de inspiración para trazar una ruta a seguir en el amplio mundo de la medicina razón por la cual siguió estudiando para intentar reflejar en futuras generaciones lo que ellos algún día fueron para mi

Y por último a la pediatría por llenarme de esas riquezas que alimentan el alma, por seguirme enseñando que es y será la especialidad más noble de la medicina y por confirmar la razón por la cual soy pediatría ya que no hay mayor satisfacción que la de poder ayudar a un niño.

## INDICE

ANTECEDENTES.....	5
MARCO TEÓRICO .....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	21
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN .....	23
JUSTIFICACIÓN .....	24
OBJETIVOS .....	25
HIPÓTESIS .....	26
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	28
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES .....	29
RESULTADOS.....	36
DISCUSION .....	40
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	45
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	46
LIMITACION DEL ESTUDIO .....	51
ANEXOS.....	52

**PERFIL DE RESISTENCIAS A LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA INFECTADA POR VIH DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 2011-2021.**

**ANTECEDENTES**

De los reportes en la literatura mundial en relación a la resistencia de los ARV en el grupo pediátrico, se tiene la siguiente experiencia: Delaugerre y col., reportaron, a partir del primer estudio transversal en estimar la prevalencia de resistencia a fármacos antirretrovirales realizado en el Hospital Necker de París, Francia, durante el periodo 2001-2003, en una población de 119 pacientes pediátricos con edad media de 12 años, que la prevalencia de resistencia a ARV fue similar (80%) a la reportada en la literatura en pacientes adultos infectados con VIH, a la vez de determinar que la resistencia no fue asociada con origen geográfico, subtipo de VIH, estadio de los CDC y se asoció en forma independiente con carga viral baja y género<sup>1</sup>. Linde y cols. observaron a partir de un estudio realizado en 16 pacientes infectados vía perinatal con VIH-1 con edad entre 1.5 y 13 años, reporta una incidencia baja de resistencia en pacientes con primer esquema de tratamiento antirretroviral combinado (TARVc), de los 16 pacientes evaluados durante 24 meses se consideraron con falla al tratamiento 5, de los cuales en 4 se determinó resistencia genotípica, observándose una incidencia del 25% de resistencia a ARV en este grupo de pacientes<sup>2</sup>. En el estudio prospectivo de casos y controles del protocolo 152 del grupo de estudios clínicos en niños con SIDA Englund y cols., incluyeron a 52 niños a quienes se les realizó genotipo antes y cuatro semanas después del inicio de tratamiento con ITRAN, en la determinación basal se detectaron por genotipificación cinco mutaciones asociadas con

resistencia a AZT y seis a ddl; posterior al tratamiento con AZT, 21 /28 presentaban resistencia y en los que recibieron ddl se observó un paciente con mutación específica a AZT. También demostraron que la resistencia a ITRAN se asociaba con incremento de progresión de la enfermedad <sup>3</sup>. Lolekha y cols., realizaron un estudio transversal en Tailandia de marzo a mayo del 2003, determinaron la prevalencia de mutaciones de ITRAN en 95 niños tailandeses infectados con VIH en tratamiento con 2 ITRAN después de un periodo de seis meses y observaron que en el 96.8% tenían resistencia a uno de los ITRAN, el 31.6% resistencia a 3TC y el 50% de los niños tenían resistencia múltiple a ITRAN (después de 4 mutaciones). No se encontró asociación con carga viral, cuenta de linfocitos CD4+, número de esquemas y/o regímenes como factores de riesgo para la emergencia de resistencia a ITRAN.<sup>4</sup> Un estudio multicéntrico realizado en Bélgica incluyó 21 niños con edades entre 3 y 16 años con falla virológica a un primer esquema de TARAA, que incluía un IP, al realizar el genotipo se encontró resistencia a IP en el 66% de los pacientes.<sup>5</sup> En el estudio realizado por Ibe y cols., en el Hospital Nacional Nagoya de Japón en 116 pacientes naive infectados con VIH-1 entre 1999 y 2002, se reportó la prevalencia de resistencia transmitida 1999-2001 en 5.3% (4/75 pacientes) y para el 2002 la prevalencia aumentó a 17.1% (7/41).<sup>6</sup> En un estudio prospectivo observacional cohorte en Reino Unido 1999-2004, se realizó un estudio genotípico en pacientes incluidos en el estudio colaborativo en VIH pediátrico (CHIPS); se obtuvieron 44 muestras de pacientes naive, encontrando en 3 (6.8%) mutaciones de resistencia primaria a ITRAN e INNTR. Ninguna de las madres biológicas de estos pacientes recibió profilaxis ARV antenatal. Se obtuvieron también 299 genotipos de pacientes con experiencia previa a ARV; en 40 casos se encontraron mutaciones que

confieren resistencia solo a ITRAN (13.4%), 6 a IP (2.0%) y 41 solo a INNTR (13.7%). En 47 casos se encontró resistencia a IP e ITRAN (15.7%), 3 a IP e INNTR (1.0%) y 83 a INNTR e ITRAN (27.8%). Se demostró resistencia a los tres grupos de ARV en 42 casos (14.1 %). En este estudio también se observó que la resistencia a ARV es más frecuente entre los niños más pequeños.<sup>7</sup> Larrú y cols, en España, realizaron un estudio transversal en 86 niños infectados por el VIH, divididos en cuatro grupos de acuerdo con un tratamiento previo, encontrando una elevada prevalencia de mutaciones de resistencia a ITRAN y aparición temprana de resistencia a INNTR en los niños tratados. En cuanto a la transmisión vertical de cepas resistentes, no se dispone de información.<sup>8,9</sup> En un estudio preliminar realizado en clínicas en la Ciudad de México, presentado como trabajo de tesis sin publicar, se incluyó un grupo de pacientes pediátricos con VIH, observando resistencia secundaria para cada uno de los tres grupos de medicamentos del 50%, no se detectó resistencia primaria. Estos resultados dan la pauta de la necesidad de ampliar los conocimientos en esta área.<sup>10</sup>

En este estudio se evaluó la frecuencia de y las mutaciones genotípicas y el impacto sobre la presentación clínica, virológica e inmunológica en niños infectados por VIH. La infección por VIH/SIDA en pediatría y en adultos actualmente es considerada como una enfermedad crónica y tratable como resultado del TARVc. Sin embargo, cada día existen más complicaciones derivadas del mismo, por lo que es importante adoptar un enfoque estratégico a largo plazo para terapia ARV inicial y subsecuente, partiendo del hecho de que el desarrollo de resistencia a los medicamentos puede afectar considerablemente las opciones terapéuticas en los niños; además, puede convertirse en el determinante de éxito de nuevos medicamentos dada la resistencia cruzada entre los miembros de un mismo

grupo antiviral. La principal forma de evitarla es disminuyendo o evitando la replicación viral con esquemas potentes, usados adecuadamente. Las cepas virales resistentes a ARV representan un reto para el clínico en cuanto a la elección de esquemas de rescate para los pacientes. La evaluación de resistencia genotípica se perfila como el estándar en la atención del paciente infectado por VIH con falla terapéutica y cada vez con más frecuencia se emplean en pacientes vírgenes a tratamiento, como resultado de los hallazgos de cepas resistentes de transmisión vertical, para así personalizar el tratamiento y mejorar la calidad de este en el paciente.

## MARCO TEÓRICO

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha diseminado a prácticamente todo el mundo, alcanzando una magnitud que la ha colocado como una de las enfermedades infecciosas de mayor impacto en temas de salud pública. De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la prevención del VIH/SIDA (ONUSIDA), a finales del año 2019, el número de personas infectadas por VIH en todo el mundo era de 38 millones, de los cuales, 2.5 millones eran menores de 15 años y más del 90% se concentraba en países con los mayores niveles de pobreza.<sup>11</sup>

Al igual que en el resto del mundo, en México, la epidemia del VIH se ha convertido en un problema de salud pública complejo, con repercusión social, ética, económica y política. Hasta el segundo trimestre del 2020, se han registrado 213, 600 casos acumulados de personas con sida, de los cuales, 4,101 (1.91%) son menores de 15 años, en quienes la transmisión perinatal es la principal vía de adquisición de la infección.<sup>12</sup>

Particularmente preocupante, es el alto nivel de resistencia a antirretrovirales en los bebés con VIH en el África subsahariana. Entre 2012 y 2018, aproximadamente la mitad de los bebés recién diagnosticados en nueve de los países de esta región tenían una forma de VIH que era resistente al efavirenz, la nevirapina o ambos.<sup>13, 14</sup>

El VIH tiene una gran capacidad de adaptación a los cambios introducidos en su medio natural, debido a que la transcriptasa reversa carece de actividad de exonucleasa, incrementándose la posibilidad de incorporar al genoma nucleótidos equivocados con el consecuente aumento en la tasa de mutaciones que generan cambios en las proteínas

virales que son blanco de los antirretrovirales (ARV).<sup>15</sup> Además, las proteínas funcionales y estructurales poseen una notable plasticidad funcional y el virus tiene una alta tasa de replicación cada día. Estas características generan viriones capaces de sobrevivir en un ambiente hostil de presión farmacológica, seleccionando cepas con mutaciones que le proporcionan resistencia no solo a los medicamentos actualmente usados sino también a las futuras moléculas comprometiendo así el éxito de la terapia ARV futura.<sup>16,17</sup>

En estudios de cohorte realizados en varias partes del mundo se observó a niños que recibían TARV con disminución importante de la mortalidad, lo cual no se observó en países con recursos limitados, en donde el tratamiento generalmente se inició en estados avanzados de la enfermedad. Estos resultados apoyan el inicio temprano del TARV en pediatría, por lo que, cada día, un mayor número de niños requieren tratamiento y necesitan opciones terapéuticas apropiadas a la edad.<sup>18</sup> Los enormes beneficios obtenidos gracias al empleo de los fármacos ARV en el tratamiento del VIH pueden verse comprometidos por el desarrollo de resistencias. La aparición de mutaciones de resistencia es una consecuencia casi inevitable cuando no se logra una supresión completa de la replicación viral, mediante los ARV.<sup>19</sup>

En diferentes estudios en la población adulta hasta el 10% de los pacientes que nunca han recibido ARV y alrededor del 50% de los que presentan viremia detectable (fracaso virológico) durante el tratamiento, tienen virus con mutaciones de resistencia al menos a una familia y a veces a varias familias de ARV, que pueden limitar las opciones terapéuticas y la eficacia de la terapia ARV. Por ello, el uso eficiente de los antirretrovirales es fundamental para conseguir el éxito terapéutico y depende, en gran medida, de una

interpretación correcta de las resistencias y así poder diseñar la terapia antirretroviral más idónea, que consiga la supresión completa de la replicación viral.<sup>18</sup> Además, la introducción universal y rápida de sin planificación y preparación pueden aumentar la carga de trabajo en instalaciones de salud y conducen a una menor calidad de los servicios y posible desabasto de drogas. En general, esto puede aumentar el riesgo de seleccionar resistencia a los medicamentos que limitaría aún más futuras opciones de tratamiento para adolescentes y niños.<sup>20</sup>

Se estima que la tasa de mutación espontánea es de un nucleótido por cada  $10^4$  o  $10^5$  nucleótidos y copia de cadena de ARN. La tasa de replicación del VIH es extraordinariamente elevada, produciéndose del orden de  $10^{10}$  partículas virales nuevas cada día. Por otra parte, la vida media de los linfocitos CD4 infectados que replican activamente es de aproximadamente un día y la vida media del virus en plasma de alrededor de 6 horas, produciéndose así una rápida renovación de la población viral.<sup>21</sup>

Tener reservorios celulares y anatómicos contribuye a la persistencia a largo plazo del VIH, la vida media de este depósito latente podría durar hasta 44 meses y su erradicación requeriría más de 60 años de tratamiento con antirretrovirales. Por lo tanto, estas células T CD4 + en reposo infectadas de forma latente proporcionan un mecanismo para la persistencia del VIH-1 durante toda la vida.<sup>20</sup> Debido a que la enzima transcriptasa reversa es defectuosa, origina durante la copia del material genético, múltiples mutaciones (cambios puntuales de nucleótidos que provocan modificaciones de aminoácidos) entre las que se encuentran algunas relacionadas con resistencia.<sup>21</sup> Estas mutaciones se presentan incluso antes de usar un medicamento, en caso de resistencia transmitida, se relaciona con

la pobre respuesta a los fármacos y, en general, confiere resistencia contra varios medicamentos de un mismo grupo (resistencia cruzada). Este fenómeno es particularmente importante para los Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleótidos (ITRNN) y los inhibidores de la integrasa (II) que tienen una alta tasa de resistencia cruzada entre los distintos ARV de la misma familia.<sup>22</sup>

La barrera genética a la resistencia de un fármaco se define como el número de mutaciones necesarias para que se produzca resistencia a dicho fármaco. En este sentido los ARV pueden tener una barrera genética menor o mayor:<sup>23</sup>

- ARV con barrera genética baja: una sola mutación produce resistencia al fármaco y con frecuencia resistencia cruzada entre antirretrovirales de la misma familia. Entre estos fármacos se pueden incluir la lamivudina (3TC), la emcitabina (FTC), el tenofovir (TFV), el efavirenz (EFV), la nevirapina (NVP), la rilpivirina (RPV), la enfuvirtida (T-20), el raltegravir (RAL) y el elvitegravir (EVG). Por ejemplo, la mutación M184V produce resistencia a 3TC y FTC, la K65R a TFV, la K103N a EFV y NVP, la E138K a RPV, y la N155H a RAL y EVG.

- Antirretrovirales con barrera genética moderada: se necesita que se desarrollen 2-3 mutaciones para que se produzca resistencia al fármaco y se puede producir resistencia cruzada entre antirretrovirales de la misma familia. Entre estos antirretrovirales se pueden incluir la etravirina (ETR), el abacavir (ABC) y la estavudina (d4T)

- Antirretrovirales con barrera genética alta: es necesaria la acumulación de más de 3 mutaciones para que se produzca resistencia al fármaco, produciéndose además menor

resistencia cruzada entre ellos. Entre estos ARV se encuentran los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) y los inhibidores de integrasa como el dolutegravir (DTG) y el Bictegravir (BIC)

La robustez de un fármaco frente al desarrollo de resistencias se define como la dificultad temporal de aparición de mutaciones de resistencia al ARV en presencia de replicación viral tras fracaso virológico.

- Antirretrovirales con robustez muy baja: se desarrollan mutaciones de resistencia tras el fracaso virológico en días. EFV y NVP se incluyen en este grupo.

- Antirretrovirales con robustez baja: aparecen mutaciones de resistencia tras el fracaso virológico en semanas. 3TC y FTC se incluyen en este grupo.

- Antirretrovirales con robustez moderada: aparecen mutaciones de resistencia tras el fracaso virológico en meses. Los IP sin potenciar y la zidovudina (ZDV) se pueden incluir en este grupo. El desarrollo de resistencias a RAL y EVG se puede producir en semanas o meses (robustez a la resistencia baja o moderada)

- Antirretrovirales con robustez alta: aparecen mutaciones de resistencia tras fracaso virológico en años. D4T, IP/r y DTG se pueden incluir en este grupo. El desarrollo de resistencias a TFV se puede producir en meses o años (robustez a la resistencia moderada o alta)

Los antirretrovirales pueden tener diferente barrera genética y robustez. Por ejemplo, EFV, NVP, 3TC y FTC tienen baja barrera genética y robustez muy baja o baja, TFV tiene baja

barrera genética y robustez moderada o alta y los IP/r o DTG tienen alta barrera genética y robustez alta.

La barrera a la resistencia de un fármaco frente al desarrollo de resistencias se define como la suma de la barrera genética y de la robustez que tiene dicho fármaco. Los ARV con alta barrera a la resistencia tienen alta barrera genética y alta robustez (IP/r y DTG), siendo difícil la aparición de resistencias a estos antirretrovirales. Los ARV con baja barrera a la resistencia tienen baja barrera genética y robustez muy baja o baja (EFV, NVP, 3TC y FTC), siendo fácil la aparición de mutaciones de resistencia a estos antirretrovirales. Los ARV con moderada barrera a la resistencia tienen combinaciones diferentes de barrera genética y robustez que las indicadas previamente, siendo intermedio el riesgo de desarrollar mutaciones de resistencia. No todas las mutaciones de resistencia tienen la misma importancia y se clasifican en primarias y secundarias.<sup>23, 24</sup>

Las mutaciones que confieren resistencia genotípica se clasifican en:

**Mutación primaria.** Son el resultado de cambios en el genoma viral que codifican resistencia general de alto grado; y que, normalmente, son las primeras que se seleccionan.

**Mutación secundaria.** Son aquellas que suelen seleccionarse tras las primarias si persiste una presión selectiva (tratamiento subóptimo) y en general aumentan el grado de resistencia

La primaria es inherente a la transmisión de cepas resistentes de un individuo a otro, es decir, es la resistencia en un paciente que aún no ha recibido tratamiento ARV. Mientras

que la resistencia secundaria aparece en la población viral de un paciente como consecuencia de la presión selectiva ejercida por la exposición a fármacos ARV.<sup>25</sup>

La mayoría de las mutaciones de resistencia son simples sustituciones de un aminoácido en la secuencia normal de las proteínas virales sobre las que actúan los ARV (transcriptasa inversa, proteasa, gp41, integrasa). Por ejemplo, el cambio de metionina por valina (M→V) en la posición 184 de la transcriptasa inversa (TI), mutación M184V, produce resistencia a lamivudina y a emtricitabina. Pero en algunas ocasiones se deben a la inserción o delección de uno o más aminoácidos en la secuencia normal, por ejemplo, el complejo de la inserción 69 consiste en la inserción de dos serinas en la posición T69S de la transcriptasa inversa (mutación T69SSS) y produce multirresistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (ITRAN).<sup>26</sup>

Los métodos de laboratorio para detectar las resistencias del VIH a los antirretrovirales son mediante técnicas genotípicas o fenotípicas.<sup>27</sup>

**Técnicas genotípicas.** Detectan las mutaciones en el genoma del VIH que producen resistencia a los antirretrovirales. Se basa en la retrotranscripción del ARN plasmático del VIH del paciente a ADN proviral, con posterior amplificación de una región del gen o de un gen completo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La PCR amplifica el material genético y permite obtener una gran cantidad de los genes del VIH necesarios para el análisis (genes de la transcriptasa inversa, proteasa, integrasa y de la gp41 de la envuelta). Posteriormente se realiza la secuenciación del ADN proviral con la identificación de todos los nucleótidos de la región secuenciada, lo que permite identificar el genotipo de la

transcriptasa inversa, proteasa, gp41 e integrasa y las mutaciones que generan resistencia a los antirretrovirales. Según las mutaciones encontradas clasifican al virus como sensible, con resistencia intermedia o resistente a los diferentes fármacos antirretrovirales. En la actualidad se dispone de técnicas genotípicas comercializadas y automatizadas para detectar las resistencias mediante la secuenciación de parte del ADN proviral (HIV *Genotyping System Kit*, *TrueGene HIV Kit*, etc.). Otras técnicas genotípicas como la hibridación por sondas, la detección de mutaciones puntuales (por PCR o hibridación diferencial) o la secuenciación masiva, se utilizan menos.<sup>27</sup>

### **Técnicas fenotípicas**

Miden la capacidad que tiene el virus del paciente, obtenido de muestras de plasma o de células mononucleares de sangre periférica, de replicarse in vitro en presencia de diferentes concentraciones de los antirretrovirales, midiendo la sensibilidad o resistencia a los fármacos de forma directa. Se definen para cada fármaco los valores umbrales o puntos de corte (cut-off), representados por la concentración inhibitoria 50 (CI50), a partir de los cuales se considera a la población viral como resistente.<sup>24</sup>

Según los resultados se clasifica al VIH como sensible, con resistencia intermedia o resistente a los diferentes fármacos antirretrovirales.

La interpretación de los resultados de las pruebas de resistencias fenotípicas estaba limitada por los escasos datos disponibles acerca de la correlación entre el grado de resistencia in vitro y la actividad de un determinado fármaco in vivo. Actualmente, para evitar esta limitación, se han redefinido los puntos de corte, utilizándose puntos de corte

clínicos o cut-off clínicos, que son los que mejor se correlacionan con la actividad antirretroviral de un fármaco in vivo.

- Las variantes resistentes pueden no ser detectadas hasta que constituyen el 15-20% o más de la población viral total, por lo tanto, pueden no detectar variantes virales resistentes minoritarias.

- Tienen limitaciones técnicas que dificultan la obtención de resultados fiables cuando la carga viral plasmática (CV) del VIH es menor de 200 copias/ml. Por lo que en general no se recomienda su realización con CV < 200 copias/ml.

En los pacientes en tratamiento antirretroviral los ensayos de resistencias deben realizarse durante la terapia ARV y no tras interrumpirlo, ya que la población viral resistente puede ser sustituida por una población viral mayoritaria sensible a las pocas semanas de retirar los fármacos y no se detectarían las variantes resistentes minoritarias. Siempre que sea posible se recomienda realizar las pruebas de resistencia cuando el paciente esté recibiendo ARV; a la hora de interpretar el resultado de las pruebas de resistencias es muy importante tener en cuenta la historia farmacológica previa, la adherencia y si existen los resultados de pruebas de resistencias previos.<sup>28</sup> En un paciente con fracaso virológico a los ARV si no se detectan resistencias lo más probable es que tenga mala adherencia o que haya interrumpido el tratamiento.

Las pruebas de resistencia genotípica y fenotípica tienen cada una ventajas y desventajas.

	Prueba genotípica	Prueba fenotípica
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más sencillo de realizar</li> <li>• Más accesible</li> <li>• Resultados en menor tiempo (0-7 días)</li> <li>• Menor costo</li> <li>• Pueden detectar mutaciones centinela antes de la aparición de resistencia fenotípica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informan directamente sobre la sensibilidad o resistencia de los antirretrovirales</li> <li>• Fácil de interpretar</li> </ul>
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difícil de interpretar</li> <li>• Puede ser difícil establecer la relación entre resistencia fenotípica y genotípica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mas laboriosos y difíciles de realizar</li> <li>• Accesibles a pocos laboratorios</li> <li>• Mayor tiempo para obtener resultados (14-21 días)</li> <li>• Mayor costo</li> </ul>

La determinación de las mutaciones de resistencia ha logrado diseñar pruebas para conocer el estado de las variantes genéticas de personas infectadas, logrando un manejo terapéutico dirigido, con el fin de asegurar mayor éxito. La determinación de resistencia genotípica del VIH es de gran valor diagnóstico en diferentes escenarios clínicos, incluyendo desde el monitoreo de resistencia a fármacos previo al inicio de terapia ARV hasta el momento de la falla terapéutica. La información sobre los patrones de resistencia y resistencia cruzada entre los diferentes ARV es de importancia trascendental para decisiones de cómo combinar los fármacos para alcanzar un efecto antiviral óptimo. Los estudios de resistencia a ARV son de especial interés en lactantes infectados por el VIH, ya que la presión que los ARV ejercen en la selección de mutantes virales puede generar la transmisión vertical de múltiples cepas resistentes.<sup>29</sup>

Existen pocos estudios sobre emergencia de resistencia en niños, disponibles en cohortes de tamaño limitado. El fracaso del tratamiento virológico inicialmente parece ser más frecuente en niños que en adultos por las razones siguientes:

- 1) La adherencia a los fármacos ARV parece ser más difícil como resultado de no haber presentaciones pediátricas ó depender de un adulto.
- 2) Diferencias farmacocinéticas que pueden resultar en niveles sub-óptimos de fármacos ARV.
- 3) Mayor porcentaje de replicación viral ocurre en la infección perinatal y los fármacos ARV no pueden suprimir completamente la CV durante los primeros años de vida.
- 4) La respuesta al manejo antirretroviral es menos eficiente en el primer año de vida.

5) El riesgo de transmisión vertical de virus resistentes ocurre más frecuentemente en mujeres que están recibiendo ARV durante el embarazo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La aparición de mutaciones que provocan resistencia es una consecuencia casi inevitable cuando no se logra una supresión completa de la replicación viral mediante el tratamiento antirretroviral combinado. Se sabe que el desarrollo de resistencia se relaciona con progresión de la enfermedad y es causa de falla en más del 75% de los casos en la población de adultos, como consecuencia de falta de adherencia al tratamiento, problemas de absorción y otros factores. Esta información no está bien definida en la población pediátrica por lo que es necesario primero conocer la frecuencia de resistencia del VIH a los ARV y caracterizar el perfil de resistencia genotípica en nuestros pacientes, para así, posteriormente, realizar estudios prospectivos donde se analice la asociación de las mutaciones con el cuadro clínico para poder construir nuevas líneas de investigación con diseños prospectivos para analizar la asociación de resistencia con factores clínicos, virológicos e inmunológicos y así, establecer tratamientos dirigidos en pacientes con falla a tratamiento, así como el inicio de un esquema de acuerdo con la presencia de resistencia para los pacientes de reciente diagnóstico.

Además, la introducción rápida de ART universal sin la planificación y la preparación adecuada pueden aumentar la carga de trabajo de instalaciones de salud y conducir a una menor calidad de los servicios y posible desabasto de drogas. En general, esto puede aumentar el riesgo de seleccionar resistencia a los medicamentos que limitaría aún más futuras opciones de tratamiento para adolescentes y niños.<sup>30</sup>

De la experiencia obtenida en adultos se sabe que los esquemas de rescate en pacientes con experiencia previa a ARV tienen mejor resultado virológico cuando se estructuran a

partir de una prueba de genotipo que cuando se estructuran a partir de la historia de uso previo de ARV, sin embargo, el uso del genotipo no ha sido bien estudiado en la población pediátrica. Las diferencias sobresalientes para reconocer en niños comparados con adultos incluyen un mayor pico de CV durante el primer año de vida y la presencia de complicaciones únicas de la enfermedad, no observadas en adultos, tales como falla en el crecimiento y retraso motor y cognitivo graves. Por tanto, es necesario el desarrollo de estudios que analicen la presencia de resistencias y su impacto.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

1.- ¿Cuál es la frecuencia de resistencia primaria y secundaria en la población pediátrica infectada con VIH del CLINDI en el Hospital Infantil de México en el periodo 2011-2021?

2.- ¿Cuál es la frecuencia de las mutaciones que generan resistencia a la terapia antirretroviral a través de la genotipificación del virus en la población pediátrica del CLINDI en el Hospital Infantil de México en el periodo 2011-2021?

## **JUSTIFICACIÓN**

La infección por VIH/SIDA en pediatría y en adultos actualmente es considerada como una enfermedad crónica y tratable como resultado del Tratamiento Antirretroviral Combinado (TARVc), sin embargo, cada día nos enfrentamos con más frecuencia a las complicaciones derivadas del mismo, por lo que cada vez es más importante adoptar un enfoque estratégico a largo plazo para terapia ARV inicial y subsecuente, partiendo del hecho de que el desarrollo de resistencia a los medicamentos puede afectar considerablemente las opciones terapéuticas en los niños; además de convertirse en el determinante de éxito de nuevos medicamentos dada la resistencia cruzada entre los miembros de un mismo grupo antiviral. La principal forma de evitarla es disminuyendo la replicación viral con esquemas potentes usados adecuadamente y con un apego > del 95%. Las cepas virales resistentes a ARV representan un reto para el clínico en cuanto a la elección de esquemas de rescate para los pacientes, por lo que la evaluación de resistencia genotípica está emergiendo como el estándar en la atención del paciente infectado con VIH con falla terapéutica y cada vez con más frecuencia se emplean en pacientes vírgenes a tratamiento, como resultado de los hallazgos de cepas resistentes de transmisión vertical.

Bajo este escenario es necesario describir la frecuencia de resistencia del VIH a los ARV y caracterizar el perfil de resistencia genotípica del VIH en los niños mexicanos. Este precedente sería sin lugar a duda una herramienta de gran valor para todos los niños que actualmente reciben tratamiento y los que están por iniciar el mismo optimizando esquemas de tratamiento para lograr detener la progresión de la enfermedad y brindar una mejor calidad de vida a los niños mexicanos portadores del VIH.

## **OBJETIVOS**

Objetivo general. Describir la frecuencia de resistencias genotípicas en la terapia antirretroviral en la población pediátrica infectada con VIH del CLINDI en el Hospital Infantil de México durante el periodo 2011-2021.

### Objetivos específicos

1.- Describir la frecuencia de resistencia primaria y secundaria en la población pediátrica infectada con VIH del CLINDI en el Hospital Infantil de México durante el periodo 2011-2021.

2.- Describir la frecuencia de las mutaciones que generan resistencia a la terapia antirretroviral a través de la genotipificación del virus en la población pediátrica del Hospital Infantil de México en el periodo 2011-2021.

3.- Describir la evolución clínica e inmunoviológica al año del cambio del esquema de tratamiento ARV y/o realizar el genotipo.

4.- Describir los factores que se asociaron a falla terapéutica.

## **HIPÓTESIS**

1.- La frecuencia de resistencia en la población pediátrica infectada con VIH en seguimiento del Hospital Infantil de México en el periodo 2011-2021 será primaria en un 15% y secundaria en un 85%.

2.- La falla a la terapia antirretroviral se verá asociada en más del 60% a mutaciones determinadas por genotipificación en la población pediátrica infectada con VIH en seguimiento del Hospital Infantil de México en el periodo 2011-2021.

## **DISEÑO**

Tipo de estudio. Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

## **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Niños, niñas y adolescentes, menores de 18 años de cualquier sexo, con diagnóstico de VIH/SIDA en manejo ARV, que hayan recibido o estuvieran en atención médica en la Clínica de Inmunodeficiencias del Hospital Infantil de México (CLINDI) durante el periodo 2011-2021.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### Criterios de Inclusión:

- Menores de 18 años.
- Cualquier sexo.
- Diagnóstico confirmado de VIH/SIDA.
- Atendidos en la CLINDI del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre 2011-2021.
- Expediente clínico que cuente con los datos del estudio.
- Estar recibiendo al menos 3 meses antirretrovirales (los pacientes en primer esquema o subsecuentes).

### Criterios de exclusión:

- Carga viral < 1000 copias/ml.
- No tener genotipo
- Pacientes que no contaron con expedientes clínicos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## **MUESTRA**

La muestra del estudio se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se localizarán en el archivo clínico del Hospital los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de selección. Los datos pertinentes se registrarán en una hoja de recolección de datos diseñada para este estudio, para su posterior análisis.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS, versión 22) se realizará una estadística descriptiva en la que se reportarán las frecuencias y los porcentajes para las variables cualitativas y las medidas de tendencia central y de dispersión correspondientes para las variables cuantitativas.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El siguiente protocolo se realizará siguiendo los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y las guías de buena práctica médica. Por tratarse de un protocolo realizado con la revisión del expediente clínico se considera sin riesgo.

## DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

La siguiente tabla muestra las características de las variables que se estudiarán en el presente protocolo.

VARIABLE A ESTUDIAR	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA / UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Del nacimiento a los 18 años	Se obtendrá del expediente clínico en el momento en que se realizó genotipo	Cuantitativa discreta	Años y meses de edad
Sexo	Género	Se obtendrá del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Años en tratamiento ARV	Tiempo transcurrido en años desde que inició tratamiento antirretroviral	Se obtendrá del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Años

Estado clínico al diagnóstico	Clasificación definida por los CDC para estadificar a los pacientes pediátricos de acuerdo a infecciones o neoplasias	Se obtendrá del expediente clínico.	Cualitativo nominal	N, A, B o C
Estado inmunológico al diagnóstico	Clasificación definida por los CDC para estadificar a los pacientes pediátricos de acuerdo al conteo de linfocitos T CD4	Se obtendrá del expediente clínico	Cuantitativa	1,2 y 3
Carga viral al momento de la toma del genotipo	Copias de ARN del VIH por milímetro de sangre	Se obtendrá del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Se categoriza con números

				enteros de acuerdo al número de copias
CD4 al momento de la toma del genotipo	Células que ayudan a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otras células para combatir la infección	Expediente clínico	Cuantitativa discreta	Porcentaje y número total
Numero de esquemas de tratamiento antirretroviral previos	Grupo de ARV dado durante un periodo de tiempo y que se cambia por intolerancia, falla virológica o inmunológica	Se obtendrá del expediente clínico	Cuantitativa	Se categoriza con números enteros

Mutaciones de resistencia	Son los cambios de nucleótidos en los genes del virus del VIH que se relacionan con una menor capacidad del fármaco para inhibir la replicación viral; estas pueden ser primarias, secundarias y se codifican por letras y numero	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa	Nombre de la mutación
Mecanismo de transmisión	Mecanismo por el cual se adquiere la infección del VIH	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa	Perinatal Sexual transfusión
Comorbilidades/coinfecciones en el	La presencia de uno o más trastornos o	Se obtendrá del expediente clínico tomando en	Cualitativa	Si No

niño asociadas a VIH	enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.	cuenta únicamente la presencia o no de esta		
Régimen ARV actual	Tratamiento ARV que estaba recibiendo el paciente cuando se realizó el genotipo	Se obtendrá del expediente	Cuantitativa nominal	Modalidades: Zidovudina, Lamivudina, Abacavir, Tenofovir, Efavirenz, Lopinavir/ritonavir, Raltegravir, Darunavir/ritonavir, Etravirina,
Tiempo con el último régimen ARV	Duración desde que recibe el esquema ARV hasta la	Se obtendrá del expediente clínico	Cuantitativa	Se categoriza en años y

	realización de prueba de laboratorio			meses de tratamiento
Motivo de cambio de régimen ARV previo	ARV usados previamente por los pacientes para inhibir la replicación viral con el objeto de la supresión viral	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa	Falla inmunológica Falla virológica Falla clínica Intolerancia o efectos adversos
Estadio clínico al año del cambio de esquema ARV/genotipo.	Clasificación definida por la CDC para estadificar a los pacientes pediátricos de acuerdo con infecciones o neoplasias	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal	N, A, B, C

Carga viral al año del cambio de esquema ARV/genotipo	Copias de ARN del VIH por milímetro de sangre	Se obtendrá del expediente clínico	Cuantitativa	Indetectable Detectable
CD4 al año del cambio de esquema ARV/genotipo	Células que ayudan a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otras células para combatir la infección	Se obtendrá del expediente clínico	Cuantitativa	Clasificación inmunológica: 1, 2, 3, (CD4+ número total y %.)
Tipo de esquema ARV ante la presencia de falla clínica y/o inmunovirologica	Modificación del esquema ARV posterior a la falla	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa	ITRAN ITRAN IP II

## RESULTADOS

Se analizaron 73 reportes de genotipos de los pacientes que se encontraban en seguimiento por la Clínica de Inmunodeficiencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de 2011 -2021 encontrando una mediana de 13 años (1-18 años), cuenta de CD4+ total con mediana de 350.50 (3.27 - 4827), carga viral plasmática con una mediana de 171 630 copias/ml (1 927 - 10 000 001). La frecuencia por sexo fue de 42 para los hombres (57.53%) y un total de 31 (42.46%) para las mujeres, encontrando a un total de 41 pacientes (56.16%) en estadio C de acuerdo con la clasificación de los *Centers for Disease Control* (CDC), 10 pacientes (13.69%) en estadio B, 14 pacientes (19.17%) en estadio A y ocho pacientes (10.90%) en estadio N. (Gráfica 1), respecto a la clasificación inmunológica 37 pacientes (50.68%) en estadio 3, 24 pacientes (32.87%) en estadio 2 y 12 pacientes (16.44%) en estadio 1. Con años de manejo antirretroviral con mediana de 10 años (1- 18 años). Actualmente en manejo antirretroviral a base de IP + ITRAN en 40% e II + 2 ITRAN 20% principalmente, otros esquemas representan el 40% restante.

El mecanismo de transmisión del VIH de la población estudiado el 98% fue por vía vertical y solo 2% por vía horizontal producto de abuso sexual.

Del total de pacientes estudiados 36.98% contaron con genotipo basal al diagnóstico mientras que en el 63.01% se realizó el genotipo en algún momento de la enfermedad, el resultado más importante del estudio fue que el 78.26% de esta población presenta falla terapéutica por mutaciones secundarias que generan resistencia genotípica siendo el

fracaso de su esquema antirretroviral, no encontrando mutaciones primarias que generen resistencia genotípica y falla terapéutica. Nuestra población de estudio fue clasificada en base al número de esquemas antirretrovirales recibidos obteniendo los siguientes resultados:

Dentro de la población que recibía un primer esquema de tratamiento se realizó genotipo promedio a 9 años del diagnóstico debido a falla virológica mejorando solo con técnica de apego en 7 de ellos sin necesidad de modificar su esquema antirretroviral actual, en 23 pacientes se observó falla terapéutica debido a mutaciones con resistencia genotípica representando el 69.69% de la población estudiada principalmente en ITRAN y ITRNN con el siguiente esquema Abacavir+ lamivudina + Efavirenz en 33.3% seguido de Lopinavir/ritonavir + lamivudina + zidovudina en un 25% debido a las siguientes mutaciones: ITRNN K103 (10); ITRAN M184V (14) V108 (4); IP L90M (4) (Gráfica 5) resultando en cambio a un segundo esquema terapéutico con resultados favorables al año de cambio de esquema antirretroviral en base a las mutaciones que causaban resistencia en el genotipo realizado, obteniendo una carga viral indetectable y mejoría inmunológica en los CD4 en 80%. Por último, en 3 de ellos se reportaron las siguientes mutaciones IP I54L; ITRAN M184V, V75I; ITRNN: K101Q, K103R sin representar resistencia genotípica a su esquema antirretroviral del momento, obteniendo resultados favorables al reforzar la técnica de apego ya que el 100% de los pacientes al año del genotipo contaba con carga viral indetectable y mejoría inmunológica en los CD4. (Gráfica 3, tabla 2)

Dentro de la población con dos o más esquemas de tratamiento se realizó genotipo promedio a 8 años del diagnóstico debido a falla virológica y falta de apego obteniendo en

15% multirresistencia a los fármacos antirretrovirales ITRAN, ITRNN e IP ameritando enviarlos al Comité de Resistencias Antirretrovirales (CORESAR) para normar conducta y 75% de ellos presentó las siguientes mutaciones genotípicas: ITRAN M184V (10), T215F (2); ITRNN K103N (5), V108I (2), IP L90M (2), A71V (3), I62V (2), A71T (2) (Gráfica 5) que confieren resistencia a ITRAN, ITRNN e IP con falla principalmente en el siguiente esquema Lopinavir/ritonavir+Abacavir+Lamivudina y Lopinavir/ritonavir+ Lamivudina+zidovudina en un 30% resultando en un cambio a la terapia antirretroviral por más de dos ocasiones siendo necesario el uso de inhibidores de integrasa en algunos casos ante este escenario. Con resultados al año del cambio de esquema antirretroviral en base a las mutaciones que causaban resistencia en el genotipo realizado, obteniendo una carga viral indetectable y mejoría inmunológica en los CD4 en 63.33% de ellos (Gráfica 4, tabla 3).

En el periodo estudiado se realizaron 27 genotipos basales en pacientes naive al tratamiento observando en 37% las siguientes mutaciones: A71T, L10I, A71V para inhibidores de proteasa y V179D, K103S, K103R, K101P, K103N para inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleótidos, en los cuales no se identificó resistencia genotípica por lo cual no se modificó el esquema antirretroviral que se había iniciado. Obteniendo resultados al año de inicio de la terapia antirretroviral con una carga viral indetectable y mejoría inmunológica en los CD4 en 90% de ellos.

Respecto a las categorías de síntomas relacionados a VIH en pediatría al diagnóstico de la enfermedad se observó que el 56.6% de los pacientes cursaba con alguna de ellas, de esta población las identidades más frecuentes son neumonía intersticial linfoidea 14%, neumocistosis y criptosporidiasis 12 %, Isosporidiasis 6% y tuberculosis 4%. El 88% de ellos

con mejoría y resolución al año de tratamiento y solo un 4% de ellos al momento del genotipo por falla virológica se encontraban con coinfección oportunista agregada mejorando al año del cambio de la terapia antirretroviral. (Gráfica 2)

## DISCUSION

La frecuencia de resistencias genotípicas en la terapia antirretroviral en la población pediátrica infectada con VIH que ocasiona falla terapéutica a cuando menos un fármaco antirretroviral según la literatura a nivel mundial varía entre 40-60% dependiendo de la región geográfica en estudio. La evolución natural de la enfermedad por VIH/SIDA se ha modificado radicalmente desde el inicio de la terapia antirretroviral altamente activa pero el surgimiento de resistencia a los fármacos antirretrovirales constituye una barrera para lograr la supresión mantenida del virus durante la terapia con gran impacto en la calidad y esperanza de vida. En México hasta el segundo trimestre del 2020, se han registrado 213,600 casos acumulados de personas con sida, de los cuales, 4,101 (1.91%) son menores de 15 años, en quienes la transmisión perinatal es la principal vía de adquisición de la infección y debutando con un estadio avanzado de la enfermedad <sup>11</sup> similar a lo reflejado en nuestra población de estudio.

En nuestro estudio 78.26% de la población pediátrica estudiada presentó cepas resistentes del VIH a cuando menos a un fármaco de la terapia al momento de la realización del genotipo ante falla virológica y/o apego durante 10 años de seguimiento, dato muy similar en un estudio preliminar realizado en clínicas en la Ciudad de México donde, se incluyó un grupo de pacientes con VIH, observando resistencia secundaria para cada uno de los tres grupos de medicamentos en 50% de los pacientes estudiados, no se detectó resistencia primaria. <sup>31</sup>

Además se obtuvo mutaciones con predisposición genética a falla terapéutica en genotipos basales al diagnóstico 11.11% con mutaciones asociadas a inhibidores de proteasa y un

18.5% mutaciones asociadas a inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleótidos como lo refiere la OMS en su estudio donde África meridional y África oriental se ha observado que dicho aumento está ocurriendo con mayor rapidez, dado que allí el aumento anual estimado de la resistencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) ha alcanzado un 23% y 29%, respectivamente <sup>13,14</sup>

Lo que traduce en la importancia de la realización de genotipo al diagnóstico y ante el escenario de falla virológica ya que esta información es valiosa para normar conducta en el manejo de la terapia antirretroviral evitando así un peor pronóstico en la evolución de la enfermedad y generando más falla terapéutica en futuras generaciones.

La frecuencia de resistencia a ARV en la población pediátrica mexicana, se demostró por arriba de lo referido para países como Estados Unidos, Europa y por debajo de países de Centroamérica y África.

La resistencia a ARV referida por este estudio, es secundaria en su totalidad, lo que representa una condición favorable para los pacientes infectados por transmisión perinatal, al disminuir la posibilidad de adquirir cepas de VIH resistentes por la madre, sin embargo, cabe prestar atención ante esas mutaciones con susceptibilidad genética de falla terapéutica reportada en los genotipos basales.

Los ITRAN e ITRNN representa el 80% (40% - 40%) de falla terapéutica debido a mutaciones secundarias que confieren resistencia genotípica a cuando menos un fármaco de las familias anteriormente comentadas, la mayor frecuencia respecto a otros grupos se ha relacionado a que estos fármacos son parte del esquema de primera línea en el tratamiento del

VIH/SIDA. (Gráfica 5) Para el grupo de fármacos pertenecientes inhibidores de proteasa (IP) se encontró falla asociada en un 20% y no se encontró mutaciones que confieran resistencia genotípica para inhibidores de la integrasa siendo así una buena opción ante resistencia a la terapia antirretroviral como lo visto en el estudio (CHIPS) donde en 40 casos se encontraron mutaciones que confieren resistencia solo a ITRAN (13.4%), 6 a IP (2.0%) y 41 solo a INNTR (13.7%). En 47 casos se encontró resistencia a IP e ITRAN (15.7%), 3 a IP e INNTR (1.0%) y 83 a INNTR e ITRAN (27.8%).<sup>7</sup>

Con respecto al resto de las variables analizadas, la evolución clínica al año de cambio del esquema antirretroviral logró una respuesta terapéutica adecuada representada por un estado clínico favorable, carga viral plasmática en la mayoría de las veces indetectable y cuenta de linfocitos CD4+ mayor del 25%, lo que les otorga a los pacientes una mejor calidad de vida similar a los resultados obtenidos en países de altos recursos. Por lo anteriormente mencionado será importante realizar estudios que incluyan una población mayor, que a partir del conocimiento de la frecuencia de resistencia a antirretrovirales en la población pediátrica de nuestro país, para establecer la existencia o no de resistencia a antirretrovirales con factores clínicos, virológicos e inmunológicos, para así instituir medidas que nos permitan ofrecer cambios dirigidos en esquemas de tratamiento para lograr el control, en lo posible de la enfermedad.

Por lo que será importante seguir implementando el estudio de genotipificación del VIH en la población pediátrica mexicana, además de poca información en la literatura mundial que enfocada a la población pediátrica infectada con VIH con la problemática de tener resistencias genotípicas siendo causa de falla terapéutica y progresión de la enfermedad

## CONCLUSION

Los enormes beneficios obtenidos gracias al empleo de los fármacos ARV en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden verse comprometidos por el desarrollo de resistencias. La aparición de mutaciones de resistencia es una consecuencia casi inevitable cuando no se logra una supresión completa de la replicación viral mediante el tratamiento antirretroviral altamente activo.

La determinación de resistencia genotípica del VIH es de gran valor diagnóstico en diferentes escenarios clínicos, incluyendo desde el monitoreo de resistencia a fármacos previo al inicio de terapia ARV hasta el momento de la falla terapéutica. La información sobre los patrones de resistencia y resistencia cruzada entre los diferentes ARV es de importancia trascendental para decisiones de cómo combinar los fármacos para alcanzar un efecto antiviral óptimo.

Los estudios de resistencia a ARV son de especial interés en la población pediátrica infectada por el VIH, ya que la presión que las drogas ejercen en la selección de mutantes virales puede generar la transmisión vertical de múltiples cepas resistentes.

La frecuencia de resistencia a ARV en la población pediátrica mexicana, se demostró por arriba de lo referido para países como Estados Unidos y Europa

La resistencia a ARV referida por este estudio, es secundaria en su totalidad, lo que representa una condición favorable para los pacientes infectados por transmisión perinatal, al disminuir la posibilidad de adquirir cepas de VIH resistentes, sin embargo, cabe prestar

atención ante esas mutaciones con susceptibilidad genética de falla terapéutica en los genotipos basales.

Es necesario determinar la frecuencia de resistencia del VIH a los ARV y caracterizar el perfil de resistencia genotípica del VIH en la población pediátrica mexicana. Este precedente sería sin lugar a dudas una herramienta de gran valor para todos los niños que actualmente reciben tratamiento y los que están por iniciar el mismo al optimizar los esquemas de tratamiento para lograr detener la progresión de la enfermedad y brindar una mejor calidad de vida a los niños mexicanos infectados con VIH/SIDA.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Oct 20	No v 20	Di c 20	Ene 21	Feb 21	Mar 21	Ab r 21	May 21	Jun 21	Jul 21	Ago 21	Sept 21	Oct 21	No v 21	Dic 21	Ene 22	Feb 22	Mar 22	Abr i 22	May 22	Jun 22
Búsqueda de información	X	X	X	X	X	X	X	X	X												
Elaboración de protocolo						X	X	X	X	X											
Inclusión de pacientes									X	X											
Análisis de datos											X	X	X	X	X	X	X				
Redacción final																		X	X	X	X
Publicación																					

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Delaugerre C, Warzawski J, Chaix ML, Veber F, Macassa E, Buseyne F, et al. Prevalence and risk factors associated with antiretroviral resistance in HIV-1 infected children. *J Med Virol*, 2007 Sep; 79(9): 1261-1269.
2. Linde R, Funk MB, Schuster T, Wintergerst U, Notheis G, Klingebiel T, Kreuz W. Low incidence of genotypic and phenotypic resistance in pediatric HIV-infected patients of long term first-line antiretroviral triple therapy. *AIDS*, 2001; 15(8): 1077-1079.
3. Englund JA, Raskino C, Vavro C, Palumbo P, Ross LI, McKinney R, Nikolic-Djokic D, Colgrove RC, Baker CJ. Mutations linked to drug resistance, human immunodeficiency virus type 1 biologic phenotype and their associations with disease progression in children receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2004 Jan; 23(1):15-22.
22. Esta referencia es igual a la 19.
4. Lolekha R, Sirivichayakul S, Siangphoe U, Pancharoen C, Kaewchana S, Apateerapong W, et al. Resistance to dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors in children infected with HIV clade A/E. *Clin Infect Dis*, 2005 Jan; 40(2): 309- 312)
5. Servais J, Hainaut M, Schmitz V, Maes P, Franssen K, Vaira D, et al. Resistance testing in children changing human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *Pediatr Infect Dis J*, 2002 Mar; 21(3): 214-220.
6. Ibe S, Hotta N, Takeo U, Tawada Y, Mamiya N, Yamanaka K, et al. Prevalence of drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 in therapy-naive patients and usefulness of genotyping testing. *Microbiol Immunol*, 2003; 47(7): 499-505.

7. Chakraborty R, Smith CJ, Dunn D, Green H, Doung T, Doerholt K, et al. HIV-1 drug resistance in HIV-1-infected children in the United Kingdom from 1998 to 2004. *Pediatr Infect Dis*, 2008 May; 27(5): 457-9.
8. Larrú-Martinez B, de José MI, Bellón JM, Gurbindo MD, León JA, Ciria L, Ramos JT, Mellado MJ, et al. Prevalence of resistance to antiretroviral drugs in Spain. *An Pediatr (Barc)*, 2007 Aug; 67(2):104-8.
9. Vignoles M, Barboni G, Agosti MR, Guarleri J, García MK, Giraudi V, et al. High frequency of primary mutations associated with antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-1 infected children. *Antivir Ther*. 2007;12(7): 1133-7.
10. P.G. Hernandez S, Guerra J, Ramirez J, Arguello E, Noyola C, Prevalence of Drug Resistance Mutations in Protease, Reverse Transcriptase and Integrase genes of North-
11. UNICEF. Children, HIV and AIDS: Global Snapshot 2019. UNICEF, Jul 2019. Available at: <https://data.unicef.org/resources/children-hiv-aids-global-snapshot/> (Accessed on September 16, 2019).
12. Ceballos SE, Carbajal G, Arellanos Y, Ramírez G, Gonzáles A, Martínez A. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH informe histórico VIH-SIDA 2do trimestre 2020. Gobierno de México. Secretaría de Salud. 2020: 1-28.
13. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — 2019 fact sheet. [Unaids.org](https://www.unaids.org). Available at: <https://www.unaids.org.pbidi.unam.mx:2443/en/resources/fact-sheet> (Accessed on September 16, 2019)

14. Luo R, Boeras D, Broyles L, Vojnov L. Indeterminate results during HIV early infant diagnosis testing: a meta-analysis and review of the literature WHO/CDS/HIV/18.31: 1-24.
15. Ouyang Y, Yin Q, Li W, Li Z, Kong D, Wu Y, Hong K, et al. Escape from humoral immunity is associated with treatment failure in hiv-1-infected patients receiving long-term antiretroviral therapy. *Sci Rep*, 2017; 7: 6222. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05594>
16. Paolucci S, Baldanti F, Maserati R, Castelli F, Suter F, Maggiolo F, et al. Quantification of the impact of HIV-1 reverse transcriptase protease mutations on the efficacy of rescue HAART. *Antiviral Res*, 2000; 45: 101-114. DOI: 10.1016/s0166-3542(00)00062-0
17. Rousseau MN, Vergne L, Montes B, Peeters M, Reynes J, Delaporte E, Segondy M. Patterns of resistance mutations to antiretroviral drugs in extensively treated HIV- 1 patients with failure of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 36-34.
18. Barlow-Mosha L, Musiime V, Davies AM, Prendergast AJ, Musoke P, Sebierry G, Penazzato M. Universal antiretroviral therapy for hiv-infected children: a review of the benefits and risks to consider during implementation. *J Int AIDS Soc*, 2017; 20(1): 21552.
19. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet 8, Conway B, KuritOzkes D, a Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an international A IOS society-USA panel. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:113-28.

20. Pierson T, McArthur J, Siliciano RF. Reservoirs for HIV-1: Mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annu Rev Immunol*. 2000; 18: 665–708.
21. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Eng J Med* 2004 Mar; 350(10): 1023-35. Doi: 10.1056/NEJMra025195.
22. Aves T, Tambe J, Siemieniuk RAC, Mbuagbaw L. Antiretroviral resistance testing in hiv-positive people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006495.pub5>.
23. Shafer RW, Schapiro JM. HIV-1 drug resistance mutations: An updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev*, 2008; 10: 67-84.
24. Sanz J, Resistencias a fármacos y test de resistencias, Esther, Madrid 2020, 06:1-1-65
25. World Health Organization. HIV drug resistance report 2019. WHO/CDS/HIV/19.21
26. Sigaloff KCE, Kayiwa J, Musiime V, Calis JCJ, Kaudha E, Mukuye A, et al. Short communication: high rates of thymidine analogue mutations and dual-class resistance among hiv-infected ugandan children failing first-line antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Jun; 29(6): 925-30. Doi: 10.1089/AID.2012.0218.
27. Stanford University. HIVdb Program. Genotypic Resistance Interpretation Algorithm. Version 9.0. Stanford University. HIV Drug Resistance Database. (Last updated 2021-02-22).

28. Huerta-García G, Vaquez-Rosalez JG, Mata-Marín JA, Peregrino-Bejarano L, Flores-Ruiz E, Solórzano-Santos F. Genotype-guided antiretroviral regimens in children with multidrug-resistant hiv-1 infection. *Pediatric Research* 2016; 80: 54-59.
29. Englund JA, Raskino C, Vavro C, Palumbo P, Ross LI, Mckinney R, Nikolic-Djokic D, Colgrove RC, Baker CJ. Mutations linked to drug resistance, human immunodeficiency virus type i biologic phenotype and their associations with disease progression in children receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J*, 2004 Jan; 23(1): 15-22.
- 30 Bakeera-Kitaka S, Nabukeera-Barungi N, Nostlinger C, Addy K, Colebunders R. Sexual risk reduction needs of adolescents living with HIV in a clinical care setting. *AIDS Care*, 2008; 20: 426–33.
- 31 Central Mexico HIV Isolates, *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2017, DOI: 10.1089/AID.2017.0257

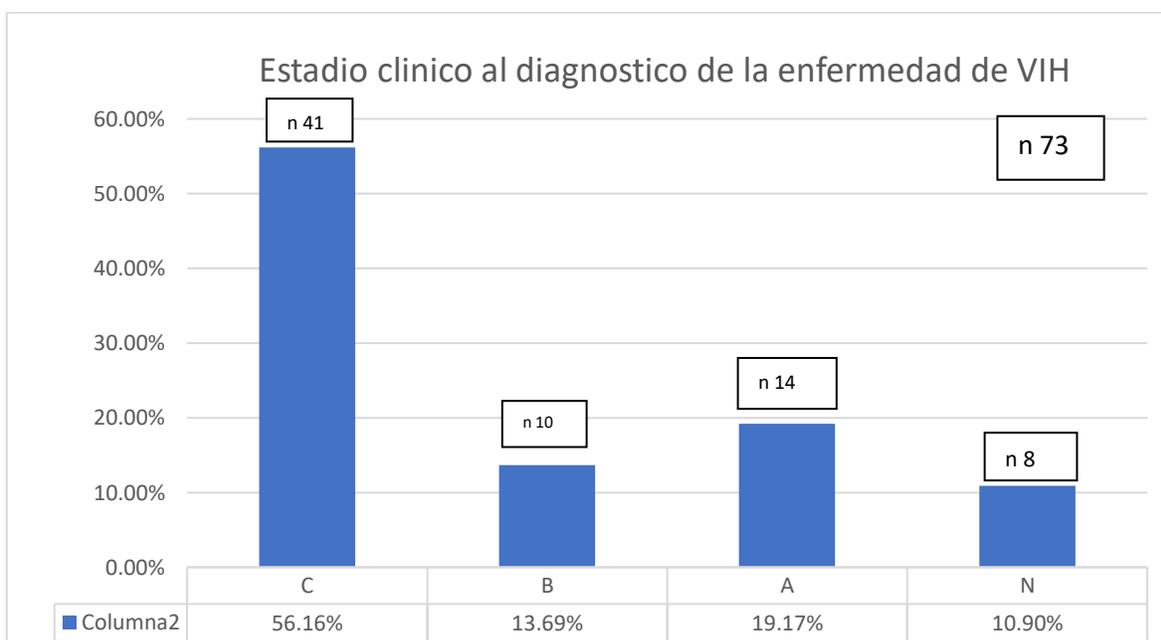
## LIMITACION DEL ESTUDIO

- Expedientes con datos incompletos
- Expedientes no localizados
- Muestra que no amplifico

## ANEXOS

Numero de esquemas TARVc	Frecuencia
1	82.19% (n. 60)
2 >	17.81% (n. 13)
Total	100% (n. 73)

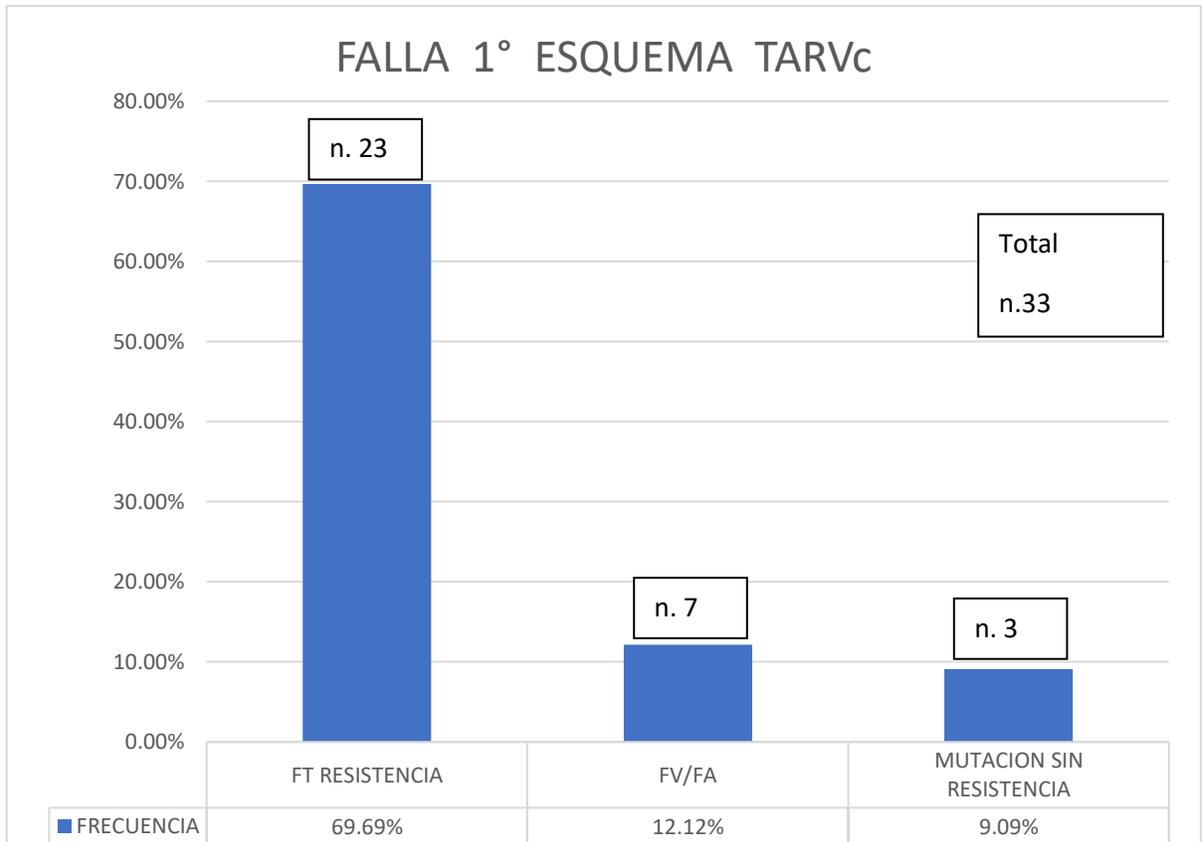
**Tabla 1. Total, de la población infectada con VIH en base al número de esquemas TARVc (Terapia antirretroviral combinada)**



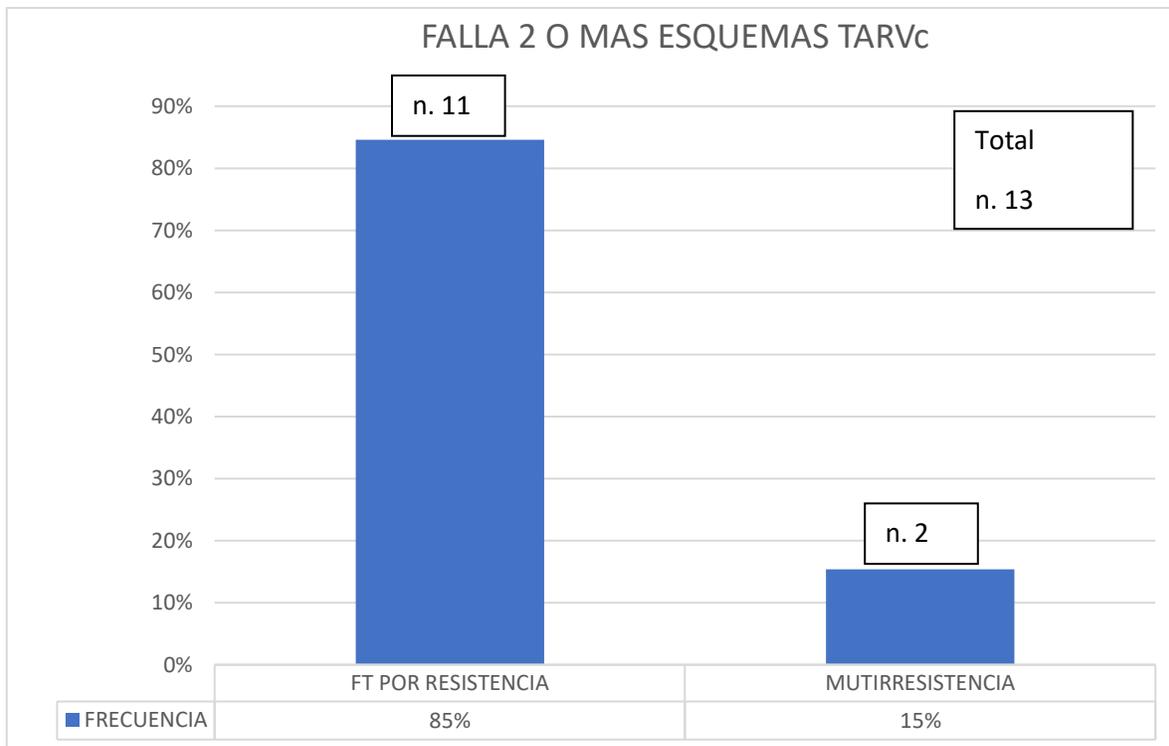
**Gráfica 1. Frecuencia del estadio clínico al diagnóstico de la enfermedad de VIH.**



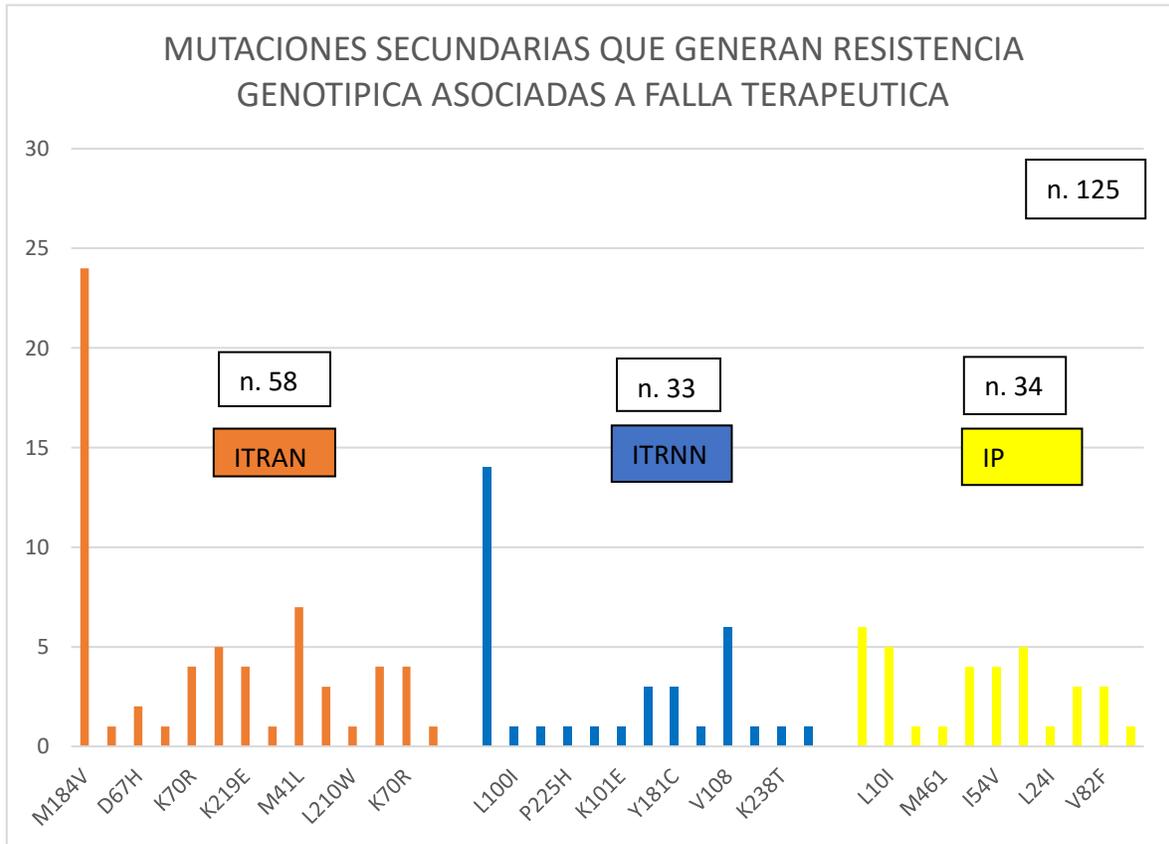
**Gráfica 2. Frecuencia de categorías de síntomas relacionados a VIH en pediatría al diagnóstico de la enfermedad. NIL (Neumonía intersticial linfocítica), TB (tuberculosis), VHB (virus de Hepatitis B), CMV (Citomegalovirus)**



**Gráfica 3. Población que al momento del estudio amerito cambio a un segundo esquema antirretroviral. FT (falta terapéutica), FV/FA (falta virológica/ Falta de apego), TARVc (Terapia antirretroviral combinada)**



**Gráfica 4. Población que al momento del estudio amerito cambio a tres o más esquemas antirretrovirales debido a multirresistencia o falla terapéutica (FT). TARVc (Terapia antirretroviral combinada)**



**Gráfica 5. Número de casos de mutaciones secundarias que confieren resistencia genotípica y falla terapéutica obtenidas durante el estudio. ITRAN (Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleótidos), ITRNN (Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleótidos), IP (Inhibidores de proteasa)**

<b>Esquema TARVc</b>	<b>Falla al primer esquema TARVc por resistencia genotípica</b>	<b>Frecuencia (n.23)</b>
<b>2 ITRAN- ITRNN</b>	Abacavir+ Lamivudina+Efavirenz	34.78% (n.8)
<b>2 ITRAN- IP</b>	Abacavir+ Lamivudina+Lopinavir/ritonavir	21.73% (n.5)
<b>2 ITRAN- IP</b>	Lamivudina+Zidovudina+Lopinavir/ritonavir	26.08% (n. 6)
<b>2 ITRAN- ITRNN</b>	Lamivudina+Zidovudina+Efavirenz	8.69% (n.2)
<b>2 ITRAN- II</b>	Lamivudina+Zidovudina+Raltegravir	4.34% (n.1)
<b>ITRNN - IP- ITRAN</b>	Efavirenz+ Lopinavir/ritonavir+ Estavudina	4.34% (n.1)

**Tabla 2. Porcentaje de falla de la TARVc al 1° esquema. ITRAN (Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleótidos), ITRNN (Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleótidos), IP (Inhibidores de proteasa), II (inhibidores de integrasa) TARVc (Terapia antirretroviral combinada)**

<b>Esquema TARVc</b>	<b>Falla al 2° esquema TARVc por resistencia genotípica</b>	<b>Frecuencia (n. 13)</b>
<b>2 ITRAN- IP</b>	Abacavir+Lamivudina+ Lopinavir/ritonavir	46% (n.6)
<b>2 ITRAN-ITRNN</b>	Zidovudina+Didanosina+ Efavirenz	7.69% (n.1)
<b>2 ITRAN- IP</b>	Zidovudina+ Lamivudina+Lopinavir/ritonavir	30% (n.4)
<b>2 ITRAN-IP</b>	Lamivudina+ Didanosina+ Lopinavir/ritonavir	7.69% (n.1)
<b>2 ITRAN- ITRNN</b>	Emtricitabina+ tenofovir+ efavirenz	7.69% (n.1)

**Tabla 3. Porcentaje de falla de TARVc al 2° o más esquemas. ITRAN (Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleótidos), ITRNN (Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleótidos), IP (Inhibidores de proteasa), TARVc (Terapia antirretroviral combinada)**