



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

TITULO DE TESIS

**“FACTORES ASOCIADOS A LA FALLA VIROLÓGICA EN LA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA, CIUDAD DE MÉXICO”**

TESIS

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

PRESENTA:

DRA. CARLA MELISA LEÓN VIVEROS

TUTOR DE TESIS:

DR. JAVIER ORDOÑEZ ORTEGA

TUTOR METODOLÓGICO:

LUISA DÍAZ GARCÍA



CIUDAD DE MEXICO, 2024



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.

TÍTULO DE LA TESIS:

“FACTORES ASOCIADOS A LA FALLA VIROLÓGICA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, CIUDAD DE MÉXICO”



**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. LEONOR PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA**



**DR. JAVIER ORDÓÑEZ ORTEGA
TUTOR DE TESIS**



**DRA. LUISA DÍAZ GARCÍA
ASESORA METODOLÓGICA**

DEDICATORIA

A Dios por guiarme, fortalecerme, mantenerme firme y perseverante ante cada paso dado durante este proyecto, ayudándome a concluir con felicidad, regocijo y orgullo mi subespecialidad.

A mis padres José Marcelino y María Graciela por ser un apoyo incondicional, por su sabiduría, por su cariño y amor, por brindarme valores y hábitos que me fueron de gran ayuda para crecer como persona y profesional en mi ámbito médico y así lograr alcanzar mis sueños y metas trazadas en mi vida.

A mi querido Daniel por caminar a mi lado ante las adversidades y apoyarme en cada paso dado, por impulsarme a ser mejor persona y doctora .

A mis hermanos Rebeca y Andrés por su apoyo, por sus palabras de fortaleza y unión ante situaciones difíciles, por su cariño y amor.

A mis doctores, colegas y maestros de vida gracias por sus enseñanzas, conocimientos, experiencias, apoyo, paciencia e inspiración en la medicina, que gracias a todo ello me ayudaron a crecer profesionalmente. Gracias por brindarme las mejores herramientas para ser una excelente subespecialista.

A mis pacientes niños y niñas por inspirarme a ser mejor para y por ellos, por motivarme a seguir aprendiendo y creciendo como personal y como profesional.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	3
GLOSARIO.....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	14
HIPÓTESIS.....	15
OBJETIVO GENERAL.....	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
ASPECTOS ÉTICOS.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIÓN.....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	40
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	45

GLOSARIO

- VIH (Virus de inmunodeficiencia humana)
- SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida)
- TAR (terapia antirretroviral)
- INP (Instituto Nacional de Pediatría)
- ONUSIDA (Programa Conjunto de las naciones Unidas sobre el VIH/SIDA)
- CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades)
- ITRAN (inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos)
- ITRNN (Inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos)
- IP (Inhibidores de proteasa)
- II (Inhibidores de integrasa)
- ARN (Ácido Ribonucleico)
- ADN (Ácido desoxirribonucleico)
- CV (carga viral)
- ARV (Antirretroviral)
- SIRI (Síndrome de reconstitución inmune)
- EFV (Efavirenz)
- OMS (Organización mundial de la Salud)
- ELISA (Enzimoimmunoanálisis de adsorción)
- NAT (test de detección de ácidos nucleicos)
- TMP/SMX (Trimetoprim/Sulfametoxazol)
- EBV (Virus Epstein-Barr)
- CMV (Citomegalovirus)

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

En la actualidad lograr combatir la epidemia de Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA), ha sido un trabajo de salud a nivel global, se han propuesto múltiples estrategias; sin embargo, será imposible poner fin si no se logra brindar el tratamiento a todos los que lo necesitan.

La Junta Coordinadora del Programa de ONUSIDA en diciembre de 2013, solicitó apoyo a los esfuerzos liderados por países y regiones para establecer nuevos objetivos para ampliar el tratamiento del VIH más allá de 2015. Teniendo respuesta, sobre nuevos objetivos en todas las regiones del mundo. ¹

Actualmente se está produciendo una narrativa sobre el tratamiento del VIH considerando nuevos objetivos para el año 2020, el 90% de las personas que viven con el VIH sean diagnosticadas, el 90% de las diagnosticadas reciban terapia antirretroviral (TAR) sostenida y el 90% de las que reciban TAR tengan supresión viral. ¹

EPIDEMIOLOGÍA

En 2021, aproximadamente 38.4 millones [33.9-43.8 millones] de personas vivían con VIH. De acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud, alrededor de 1.7 millones [1.3-2.1 millones] eran menores de 15 años.

Se calcula que, en el año 2021, aproximadamente 160,000 personas adquirieron VIH; mientras que las causas de muerte relacionadas con VIH son 98 000 [67000 – 140 000].

La región de África continúa siendo una de las más afectadas, 1 de cada 25 adultos (3.4%) viven con VIH, representando más de dos terceras partes de las personas que viven con VIH en el mundo. ²

En el metaanálisis realizado por Gelaw y colaboradores, en Etiopía, la prevalencia global agrupada de fracaso del tratamiento del VIH fue 12,34 (IC 95%: 8,59- 16,10). A nivel mundial, el fracaso del tratamiento del VIH lleva al paciente a comenzar el régimen de TAR más costoso y tóxico, desarrollar resistencia a los medicamentos cepas virales. ³

Este hallazgo se basa en los estudios realizados en Malawi (16%)⁴ y Ghana (15,7%)⁵. Sin embargo, es mucho más bajo que los estudios realizados en Tanzania. (25,4 %) ⁶, Uganda y Mozambique (29 %) ⁷ y Kenia (43,1 %) ⁸. Por otro lado, este reporte es mucho más alto que el estudio realizado en Ghana (6.5%)⁹.

En México, según el último reporte del Sistema de vigilancia epidemiológica de VIH en México hasta el tercer trimestre del 2022, se notificaron 12,374 nuevos casos en toda la República Mexicana, de acuerdo a los grupos etarios entre 1 año y 19 años representan un 4.7% del total de casos totales, de los cuales corresponde el mayor porcentaje entre 15 a 19 años. ¹⁰

FORMA DE TRANSMISIÓN

Existen 4 formas de transmisión del VIH sexual, sanguínea, usuarios de drogas inyectables y vertical, siendo más frecuente la forma sexual. Por grupos de edad específicos las formas más frecuentes, en los menores de 1 año, 12 casos por vía vertical; 1-4 años, hubo 10 casos por vía vertical y 2 por vía sexual; de 5 a 9 años, hubo 4 casos por vía sexual, 4 por vía vertical y 2 no específicos; de 10 a 14 años, hubo 12 casos por vía sexual y 2 casos no especificados; de 15 a 19 años, hubo 547 casos por vía sexual, correlacionando que al acrecentar la edad, la transmisión se acentúa por vía sexual, considerando pueda tratarse del inicio de vida sexual a temprana edad y el desconocimiento de la prácticas sexuales con precaución. ¹⁰

TRATAMIENTO

En las recomendaciones actuales de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el iniciar tratamiento antirretroviral (TAR) de manera temprana, posterior al diagnóstico de VIH, fue significativo en comparación con pacientes no tratados ya que presentan una progresión más rápida de la enfermedad a la fase de SIDA, así como otras comorbilidades asociadas a la enfermedad, uno de los objetivos más complejos es lograr la supresión virológica sostenida con una adherencia constante a largo plazo del tratamiento. ¹¹

Para lograr un control adecuado de la infección es necesario un diagnóstico temprano, un enlace oportuno y el inicio del tratamiento antirretroviral. En caso de no existir una adecuada adherencia al tratamiento, entre otros factores, serán

causas de falla al tratamiento, la cual se debe documentar lo más pronto posible, por el riesgo tan alto de desarrollar resistencia cruzada y la imposibilidad de obtener una adecuada respuesta al esquema de rescate. ¹²

Existen múltiples estudios documentando los factores de riesgo que se asocian a la adecuada adherencia y la falla virológica, documentando la existencia de mayor número de barreras para lograr la supresión virológica, lo cual tiene consecuencias adversas tanto para la salud del paciente como para la salud pública. ^{13,14}

Como consecuencia, el fracaso virológico del TAR como primer punto se asocia con mayor riesgo de progresión de la enfermedad y disminución de supervivencia. ^{15*}

En segundo lugar el fracaso virológico va acompañado del desarrollo de resistencia a los medicamentos del VIH, derivado de cambios bioquímicos como sustituciones de varias secuencias de aminoácidos en las enzimas transcriptasa reversa y proteasa del VIH, dado que son las principales dianas de los TAR, requiriendo como consecuencia cambios de regímenes de TAR más complejos y costosos. ^{16*}

Los pacientes pediátricos infectados por VIH tienen mayor riesgo de desarrollar resistencia a los medicamentos por la alta carga viral, la respuesta inmunológica menos efectiva y las concentraciones subóptimas debido a las frecuentes variaciones de dosis. ¹⁷

Como tercer punto a considerar, el fracaso virológico incrementa exponencialmente el riesgo de transmisión del VIH. ¹⁸

El manejo de la infección por VIH en pacientes pediátricos en la actualidad se debe incluir un tratamiento combinado con al menos tres medicamentos antirretrovirales (ARV), teniendo como objetivos:

-Clínicos: la disminución de la morbilidad y mortalidad relacionada con el VIH, mejorando la calidad de vida y disminuyendo las infecciones oportunistas y otras complicaciones.

-Inmunológicos: preservar y restaurar el sistema inmune (incremento de linfocitos CD4)

-Viroológicos: tener una carga viral indetectable.

El tratamiento de elección incluye al menos tres antirretrovirales de al menos 2 clases: 2 inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRAN) + inhibidor de proteasa (IP) o Inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRNN) o inhibidores de la integrasa (II).¹²

Se define supresión virológica como: ARN de VIH-1 confirmado, se encuentra por debajo del límite inferior de la detección para el ensayo; se define falla virológica como la imposibilidad de lograr o mantener la supresión de la replicación viral <200 copias /ml del ARN del VIH-1.^{12,19}

Existen múltiples criterios de falla al TAR, clasificado como:

- Falla virológica
- Falla inmunológica
- Falla Clínica

Definición	
Falla virológica	<ul style="list-style-type: none">● Dos cargas virales (CV) repetidas de >200 copias/mL después de 6 meses de tratamiento.● Después de alcanzar la indetectabilidad, la CV vuelve a ser >50 copias/ml en dos determinaciones consecutivas (separadas por 2-4 semanas)● No alcanzar niveles indetectables de CV no debe de ser criterio único para decidir el cambio de tratamiento.
Falla inmunológica	<ul style="list-style-type: none">● Incompleta: incapacidad de mantener o alcanzar la cuenta o porcentaje de CD4 al menos por arriba de la categoría de inmunosupresión grave de acuerdo a la edad.● Declinación inmunológica durante el tratamiento: disminución sostenida $\geq 5\%$ de CD4, a

Definición	
	cualquier edad o disminución de la cuenta de CD4 por debajo de la basal en niñas o niños mayores de 5 años.
Falla clínica	<ul style="list-style-type: none"> • La aparición de nuevas infecciones oportunistas y/o la evidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento. • En pacientes con control virológico e inmunológico, el desarrollo de síntomas clínicos no siempre obedece a una falla, en estos casos se deberá descartar la presencia de Síndrome de reconstitución inmune (SIRI), principalmente en pacientes que acaban de iniciar el TAR.

Existen estudios pediátricos recientes donde se notifica la falla virológica entre el 25-34% de los niños y adolescentes que reciben TAR. Es de suma importancia denotar la necesidad de comprender mejor el fracaso virológico en cohortes pediátricas para guiar el desarrollo y la implementación de intervenciones específicas para optimizar la durabilidad de los regímenes de TAR y los resultados del VIH. ²⁰

En la falla virológica o la respuesta virológica incompleta, es necesario iniciar abordaje y obtener las resistencias. Los test de resistencia genotípica incluyen secuenciación directa del genoma viral y es el método de elección actualmente.

21

Posterior a identificar una falla virológica o en casos en los cuales la respuesta virológica ha sido incompleta y se obtengan los resultados de test de resistencia genotípica, los médicos deben realizar el conveniente cambio en el tratamiento TAR, para lograr la oportuna supresión virológica. ²¹

Existen diferentes definiciones de respuesta virológica: ²²

Supresión Viral	VIH-1 ARN <200 copias/ml
Falla Viroológica	VIH-1 ARN >200 copias/ml
Respuesta Viroológica Incompleta	Falla para alcanzar supresión viral a <200 copias/ml en dos mediciones después de 24 semanas de terapia antiretroviral
Rebote Viroológico	>200 copias/ml sostenido por al menos 2 mediciones después de un periodo previo de supresión viral
Blip Viral	Episodio corto, aislado detectable VIH-1 ARN, entre dos medidas de supresión.

La forma de clasificar la falla virológica se puede realizar de dos maneras:

- **Falla virológica sin resistencia:** ocurre en pacientes con falta de adherencia al tratamiento e inadecuados niveles ARV, debido a múltiples causas. El manejo principal de este tipo de falla se basará en la intervención en mejorar el apego al tratamiento, asegurando los niveles terapéuticos de los ARV.

La forma de clasificar los factores que conllevan a la falla virológica sin resistencia es la siguiente: ¹²

- ❖ Factores sociales y educativos:
 - ✓ Falta apoyo social o familiar: de padres o tutores al paciente
 - ✓ Bajo nivel educativo: que imposibiliten la comprensión del diagnóstico y el manejo
- ❖ Factores económicos:
 - ✓ Escasos recursos: siendo barrera para acudir a consultas y en caso de ser necesario requerimiento de algún otro tratamiento
 - ✓ Trabajo con salario mínimo: mismo concepto en relación a escasos recursos.
- ❖ Sistema asistencial (relacionado con sistema y personal de salud)
 - ✓ Falta de insumos: no contar con el TAR en la unidad médica

- ✓ Atención impersonal del personal médico: con el paciente y familiar
- ✓ Ausencia de coordinación entre diferentes servicio de apoyo a la asistencia
- ✓ Falta de accesibilidad a consulta
- ✓ Falta de pericidad para lograr una relación personal entre médico y paciente
- ✓ Falta de interés en la salud (de padres a hijos o salud propia)
- ✓ Transición a clínica de personas adultas
- ❖ Relacionado con el tratamiento
 - ✓ Por efectos adversos o toxicidad
 - ✓ Por interacciones medicamentosas
 - ✓ Con palatividad (sabor): provoca no deglución del mismo o vómito
 - ✓ El tamaño y número de tabletas: genera imposibilidad para deglución
 - ✓ El número de dosis diarias: incrementa el riesgo de error en la ingesta o impedimento del paciente para ingesta
 - ✓ Falta de adaptación al tratamiento: en relación con los familiares, con imposibilidades de inclusión a sus actividades de la vida diaria la ingesta del tratamiento.
- ❖ Relacionado con el paciente:
 - ✓ No aceptación o negación: del diagnóstico
 - ✓ Rechazo o desconfianza al tratamiento: relacionado a las creencias religiosas o de otra índole
 - ✓ Olvidos y barreras: en la ingesta del TAR
 - ✓ Insuficiente comprensión de la enfermedad y su tratamiento: en relación a pacientes con coeficiente intelectual bajo
 - ✓ Comorbilidades psiquiátricas: relacionada a pacientes con diagnóstico con trastornos mentales.
 - ✓ Uso y abuso de drogas
 - ✓ Falta de adaptabilidad a la vida rutinaria de los padres con el niño en relación a enfermedad y todo que conlleve.
 - ✓ Problemas familiares de los padres que provoquen conflicto con los hijos (pacientes).

- **Falla virológica con resistencias:** existen dos formas de clasificar: resistencia previa al inicio del tratamiento antirretroviral y resistencia adquirida.

La resistencia transmitida a medicamentos ARV sucede cuando un individuo que no ha recibido previamente medicamentos, se infecta con una cepa resistente del virus. El término resistencia a los medicamentos previo al tratamiento se refiere cuando existe resistencia transmitida a medicamentos con cualquier mutación de resistencia presente antes de iniciar o reiniciar tratamiento de primera línea. ²³

En los últimos años ha ido en ascenso la prevalencia en la resistencia a los medicamentos previos al tratamiento alcanzando 10% o más en algunas regiones, la principal resistencia ocurre en los ITRNN. ²³

La resistencia adquirida se refiere a las mutaciones de resistencia a los medicamentos que se seleccionan en individuos que reciben previamente TAR, las mutaciones más frecuentes existen en los diferentes grupos basados en ITRAN, ITRNN, II y IP. ^{21,24,25}

Las mutaciones de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, tiene una carga genética relativamente baja, los dos mecanismos que tienen son la disminución de la tasa de unión de ITRAN en comparación con los nucleótidos naturales o aumento de la tasa de eliminación, requiriendo una sola mutación para causar resistencia, ejemplos son M184V/I, K65R, K70E y L74V. ^{21,24,25}

La primera mutación fue M184V/I la cual causa alta resistencia a lamivudina y emtricitabina.

Los ITRNN se unen a un polo hidrofóbico de la transcriptasa reversa, inhibiendo la replicación viral, al existir mutaciones provocan cambios en la conformación lo que reducirá la capacidad de unión de los ITRNN, la mutación frecuente es K103N. ^{21,24,25}

El mecanismo de los IP se unen de forma reversible al sitio activo de la proteasa, evitando la escisión de los polipéptidos virales, necesarios para la formación de nuevos viriones de VIH, las mutaciones que confieren resistencia a los IP confieren cambios en la conformación de la proteína evitando la unión al sitio activo. ^{24,25}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El fracaso terapéutico continúa siendo un desafío para la salud pública hoy en día, cuando hay presencia de falla virológica, puede resultar en la aparición de infecciones oportunistas graves y padecimientos oncológicos. Además de la posibilidad de desarrollo de resistencia al tratamiento antirretroviral lo cual conlleva a reajustar esquema antirretroviral a tratamiento de segunda o tercera línea.

Al especificar y detectar los factores y causas asociados a la falla virológica, permiten identificar y dar manejo tempranamente; los factores sociales se han categorizado como individuales, interpersonales, comunitarios y estructurales; los factores demográficos (edad, sexo y orfandad), factores clínicos y de laboratorio iniciales (cuadro clínico, carga viral inicial, conteo de CD4, exposición previa a medicamentos); las causas farmacológicas como interacciones medicamentosas y adherencia inadecuada. Así como la presencia de genotipos virales resistentes al tratamiento. Estos factores se identificarán, clasificarán y reportarán de la población pediátrica mexicana con diagnóstico de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana con tratamiento controlado por la Clínica de VIH /SIDA del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Según la evidencia mundial, el fracaso al tratamiento entre los niños que viven con VIH es significativo y más alto en los países de ingresos bajos y medianos, en América Latina la incidencia acumulada de falla virológica en el estudio realizado por César y colaboradores fue de 7.8%, correspondiendo con mayor porcentaje en Argentina y con menor porcentaje en México .

Existen estudios pediátricos publicados hasta la fecha, donde se informa que el fracaso virológico ocurre entre 25-34% de los niños y adolescentes que reciben TAR. ^{26*}

Actualmente no se cuenta con algún estudio donde explore los factores asociados a falla virológica en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana en población pediátrica mexicana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a la falla virológica en los pacientes con Infección por el virus de inmunodeficiencia humana VIH/SIDA en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2012 a Febrero del 2023?

JUSTIFICACIÓN

La infección por VIH/SIDA aún es considerada como una epidemia que hoy en día ha provocado más de 30 millones de muertes, solo el 60% de la población infectada tiene acceso al tratamiento, el 40% restante no cuenta con los medios suficientes para adquirir el tratamiento de manera gubernamental o particular.

Debido a la alta probabilidad de mutación del virus y el no lograr la supresión de la replicación, debe señalarse que la generación de cepas súper resistentes han surgido como consecuencia, se evidencia, entonces, la importancia de identificar los factores por los cuales los pacientes en tratamiento no logren llegar a un estado serológico indetectable.

En nuestro país es bien sabido que contamos con resistencias preocupantes al Efavirenz (EFV) cerca del 10% por lo que la OMS emite una alerta para considerar nuestros esquemas antirretrovirales actuales.

En la población pediátrica mexicana no se cuenta con estudios donde se identifiquen factores relacionados a la falla virológica, por lo que realizar un reporte situacional, donde reportemos los factores posibles que se asocien a que los pacientes no logren estados serológicos indetectables sostenidos, es de suma importancia para implementar medidas de intervención y prevención con el fin de evitar la generación de posibles resistencias virales e incluso transpolar los hallazgos a otras poblaciones.

En el área de resistencia del virus de inmunodeficiencia humana a antirretrovirales existen pocos estudios en México en población pediátrica, que proporcionen información valiosa respecto a frecuencia, factores relacionados y efectos de la resistencia a los ARV. Es por esta razón que consideramos prometedor el impacto de este trabajo para estudios futuros y establecer una base sólida de las características epidemiológicas en México.

Si se identifican los factores condicionantes de la falla virológica, conduciría a un menor uso de ARV de segunda línea, disminuyendo a su vez costos para el paciente, no limitaría el tratamiento y el éxito de la terapia; de forma global disminuiría el riesgo de transmisión y la toxicidad de los medicamentos. Todos estos temas requieren acción a nivel comunitario ya que al tratarse de población pediátrica esto conlleva a perpetuar resistencia a las nuevas líneas de medicamentos.

HIPÓTESIS

Los factores sociodemográficos, fenotípicos y genotípicos en los pacientes pediátricos con VIH y tratamiento antirretroviral contribuyen a la falla virológica

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Establecer los factores que se asocian a la falla virológica en la población pediátrica mexicana con diagnóstico de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana con tratamiento controlado por la Clínica de VIH /SIDA del Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Describir la frecuencia de pacientes pediátricos con VIH/SIDA con falla virológica y su tratamiento.
- ❖ Comparar la carga viral inicial, a los 6 meses, al año de tratamiento y posteriormente de forma anual durante el periodo del estudio.
- ❖ Describir las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con/sin falla virológica
- ❖ Establecer la asociación entre infecciones oportunistas con la falla virológica.
- ❖ Identificar la asociación entre factores sociales (nivel educativo, nivel socioeconómico, y asistencial) con la falla virológica.
- ❖ Reportar la frecuencia de resistencia al tratamiento a los antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA en el Instituto Nacional de Pediatría.
- ❖ Reportar las mutaciones del test del genotipo más frecuentes en la población con falla virológica en el INP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, analítico dirigido de enero del 2012 a febrero de 2023. Los datos serán obtenidos del expediente clínico de niños con diagnóstico de infección por VIH, del INP.

Al ser un estudio retrospectivo, se utilizó una muestra a conveniencia. Se incluirán el total de niños registrados con infección por VIH y en tratamiento con régimen antirretroviral.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población objetivo (clínico-demográficos):

- ✓ Pacientes pediátricos con diagnóstico de VIH/SIDA en tratamiento con antirretrovirales atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- ✓ Población elegible (espacial-temporal):
- ✓ Pacientes pediátricos con diagnóstico de VIH/SIDA en tratamiento con TAR en clínica de VIH en Instituto Nacional de Pediatría en el período del 2012 al 2023.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- ✓ Pacientes pediátricos menores de 18 años al diagnóstico
- ✓ Pacientes con diagnóstico de Infección por VIH con método confirmatorio durante el período de 2012 al 2023
- ✓ Pacientes que se encuentren con protocolo completo (estudios de laboratorio, valoraciones) y con expediente clínico completo (80%)

Criterios de Exclusión

- ✓ Pacientes con período menor de seis meses con manejo antirretroviral
- ✓ Paciente que no tengan cargas virales de seguimiento

TABLA DE VARIABLES

La variable dependiente del presente estudio es la falla virológica.

Las variables independientes incluyen características sociodemográficas de los niños y sus cuidadores (edad, sexo, religión, nivel educativo), condiciones médicas y comorbilidades, resultados de laboratorio (Cuenta celular de CD4, estado funcional, estadio clínico, infecciones oportunistas), e información

relacionada al tratamiento (Régimen de ARV, adherencia al antirretroviral, año de inicio de antirretroviral, resistencia de los regímenes).

Nombre	Definición	Tipo variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa Continua	meses
Sexo	Variable determinada acorde a los genitales externos del paciente.	Cualitativa nominal	1= femenino 2=masculino
Fecha de inicio de tratamiento	Fecha en el que ante la evidencia de infección por VIH se decide iniciar manejo antirretroviral	Cuantitativa (Intervalo)	dd/mm/aaaa
Método de Tamizaje	Método realizado de tamizaje ante sospecha clínica	Nominal	1= ELISA 2= Western blot 3= NAAT 4= carga viral
Método diagnóstico confirmatorio	Método diagnóstico para confirmar diagnóstico		1= ELISA 2= Western blot 3= NAAT 4= carga viral
Modo de transmisión	Se refiere a la vía de adquisición del Virus de Inmunodeficiencia Humana	Nominal	1= Vertical 2= horizontal 3= Hemoderivados 4= jeringas 5= horizontal y jeringas 6= Desconocido
Carga viral	Número de copias de ARN del Virus de Inmunodeficiencia Humana por milímetro de sangre. Parámetro de seguimiento (inicial, 6 meses y al año)	Cuantitativa (Intervalo)	$10^3/\mu\text{L}$
Leucocitos	Células ejecutoras de la respuesta inmunitaria. Los tipos de leucocitos incluye a los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), monocitos y linfocitos	Cuantitativa (Intervalo)	$10^3/\mu\text{L}$

Nombre	Definición	Tipo variable	Escala de medición
Linfocitos CD4+	Subtipo de Linfocito T, cooperador, ayuda a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otros inmunocitos, como macrófagos, linfocitos B y linfocitos TCD8. Blanco principal de la infección por el virus de VIH. El VIH debilita el sistema inmunitario al destruir estas células. (inicial, 6 meses y al año)	Cuantitativa (Intervalo)	Cel/ μ L
Linfocitos CD8+	Subtipo de Linfocito T, citotóxicos. Reconoce y destruye las células infectadas, principalmente por bacterias o virus (inicial, 6 meses y al año)	Cuantitativa (Intervalo)	cel/ μ L
Comorbilidades	Condición patológica, específica, sistémica e irreversible	Cualitativa nominal	1= Ninguna 2=Desnutrición 3=linfoma 4=Neurológico 5=Neumopatía 6=Cardiopatía 7=Nefrópata
Infecciones oportunistas	Aquella infección que se produce con más frecuencia o con mayor gravedad como consecuencia de una inmunodepresión severa debida a la infección por VIH	Cualitativa Nominal	1= Tuberculosis 2= Cándida 3= Neumonías 4= Citomegalovirus 5=Infección Epstein-Barr (EBV) 6=Pneumocystis jirovecii 7= Gastroenteritis virales 8=Infección vías aéreas 9=Otros enfermedades (varicela / sífilis)

Nombre	Definición	Tipo variable	Escala de medición
Tratamiento infecciones oportunistas	Tratamiento dirigido para infecciones oportunistas	Cualitativa Nominal	1= antibióticos cefalosporinas 2=antibióticos - quinolonas 3= antifúngicos (fluconazol, caspofungina, anfotericina b) 4= antibiótico carbapenemicos 5= antibióticos glucopéptidos 6= antibiótico trimetoprim /sulfametoxazol 7=antibiótico macrólico 8= Tratamiento antituberculosis 9=otros (antivirales)
Estadio	Clasificación de la unión de la categoría inmunológica (1= sin evidencia de supresión, 2= supresión moderada o 3= supresión grave) y manifestaciones clínicas (A: sintomatología leve, 2=sintomatología moderada, 3=estadio 3/enfermedades oportunistas)	Cualitativa Ordinal	1= A1 2=A2 3=A3 4=B1 5=B2 6=B3 7=C1 8=C2 9=C3
Clasificación de antirretrovirales	Clasificados dentro de los principales grupos de antirretrovirales	Cualitativa Nominal	1=inhibidor nucleósido de transcriptasa reversa 2= inhibidor NO nucleósido de transcriptasa reversa 3=inhibidor de proteasa 4= inhibidor de integrasa

Nombre	Definición	Tipo variable	Escala de medición
Tipo de antirretroviral	Catálogo de los antirretrovirales prescritos por la clínica de VIH/SIDA del INP desde el 2008	Cualitativa Nominal	Zidovudina Lamivudina Abacavir Tenofovir Emtricitabina Estavudina Didanosina Efavirenz Nevirapina Lopinavir-ritonavir Darunavir Nelfinavir Raltegravir Dolutegravir Ritonavir Tipranavir-ritonavir Saquinavir-ritonavir
Blip	Una sola carga viral (CV)-VIH por encima del nivel de detección, precedida y seguida de una CV-VIH por debajo del nivel de cuantificación	Cualitativa Dicotomica	1=si 2=no
Falla Viroológica	Implican intervenciones para mejorar la adherencia del paciente al TAR y asegurar los niveles terapéuticos del fármaco.	Cualitativa Dicotomica	1= No 2= Si

Nombre	Definición	Tipo variable	Escala de medición
Test de resistencia genotipo	Implican la secuenciación directa del genoma viral y siguen siendo el método de prueba de resistencia preferido	Cualitativa Nominal	1= Inhibidores de proteasa: (V3I, K43KT, M46I, I50V, I54V, V82A, N88S, A71V) 2= ITRAN: (M184V/I, L214F) 3= ITRNN: (K101E, K103H, G190A, K103N)
Factores sociales y educativos	Definido como el conjunto de condiciones del ambiente del sujeto.	Cualitativa Nominal	0= ninguno 1= falta de apoyo social 2= bajo nivel educativo
Factores económicos	Definido como el conjunto de condiciones económicas del sujeto.	Cualitativa Nominal	0= ninguno 1= escasos recursos 2= trabajo con salario mínimo
Factores de sistema asistencial	Definido como el conjunto de factores relacionados a la atención médica del sujeto.	Cualitativa Nominal	0= ninguno 1= falta de recursos 2= atención impersonal 3= ausencia de coordinación entre servicios 4= insuficiente capacitación al personal médico en TAR

Nombre	Definición	Tipo variable	Escala de medición
			5= falta de accesibilidad a consulta 6=falta de empatía para lograr una relación personal entre médico y paciente 7= falta de interés 8= transición a clínica de personas adultas
Factores relacionados con el tratamiento	Definido como el conjunto de factores relacionados con el tratamiento médico de la infección	Cualitativa Nominal	0= ninguno 1= efectos adversos 2= palatividad (sabor) 3= tamaño y número de tabletas 4= dosis diarias 5= falta de adaptación al tratamiento
Factores relacionados con el paciente	Definido como el conjunto de factores individuales, personales de cada paciente respecto al diagnóstico o tratamiento de la infección	Cualitativa Nominal	0= ninguno 1= no aceptación o negación 2= rechazo o desconfianza al tratamiento 3= olvidos y barreras 4= insuficiente comprensión de tratamiento 5=comorbilidades psiquiátricas 6= uso y abuso de drogas 7=falta de adaptabilidad de los padres con el niño 8=problemas con padres

Nombre	Definición	Tipo variable	Escala de medición
Desenlace	Definido como manejo conclusión del manejo	Cualitativa Nominal	1= control virológico 2= falla virológica 3=muerte 4=abandono 5=cambio de institución

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se recolectaron de los expedientes clínicos de pacientes que cumplieron con los criterios de selección previamente descritos 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 versión 21, donde se realizó el análisis de los datos. Los recursos humanos necesarios para la realización del trabajo incluyen únicamente al médico residente que propone la realización del protocolo.

La evaluación estadística se llevó a cabo de manera descriptiva mediante un análisis univariado con frecuencias para las variables cualitativas (sexo, clasificación de ARV, tipo de antiretroviral, modo de transmisión, infecciones oportunistas, comorbilidades, factores psicosociales, estudios de laboratorio, estadíos, test de resistencia genotipo, falla virológica con resistencia, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (edad, fecha de inicio de tratamiento, linfocitos CD4+, Linfocitos CD8+, carga viral, Leucocitos). Se calculó como medida de asociación la razón de momios con intervalos de confianza 95% para definir los factores de riesgo asociados a falla virológica. El valor de significancia se reportará a partir de <0.05 . Finalmente, los resultados se presentaron de manera gráfica.

ASPECTOS ÉTICOS

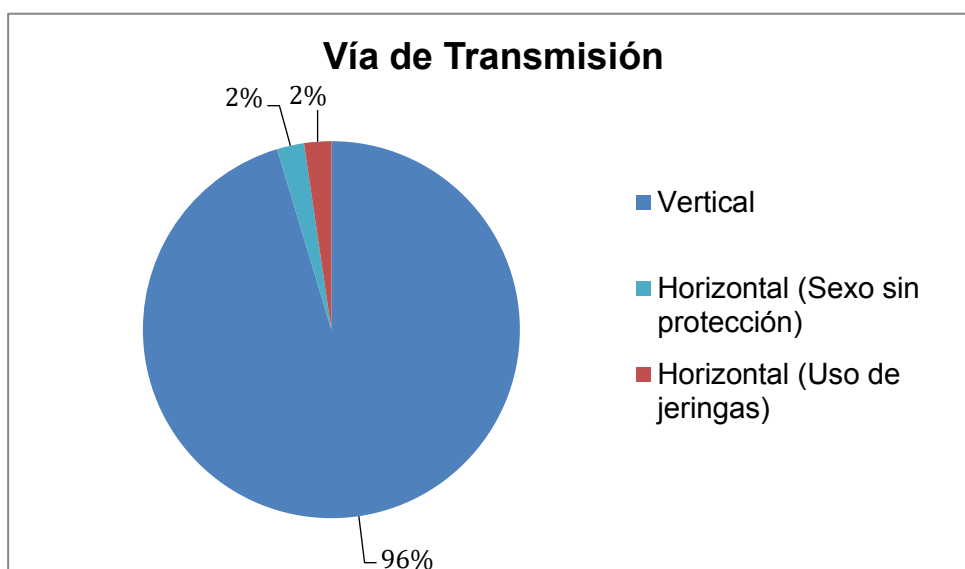
Con base en la Ley general de salud en materia de investigación en salud, este protocolo se considera de riesgo mínimo. Aunado al hecho de ser un protocolo retrospectivo no requiere de un consentimiento informado y por lo tanto no requiere revisión por el comité de ética del INP. Se asegurará la confidencialidad de datos no utilizando datos sensibles personales y divulgando los datos utilizados con una codificación.

RESULTADOS

Se revisaron expedientes de pacientes con el diagnóstico de infección por el virus de Inmunodeficiencia Humana en el período entre enero del 2012 a febrero del 2023 en la Clínica de VIH/SIDA del INP.

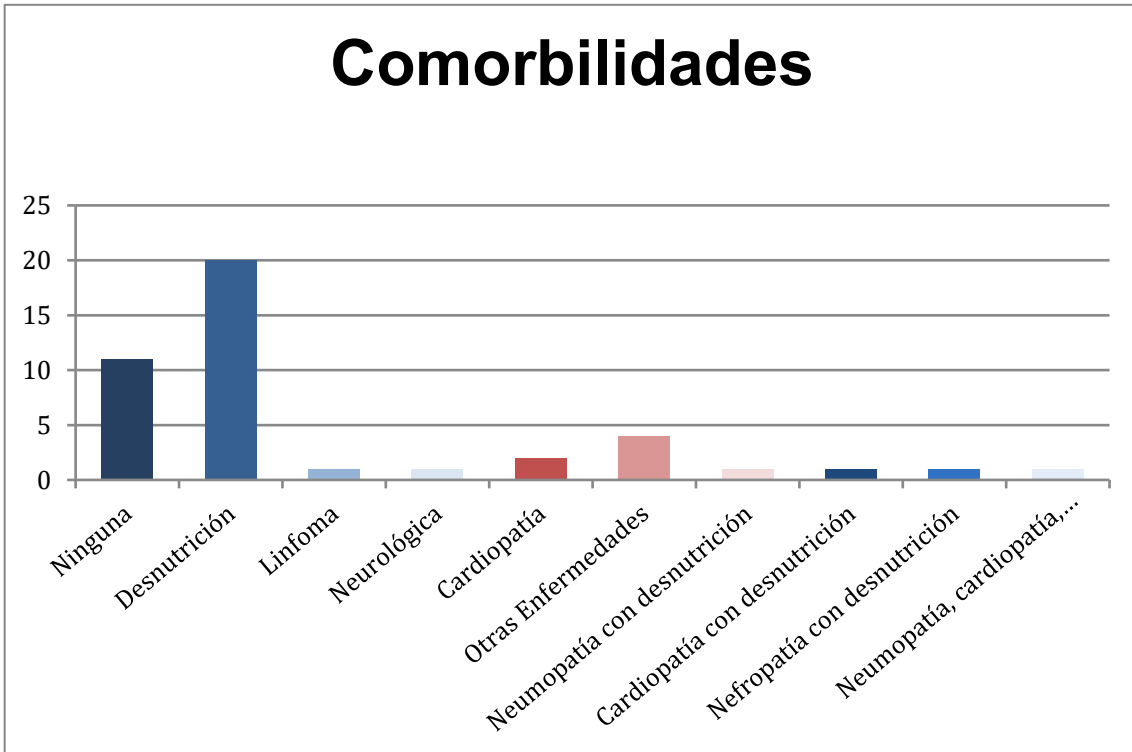
Se obtuvo una muestra de 43 pacientes de los cuales el 60.5% (N=26) fueron hombres y 39.5% (N=17) fueron mujeres. Al momento del diagnóstico la mediana de edad fue de 19 meses con un rango entre 6 meses y 60 meses.

Con respecto a la vía de transmisión del VIH el 96% ocurrió de modo vertical o perinatal correspondiendo a 41 pacientes Gráfica 1.

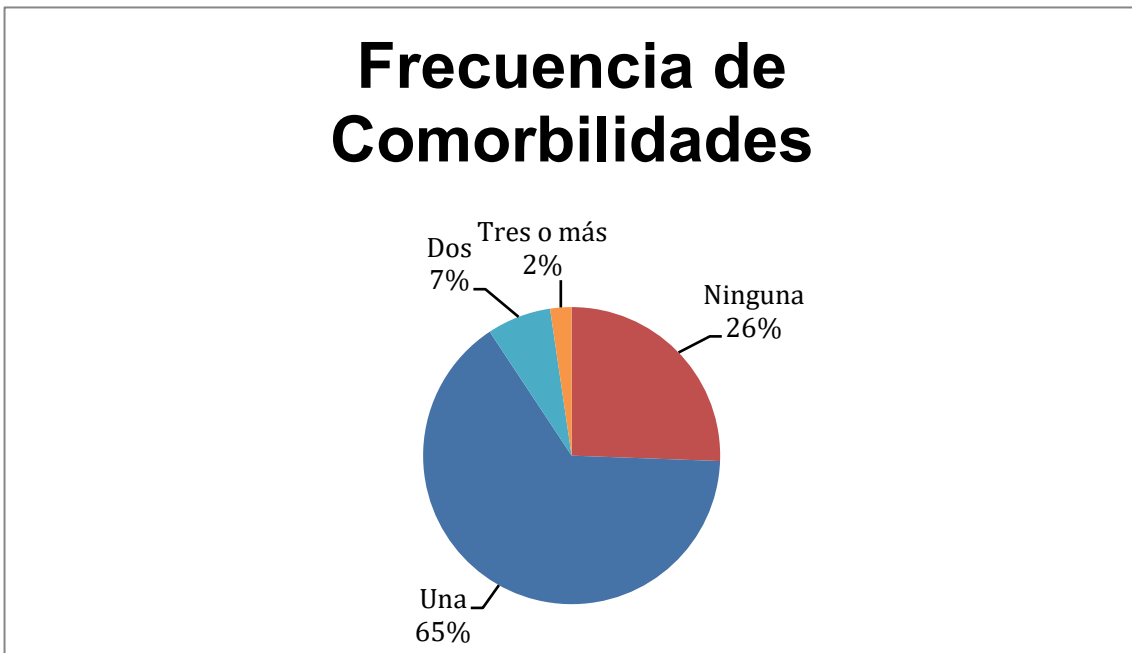


Gráfica 1. Vía de transmisión del VIH

Las comorbilidades que presentaron los pacientes a su ingreso fueron desnutrición en un 46.5%, otras enfermedades (dermatológicas) en un 9.3% y 11 pacientes a su ingreso se encontraban asintomáticos a un 25.6% **Gráfica 2.**



Gráfica 2. Comorbilidades



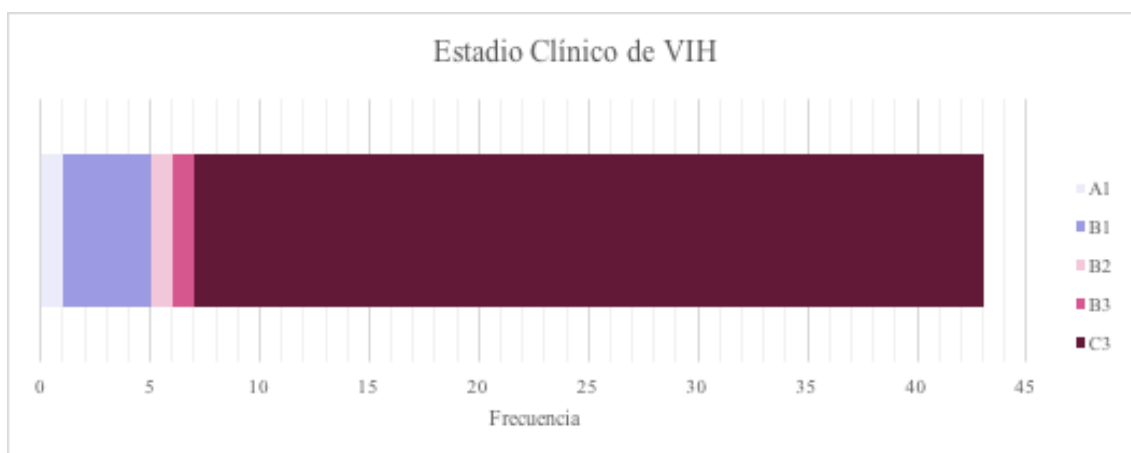
Gráfica 3. Frecuencia de comorbilidades

El 65% de los pacientes a su ingreso presentaron una comorbilidad, mientras que en un 7% presentaron dos comorbilidades a su ingreso y solo un paciente presentó tres o más comorbilidades médicas. **Gráfica 3.**

Desde su ingreso al hospital, al momento de sospechar la infección por VIH el estudio de laboratorio de tamizaje más frecuentemente realizado fue el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) correspondiendo al 86%, el segundo fue carga viral en un 14%; De acuerdo al algoritmo diagnóstico para la Infección por VIH al contar con estudios de tamizaje positivos, se realizaron laboratorios confirmatorios.

De estos mismos se realizaron en orden de frecuencia Western Blot en 27 pacientes (62.8%), carga viral realizado en nueve pacientes (20.9%), ELISA pareado realizado en seis pacientes (14%) y el test de detección de ácidos nucleicos (NAT) realizado en un paciente (2.3%).

Con base en los CDC la clasificación y estadio de infección por VIH en niños, se reporta en estadio C3 una frecuencia de 36 pacientes correspondiendo al 83.7% y en estadio B1 frecuencia de cuatro pacientes con 9.3%, resto de los pacientes se encontraban en los otros estadios. **Gráfica 4.**



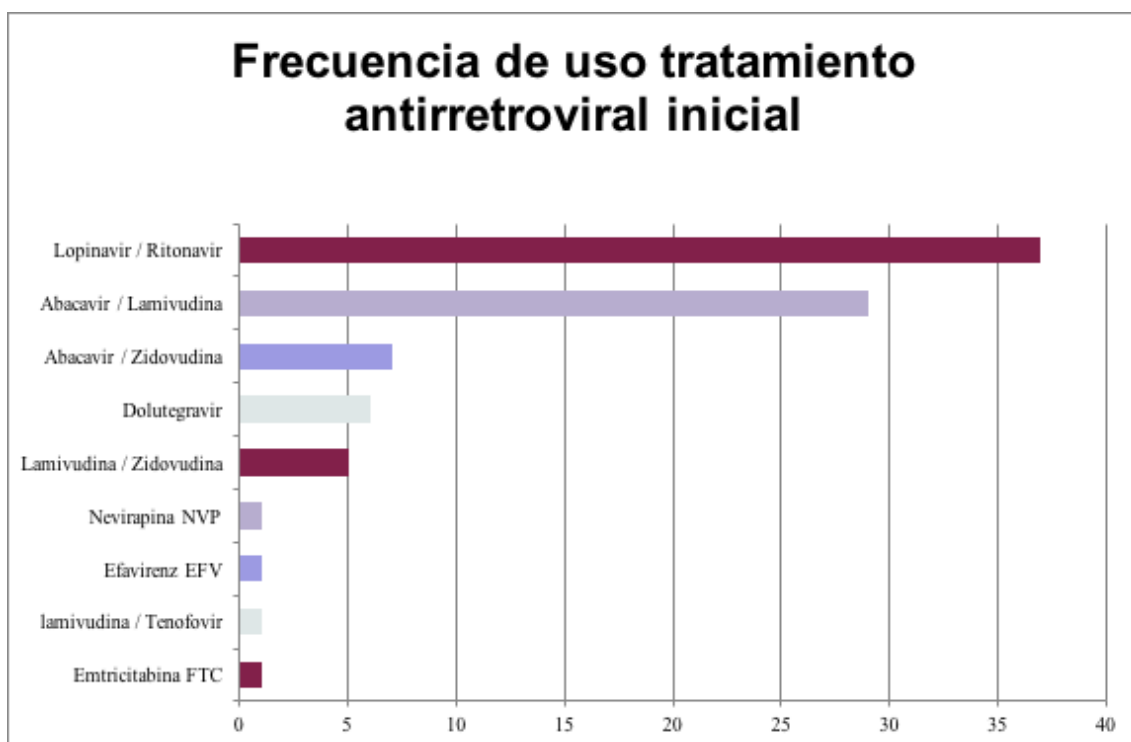
Gráfica 4. Estadio al diagnóstico de VIH

Las infecciones oportunistas se presentaron en un 81.4% al momento del diagnóstico en dos modalidades, como única infección o múltiples infecciones al mismo tiempo, la más frecuente fue neumonía adquirida en la comunidad en 23.3%, varicela y sífilis en un 9.3%, y otras infecciones en mismo porcentaje del 4.7% como tuberculosis, candidiasis oral, infección por Citomegalovirus (CMV) y gastroenteritis virales, asimismo en un 2.3% se presentó infección por *Pneumocystis jirovecii*. En el 21% correspondiendo a 9 pacientes se presentaron dos infecciones oportunistas, en siete pacientes se manifestó candidiasis oral más otra infección (neumonía adquirida en la comunidad en dos pacientes,

gastroenteritis viral en dos pacientes, infección por CMV en un paciente y otras infecciones como varicela y sífilis en dos pacientes). En el 4.6% correspondiendo dos pacientes se presentaron las asociaciones de neumonía adquirida en la comunidad y varicela e infección por EBV y gastroenteritis viral. En el 6.9% se presentaron tres infecciones al momento del diagnóstico, predominando la candidiasis, la infección por CMV y por Eptein-Barr.

Se inició profilaxis en un 32.6% (N=14), con monoterapia con antibiótico Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) en 11.6%, con doble terapia con TMP/SMX y macrólido en un 9.3% y triple terapia con antifúngico, TMP/SMX y macrólido en un 11.6%.

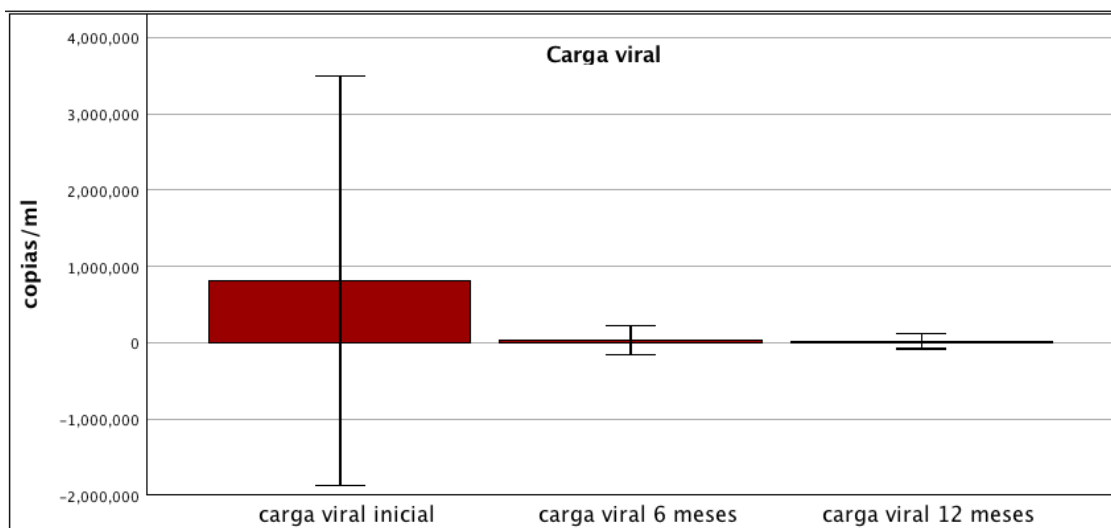
El tratamiento que se inició para las infecciones oportunistas ocurrió en un 53.5% (N=23), con monoterapia en 18.6% con antifúngicos en 9.3%, antibióticos cefalosporinas 7%, antibióticos carbapenémicos en 2.3%; con doble terapia en un 21%, con mayor frecuencia los antibióticos cefalosporinas y antibiótico TMP/SMX en 14% y antibiótico cefalosporina y antifúngico 7%; con triple terapia se inició en un 11.6%, con antibiótico TMP/SMX, antibióticos carbapenémico y antifúngicos. En un 2.3% se inició tratamiento antituberculosis.



Gráfica 5. Frecuencia de uso de TAR inicial.

La frecuencia del uso de los diferentes ARV y esquemas utilizados en la Clínica de VIH/SIDA del INP. Los ARV más indicados fueron Lopinavir-ritonavir en un 86% (N=37), seguido del esquema Abacavir-Lamivudina en un 67.4% (N=29), esquema de de Abacavir y Zidovudina en un 16.3% (N=7). **Gráfica 5.**

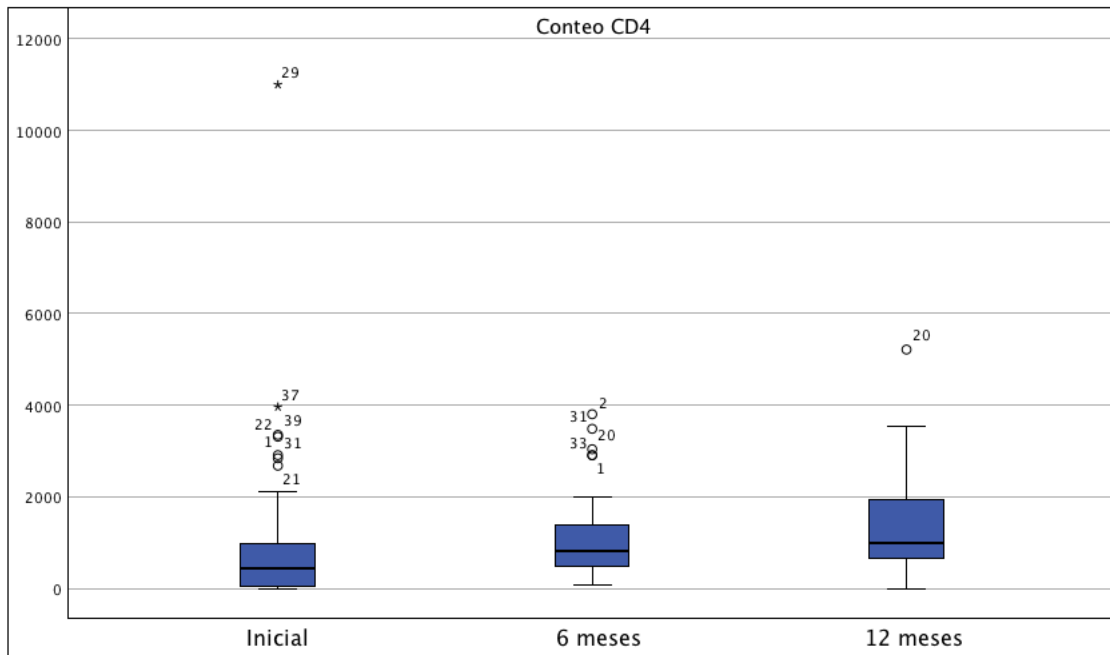
De los 43 pacientes ninguno mostró interacciones medicamentosas.



Gráfica 6. Carga viral inicial, a los 6 meses y 12 meses.

La comparación de la carga viral inicial, a los 6 meses y al año, presenta una mediana de 399,328 copias/ml, con un rango intercuartilar entre 38,000 copias/ml y 1,200,000 copias/ml. La carga a los 6 meses presenta una mediana de 188.50 copias/ml [57 copias/ml - 939.75 copias/ml]. La carga a 12 meses presenta una mediana de 50 copias/ml [40 copias/ml - 502.5 copias/ml]. **Gráfica 6.**

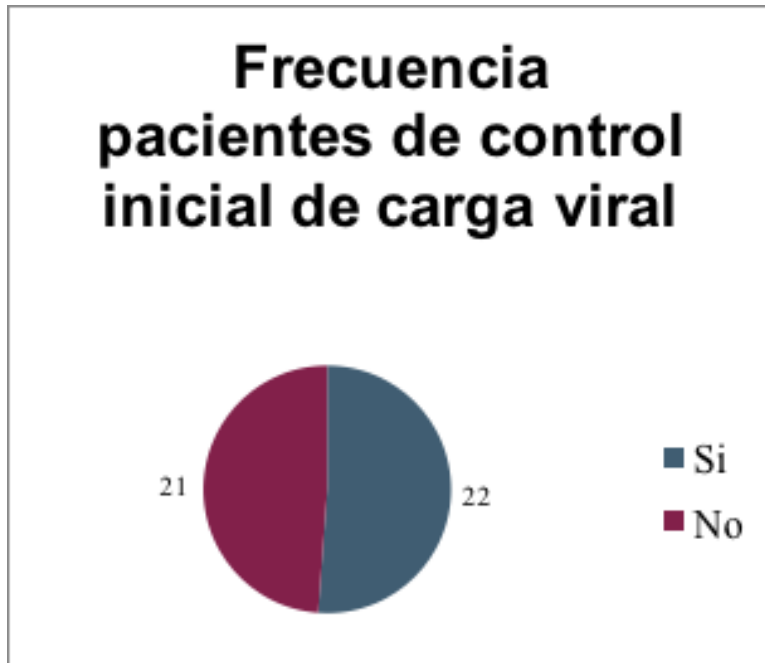
Se reportan leucocitos totales con una media de 7,917.7 cel/ μ L (D.E. \pm 4,013.9 cel/ μ L).



Gráfica 7. Conteo células CD4 iniciales, a los 6 meses y 12 meses

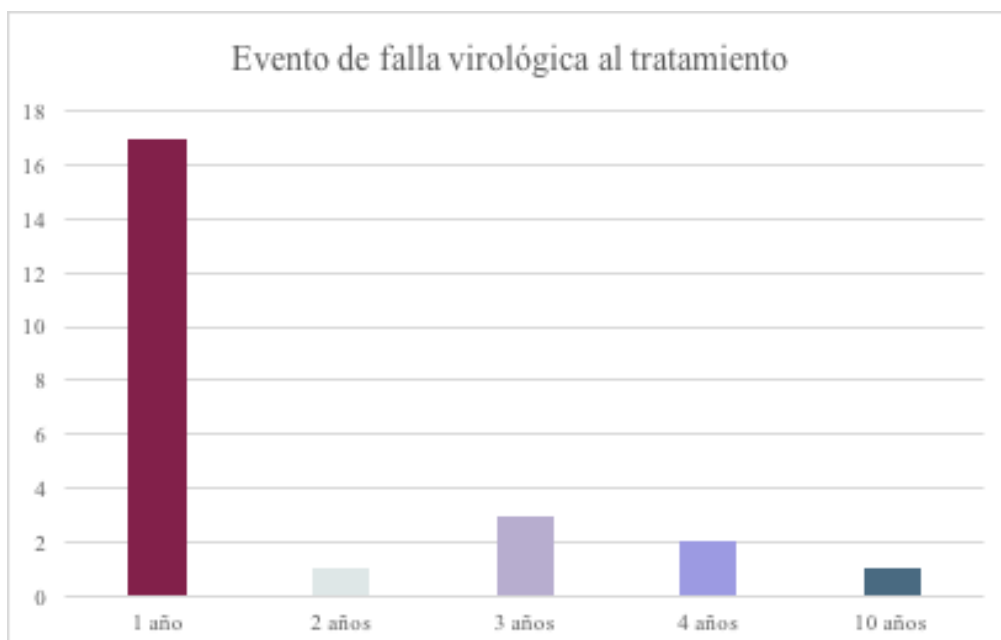
La comparación de máximos y mínimos de las células CD4 iniciales, a los 6 meses y al año, los CD4 iniciales tienen una mediana de 439 cel/μL [61.2 cel/μL - 892.5 cel/μL]. Los CD4 a los 6 meses presentaron una media de 1,122.34 cel/μL con una desviación estándar 968.6 cel/μL, a los 12 meses los CD4 presentaron una media 1,375 cel/μL ($\pm 1,135.5$ cel/μL). **Gráfica 7.**

La comparación de las células CD8 iniciales, a los 6 meses y al año, presentaron inicialmente una media de 1,490.6 cel/μL con desviación estándar 1255.6 cel/μL, a los 6 meses mediana de 1,778.5 cel/μL [968 cel/μL - 3,256 cel/μL] y a los 12 meses presentaron una mediana de 1,689 cel/μL [1,055.2 - 2,411.7]



Gráfica 8. Control inicial de carga viral

Al inicio del tratamiento el 51.2% de los pacientes presentaron supresión virológica, considerando el punto de corte del control virológico al año de tratamiento, asimismo se consideraron los pacientes que lograron el control virológico previo al año y el 48.8% se encontraban en falla virológica. **Gráfica 8**



Gráfica 9. Evento de falla virológica al tratamiento

De los 43 pacientes, se encontraron 21 pacientes, (48.8%) con supresión virológica y 17 pacientes (39.5%) presentaban falla virológica al año del

tratamiento, de acuerdo a la definición de falla virológica, en caso de no contar con cargas virales al año de tratamiento, se excluyeron cinco pacientes, dado que no han llegado al año de tratamiento, resultando solo 38 pacientes (88.4%); en el control de las cargas virales anuales, se encontraron 3 pacientes a los 3 años, se identificaron 2 pacientes con falla virológica a los 4 años, los cuales habían presentado la falla al año. **Gráfica 9.**

Las cargas virales de los eventos posteriores de falla virológica demostraron una mediana de 2,550 copias/ml [157.25 copias/ml - 94,475 copias /ml] .

Del total de los pacientes que se encontraban en falla virológica, el 28% revirtió la falla, con media de tiempo de 29 meses con una desviación estándar de 24 meses. La falla recurrente se reportó en el 18.6%.

Se reporta en 58.1% sin ningún evento de Blip, mientras que el 41.9% si presentó un evento de blip, correspondiendo el 11.6% en el primer año, el 14% en los siguientes 3 años, 4.7% a los 4 años, 2.3% a los 5 años y 9.3% después de 5 años del inicio del tratamiento.

Se identificó un total de 8 genotipos para resistencia. Se reportaron 5 pacientes con resistencia a ARV que corresponde al 11.7% de la población, encontrándose en el 4.7% (n=2) genotipos multiresistentes, presentándose los genotipos de Inhibidores de proteasa: (V3I, K43KT, M46I, I50V, I54V, V82A), ITRAN: (M184V/I, L214F), ITRNN: (K101E*, K103H, G190A). En un 7% (n=3) se muestran pacientes con genes resistentes, en un paciente presentó mutaciones para IP (A71V) e ITRNN (K103N), segundo paciente presentó un gen de resistencia IP (N88S), en el tercer paciente cuando se realizó la colección de datos, no se encontró el gen de mutación en expediente. En tres pacientes los genotipos realizados se encontraron sensibles.

Las mutaciones que se hallaron por grupo de fármacos en primer lugar fueron los Inhibidores de proteasa se encontraron en un 9.3%, mientras ambos ITRAN e ITRNN en un 7%.

De los factores relacionados a la falla virológica sin resistencia, se encuentran los sociales y educativos, reportándose la falta de apoyo social o familiar en el 41.9% y bajo nivel educativo 14%; en cuanto a los factores económicos se reporta nuestra población como de bajos recursos en el 44.2%; en lo que

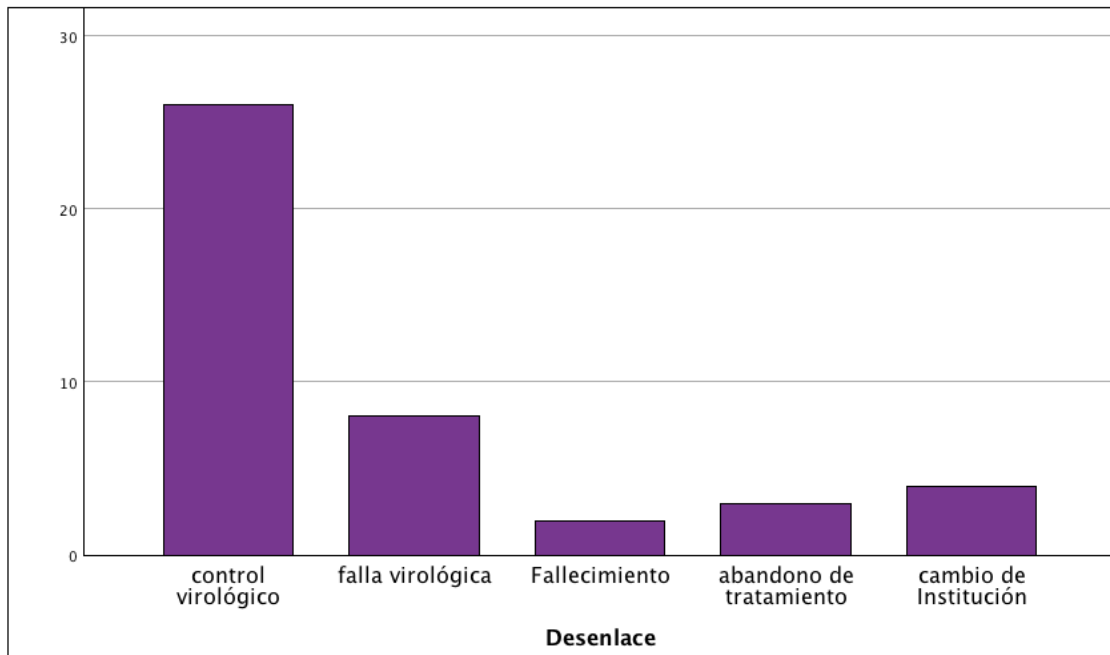
respecta al sistema asistencial se reporta falta de insumos o recursos en el 11.6% y falta de accesibilidad a consulta en el 7%; en las variables relacionados con el tratamiento se reportan palatividad 16.3%, falta de adaptación al tratamiento 16.3% y dificultad para administrar el mismo por el tamaño, número de tabletas y dosis diarias en el 14%, los elementos relacionados con la persona se reportan problemas entre los padres en el 11.6%, olvidos y barreras en el 9.3% y falta de adaptabilidad de los padres con el paciente en el 7%.

Infecciones oportunistas			
Infecciones oportunistas	Falla virológica al año de tratamiento		
	si	no	Total
Tuberculosis	1	0	1
Candidiasis oral	1	1	2
Neumonía adquirida en la comunidad NAC	1	8	9
Infección por Citomegalovirus CMV	1	0	1
Infección por Pneumocystis jirovecii	1	0	1
Gastroenteritis viral	2	0	2
Otros (varicela, sífilis)	1	3	4
Candidiasis oral y NAC	0	2	2
Candidiasis oral y gastroenteritis viral	1	1	2
Candidiasis oral e Infección por CMV	1	0	1
Candidiasis oral y otros	1	1	2
Candidiasis oral, Infección EBV y gastroenteritis viral	0	1	1
NAC y otros	1	0	1
Infección EBV y Gastroenteritis viral	1	0	1
Total	13	17	30
% Dentro de Infecciones oportunistas	43.30%	56.70%	100%

Tabla 1. Infecciones oportunistas y la relación con falla virológica

Las infecciones oportunistas en relación a la falla virológica se reporta en 43.30%, infección única (n=8), ≥ 2 infecciones (n=5), y en los pacientes con supresión virológica se reportaron oportunistas en el 56.70% siendo el diagnóstico más frecuente la neumonía adquirida en la comunidad en 8 pacientes. **Tabla 1.**

El desenlace que reportamos fue en un 60.5% (n=26) control virológico y 18.6% (n=8) falla virológica recurrente. **Gráfica 10.**



Gráfica 10. Desenlace

Se realizó un análisis bivariado para determinar las variables predictoras de falla virológica.

Los factores asociados fueron categorizados en dos áreas temáticas: 1. Sociodemográficos 2. Factores clínico – farmacológicos.

1. Sociodemográficos

Basados en los hallazgos en este estudio, la deficiencia en el sistema asistencial OR 1.077 [0.254- 4.554], RR 1.046 (0.43 - 2.5) (IC 95%; χ^2 $p < 0.010$ y Mantel-Haenszel $p < 0.0099$), bajo nivel educativo, OR 3.57 [0.872- 14.65], RR 2.12 (0.85 - 5.27 (IC 95%; χ^2 $p < 0.035$ y Mantel-Haenszel $p < 0.037$); se asociaron significativamente con mayor probabilidad y como factores de riesgo para presentar falla virológica en la población estudiada.

Los factores relacionado con el paciente y la edad no mostraron significancia estadística.

Se buscaron asociaciones de la edad del paciente con respecto al sistema asistencial, factores educativos y factores sociales sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

2. Factores clínico – farmacológicos.

La relación entre lactantes y preescolares con factores relacionados al tratamiento OR 1.059 [0.22- 4.92], RR 1.011 (0.75 - 1.34) (IC 95%; χ^2 p< 0.005 y Mantel-Haenszel p<0.005); se asociaron de manera significativa para desarrollar falla virológica.

Se buscaron asociaciones factores relacionados al tratamiento y falla virológica sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

Este estudio se realizó con el objetivo de identificar y conocer los factores sociodemográficos, fenotípicos y genotípicos más frecuentes asociados a la falla virológica, en la población pediátrica mexicana, con diagnóstico de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana con tratamiento controlado por la Clínica de VIH /SIDA del INP.

De acuerdo a la casuística mundial (ONUSIDA 2022) predominan los casos en la población adulta, siendo los pacientes pediátricos <5 % de seropositivos,

En México se reporta por el sistema de vigilancia epidemiológica, la población pediátrica infectada por VIH por transmisión vertical en el 2022 fue de 32 casos, lo cual concuerda con la estadística mundial y nuestro estudio correspondiendo a 41 casos, mientras que la transmisión sexual e inespecífica fueron 647 casos, predominando en los adolescentes, teniendo similitud con nuestro estudio.^{28,29}

El género que predomina en la epidemiología mundial y de nuestro país es el masculino, concordando con nuestro estudio en el que se describe una frecuencia del 60.5%. La mediana de edad fue de 19 meses, considerando una cohorte en Sudáfrica por Shabangu P *et al*, describe que existen predictores de supervivencia en pacientes con la infección por VIH , resultando mayor riesgo de fallecimiento en pacientes menores de 12 meses y el iniciar el tratamiento ARV tardíamente, los hallazgos de esta cohorte coinciden a los nuestros ya que ocurrieron dos fallecimientos en nuestros pacientes menores de 12 meses. En el mismo estudio de Shabangu, P *et al*, describe otro predictor de mortalidad fue la malnutrición, asemejando a nuestro estudio, siendo la comorbilidad más frecuente.³⁰

Las infecciones oportunistas en múltiples estudios demostraron ser una causa de falla virológica, en el 2022 (Wondifraw *et al*) en Etiopía, la infección oportunista más común fue la tuberculosis (33%) ⁽³⁶⁾, siendo congruente este hallazgo con investigaciones realizadas en Etiopía (29,8%) ⁽³⁷⁾ y la India (34,6%) ⁽³⁸⁾. En nuestro estudio las infecciones más comunes, considerando que se evaluaron al inicio del diagnóstico y durante el primer año de tratamiento, con mayor frecuencia fue la neumonía adquirida en la comunidad, seguido de Infección por varicela-zoster y con el mismo porcentaje de presentación candidiasis oral y tuberculosis. Correlacionando con B-Lajoie *et al*, en una revisión sistemática y meta-análisis realizada en Estados Unidos, las infecciones oportunistas más frecuentes fueron neumonía adquirida en la comunidad bacteriana, tuberculosis y candidiasis oral y esofágica. ³¹

En un estudio de cohorte realizado en Asia por Mu W *et al*, evaluaron la falla virológica en pacientes pediátricos y adolescentes, experimentaron un 18% con una mediana de tiempo transcurrido hasta la falla de 24.6 meses, con definición de falla virológica con un punto de corte $\geq 1,000$ copias/ml en 12 meses ⁽²³⁾; en Senegal en un estudio transversal expusieron el 64% de falla virológica, considerando mismo punto de corte $\geq 1,000$ copias/ml ⁽³²⁾, en otro estudio retrospectivo realizado en una clínica en Rhode Island por Rogo T *et al*, la falla virológica se mostró en un 57% con un punto de corte >400 copias/ml con tratamiento en >12 meses ⁽³³⁾; si bien en nuestro estudio el porcentaje de falla virológica fue de 39.5%, con un punto de corte >200 copias/ml, correlacionándolo con los resultados de los otros estudios, genera una variabilidad de interpretaciones, ya que los puntos de corte son diferentes así como las variables que evaluaron, con los resultados de nuestro estudio nos permite tener una aproximación de la epidemiología que tenemos en nuestro país, considerando que la clínica del INP se considera punto de referencia para manejo de los pacientes con VIH.

Se realizó una comparación de las cargas virales iniciales, a los 6 meses y al año, mostrando un descenso considerable actividad viral, logrando la supresión virológica, simultáneamente se realizó la comparación de los linfocitos CD4 y CD8 iniciales, a los 6 meses y al año, observando incremento de ambas poblaciones linfocitarias, asociándose a una adecuada respuesta inmunológica,

con estos hallazgos confirmamos la evidencia del beneficio que se obtiene al iniciar tratamiento antirretroviral eficaz de manera temprana, así como el manejo oportuno de las infecciones oportunistas, se logra una supresión virológica sostenida y una adecuada respuesta inmunológica en los pacientes con VIH a mediano plazo; se observaron resultados clínicos similares en un estudio de meta análisis y revisión sistemática, realizado en Estados Unidos ⁽³⁴⁾ donde evaluaron la respuesta virológica e inmunológica del TAR; Shabangu P *et al.*, (2017) realizó un estudio similar en África ⁽³⁰⁾, todos encontraron que los resultados clínicos son adecuados y están asociados con una mayor supervivencia de los niños infectados por el VIH.

Los factores asociados a la falla virológica encontrados en nuestro estudio, se categorizaron en dos áreas, en sociodemográficos y factores clínico – farmacológicos. En la primera categoría los factores que se asociaron a falla virológica fueron género femenino con un 52% y menores de 24 meses, en cuanto al existen estudios donde han evaluado el género (Getawa S *et al.*, 2021) en Etiopía ⁽³⁴⁾, (Cissé A *et al.*, 2019) en Senegal ⁽³²⁾ y (Gumede S *et al.*, 2023) en Sudáfrica ⁽¹³⁾, concluyeron que el género masculino tienen mayor asociación con falla virológica, los cuales no concuerdan con nuestro estudio donde el género femenino fue el mayor asociado a falla virológica, la posible razón se relaciona con las diferencias en los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos antirretrovirales en relación con ambos géneros, ya que se han observado concentraciones más altas de medicamentos ART que favorecen la eficacia virológica en mujeres que en hombres ⁽³⁴⁾.

Los resultados significativos encontrados en nuestro estudio, dentro de los factores sociales se encuentra la deficiencia del sistema asistencial, en la que consideramos principalmente la dificultad de asistencia a la consulta y la falta de insumos de ARV, se tornan una barrera ya que imposibilita el adecuado control de adherencia y manejo del TAR, lo cual se ha reportado en otros estudios como en Estados Unidos (Shubber Z *et al.*, 2016) ⁽¹⁴⁾, (Rogo T *et al.*, 2015) en Rhode Island ⁽³³⁾ (y (Cissé A *et al.*, 2019) en Senegal ⁽³²⁾ demuestran que el perder las consultas de control, tener un control irregular y acudir a hospitales no especializados, concluyen en ser un factor que induzca a falla virológica.

Analizando nuestros resultados con lo publicado en la literatura, en relación a la falla virológica asociada a bajo nivel educativo, se realizó una cohorte en Mozambique en adultos (Da Silva M *et al.*, 2015) ⁽³⁵⁾ que evaluó el bajo nivel educativo como factor para que los pacientes pierdan el seguimiento antes del inicio de la TAR, teniendo como consecuencia falla virológica, así como un aumento de resistencia a los ARV y altas tasas de mortalidad; si bien en nuestros pacientes el bajo nivel educativo se asoció con mayor probabilidad para presentar falla virológica, es relevante considerar que nuestra clínica de VIH es centro de referencia a nivel Nacional, lo que traduce que los pacientes que se atienden se encuentran en diversos estatus sociales, económicos y educativos, sin embargo cabe mencionar que la mayoría de la población usuaria es de bajos recursos.

Aunque han habido avances significativos en el desarrollo de medicamentos pediátricos contra el VIH, en la actualidad los medicamentos antirretrovirales no garantiza una cobertura eficiente para los niños infectados por el VIH debido a un número limitado de formulaciones pediátricas, problemas de palatabilidad y tamaño de las pastillas para muchos ARV, en nuestro estudio dentro de los factores clínico – farmacológicos, los niños < 5 años tuvieron mayor asociación de desarrollar falla virológica con las causas asociadas al tratamiento como toxicidad, palatibilidad, número de tabletas, número de dosis y falta de adaptación al tratamiento, lo que nos hace inferir, que por parte de los familiares y/o cuidadores el compromiso es deficiente para la administración del TAR. En otras revisiones se ha encontrado que la toxicidad, palatibilidad y la cantidad de tabletas están asociadas con una mala adherencia, (Al- Dakkak L1 *et al.*, 2013) ⁽³⁹⁾, (Nachega JB *et al.*, 2014) ⁽⁴⁰⁾ y (Shubber Z *et al.*, 2016) ⁽¹⁴⁾, en esta última revisión encontraron que la frecuencia de informar estos factores como barrera, con el tiempo ha ido en disminución, ya que la OMS y otras agencias han promovido combinaciones de dosis fijas y racionalizar las pautas de tratamiento hacia el uso del TAR asociados con una mejor perfil de seguridad.

En nuestro estudio el 11.7% (N=5) de la población estudiada presentó cepas resistentes del VIH, en al menos un fármaco, sin embargo en la literatura, se refieren con cifras mayores de cepas resistentes, 86.5% (Cissé A *et al.*, 2019) en Senegal ⁽³²⁾, 92% (Rogo T *et al.*, 2015) en Rhode Island ⁽³³⁾ y 77.8% (Makatini Z

N *et al.*, 2021) en Sudáfrica ⁽⁴¹⁾, una limitante que tenemos en nuestro estudio es que los test de genotipos, no se realizan de forma rutinaria a toda la población, a menos que presenten falla al tratamiento sostenida.

En relación a los pacientes con resistencia al TAR el 60% (N=3) se encuentra con falla virológica, aún con ajustes realizados con tratamiento de segunda línea, dado que estos pacientes también se relacionaron con factores de tipo socio-demográficos.

Las mutaciones que se encontraron por grupo de fármacos y que se asociaron a falla, en primer lugar fueron los Inhibidores de proteasa en un 9.3%, mientras ambos ITRAN e ITRNN en un 7%, en la literatura correlacionan misma frecuencia de fármacos IP asociados a falla virológica (Fleming J *et al.*, 2019) ⁽⁴²⁾ en Estados Unidos, sin embargo en otras revisiones las mutaciones más frecuentes fueron de los ITRAN la mutación M184V/I, y de los ITRNN fue K103N (Cissé A *et al.*, 2019) en Senegal ⁽³²⁾, (Rogo T *et al.*, 2015) en Rhode Island ⁽³³⁾ y (Huibers M.H W. *et al.*, 2019) en Uganda ⁽⁴³⁾.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio, se encontró que el fracaso al TAR que tiene como resultado la falla virológica ocurrió < 50%. Los principales factores encontrados asociados a la falla virológica fueron las infecciones oportunistas, género femenino, edad menores de 24 meses, la deficiencia del sistema asistencial, el bajo nivel educativo, la relación que existe entre los menores de 5 años con las barreras asociadas al tratamiento y las mutaciones de resistencia.

La dificultad de lograr un adecuado apego en la población pediátrica, se ve reflejado directamente de las decisiones de los familiares encargados, por lo que es imperativo continuar trabajando de manera multidisciplinaria en la clínica de VIH, para reforzar la comunicación con ellos y crear distintas redes de apoyo que faciliten la visualización y seguimiento del tratamiento de los pacientes.

La determinación de las barreras más frecuentes nos permite observar, que al mejorar y reforzar el apego al tratamiento, como pilar importante en el TAR, se logrará una disminución en las resistencias a los ARV y se mantendrá el régimen de primera línea, por lo que sugerimos, sería importante implementar la toma de

genotipo de forma rutinaria a todos los pacientes NAIVE, con la finalidad de detectar de manera temprana mutaciones heredadas.

La identificación a tiempo y temprana de estos factores, así como la monitorización de la falla al TAR, debería ayudar a mejorar y prevenir complicaciones.

Basados en nuestros resultados, hacemos énfasis en la prevención de infecciones oportunistas y mejorar el nivel de adherencia manejando las distintas barreras que se puedan presentar, con la finalidad de disminuir la falla virológica recurrente y un desenlace no deseado.

Una conclusión obtenida de este estudio, nos deja visualizar el efecto de las acertadas acciones que al momento se han realizado en la clínica de VIH, puesto que han ayudado a los pacientes a mantener el control virológico.

¡Los resultados obtenidos se espera generen un impacto en nuestra institución, para el seguimiento, la implementación y vigilancia de distintas intervenciones que incrementen la adherencia al TAR, ya que son la clave para cumplir las metas 90-90-90 de la ONUSIDA.

BIBLIOGRAFÍA

1. 90–90–90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. UNAIDS. Disponible en: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90-90-90>.
2. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO). Summary of the global HIV epidemic.2022. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho>
3. Gelaw B, Dessalegn L, Alem E, Tekalign T, Lankirew T, Eshetu K y cols. Prevalence and associated factors of treatment failure among children on ART in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 17(4): e0261611
4. Tweya, H., Feldacker, C., Kiruthu-Kamamia, C., Billion, L., Gumulira, J., Nhlema, A. Virologic failure and switch to second-line antiretroviral therapy in children with HIV in Lilongwe, Malawi: an observational cohort study. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2020; 114(1): 31–37.
5. Owusu M, Mensah E, Enimil A, Mutocheluh M. Prevalence and risk factors of virological failure among children on antiretroviral therapy. *BMJ Global Health* 2017;2
6. Muri, L., Gamell, A., Ntamatungiro, A. J., Glass, T. R., Luwanda, L. B., Battegay y cols. Development of HIV drug resistance and therapeutic failure in children and adolescents in rural Tanzania: an emerging public health concern. *AIDS*. 2017;31(1):61-70.
7. Costenaro, P., Penazzato, M., Lundin, R., Rossi, G., Massavon, W., Patel, D., y cols. Predictors of Treatment Failure in HIV-Positive Children Receiving Combination Antiretroviral Therapy: Cohort Data From Mozambique and Uganda. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4(1):39-48.
8. Mwau, M., Syeunda, C. A., Adhiambo, M., Bwana, P., Kithinji, L., Mwendu, J., y cols. Scale-up of Kenya's national HIV viral load program: Findings and lessons learned. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190659.
9. Kukoyi, O., Renner, L., Powell, J., Barry, O., Prin, M., Kusah, J., y cols. Viral load monitoring and antiretroviral treatment outcomes in a pediatric HIV cohort in Ghana. *BMC Infect Dis.* 2016;16:58.

10. Ceballos S, Carbajal G, Arellanos Y y cols. Sistema de vigilancia epidemiológica de VIH informe histórico de VIH 3er trimestre 2022. Secretaría de Salud. 2022. Disponible en: <https://www.gob.mx>.
11. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.. Disponible en: <https://www.unaids.org>
12. Guía de Manejo Antiretroviral de las personas con VIH. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y Sida (Censida). 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/censida>.
13. Gumede, S. B., Wensing, A. M. J., Lalla-Edward, S. T., de Wit, J. B. F., Francois Venter, W. D., Tempelman, H. Predictors of Treatment Adherence and Virological Failure Among People Living with HIV Receiving Antiretroviral Therapy in a South African Rural Community: A Sub-study of the ITREMA Randomised Clinical Trial. *AIDS Behav.* 2023;27(12):3863-3885.
14. Shubber, Z., Mills, E. J., Nachega, J. B., Vreeman, R., Freitas, M., Bock, P., y cols. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2016;13(11):e1002183.
15. Lima VD, Bangsberg DR, Harrigan PR, Deeks SG, Yip B, Hogg RS, y cols. Risk of viral failure declines with duration of suppression on highly active antiretroviral therapy irrespective of adherence level. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(4):460-465.
16. Lailulo Y, Kitenge M, Jaffer S, Aluko O, Nyasulu PS. Factors associated with antiretroviral treatment failure among people living with HIV on antiretroviral therapy in resource-poor settings: a systematic review and metaanalysis. *Syst Rev* 2020; **9** (292): 1-17.
17. Boender, T. S., Hoenderboom, B. M., Sigaloff, K. C., Hamers, R. L., Wellington, M., Shamu, T. y cols. Pretreatment HIV drug resistance increases regimen switches in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2015;61(11):1749-1758.
18. Adetokunboh, O., Atibioko, O., Balogun, T., & Oluwasanu, M. y cols. Antiretroviral Treatment and Resistance Patterns in HIV-Infected Children. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(10):502.
19. Hermans, L. E., Carmona, S., Nijhuis, M., Tempelman, H. A., Richman, D. D., Moorhouse, y cols. Virological suppression and clinical

- management in response to viremia in South African HIV treatment program: A multicenter cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(2):e1003037.
20. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv>
 21. Camacho R VJ, Geretti AM, Van Laethem K, Paredes R, Vandamme AM. *Algorithm for the use of genotypic HIV-1 resistance data (version Rega v10.0.0)*. 2017. Disponible en: <https://rega.kuleuven.be>
 22. Human Services. 2023. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov>.
 23. Mu, W., Bartlett, A. W., Bunupuradah, T., Chokephaibulkit, K., Kumarasamy, N., Ly, P. S., Hansudewechakul, R., y cols. Early and Late Virologic Failure After Virologic Suppression in HIV-Infected Asian Children and Adolescents. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;80(3):308-315.
 24. McCluskey S, Siedner M, Marconi V. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 2019; 33(3): 707–742.
 25. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. United States Department of Health and Human Services. Disponible en <http://www.aidsinfo.nih.gov>
 26. Günthard, H. F., Calvez, V., Paredes, R., Pillay, D., Shafer, R. W., Wensing, A. M. y cols. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Clin Infect Dis.* 2019;68(2):177-187.
 27. Agudelo-Rojas L. M, Coral-Orbes M. V, Galindo-Orrego X, Mueses-Marín H. F, , Galindo-Quintero J. *Resistance to antiretroviral therapy (ART) in patients with HIV/AIDS after therapeutic failure*. *Acta Médica Colombiana* [Internet]. 2019;44(4): 1-8
 28. ONUSIDA. México 2022. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/mexico>
 29. SISTEMA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE VIH INFORME HISTÓRICO DÍA MUNDIAL VIH 2022 Disponible:

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/779320/InformeHistorico_VIH_DVEET_DIAMUNDIALVIH2022.pdf

30. Patrick Shabangu, Andy Beke, Samuel Manda & Nobuhle Mthethwa (2017) Predictors of survival among HIV-positive children on ART in Swaziland, *African Journal of AIDS Research*, 16:4, 335-343.
31. B-Lajoie M, Drouin O, Bartlett G, Nguyen Q, Low A, Gavriilidis G et al. Incidence and Prevalence of Opportunistic and Other Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Children in Low- and Middle-income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *CID*. 2016;62(12):1586–94
32. Cissé, A., Laborde-Balen, G., Kébé-Fall, K. et al. High level of treatment failure and drug resistance to first-line antiretroviral therapies among HIV-infected children receiving decentralized care in Senegal. *BMC Pediatr*. 2019; 19 (47):1-8.
33. Rogo T, DeLong AK, Chan P, Kantor R. Antiretroviral treatment failure, drug resistance, and subtype diversity in the only pediatric HIV clinic in Rhode Island. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1426-1435.
34. Getawa S, Fentahun A, Adane T, Melku M. Antiretroviral Treatment Failure and Associated Factors Among HIV-Infected Children on Antiretroviral Therapy: A Retrospective Study. *HIV AIDS (Auckl)*. 2021;13:229-237.
35. Da Silva, M., Blevins, M., Wester, C., Manjolo, J., José, E., Gonzalez, L., et al. Patient loss to follow-up before antiretroviral therapy initiation in rural Mozambique. *AIDS and behavior*. 2015; 19(4): 666–678.
36. Wondifraw EB, Tebeje NB, Akanaw W, et al. Predictors of first-line antiretroviral treatment failure among children on antiretroviral therapy at the University of Gondar comprehensive specialised hospital, Northwest, Ethiopia: a 14-year long-term follow-up study. *BMJ Open* 2022;12:e064354.
37. Melkamu MW, Gebeyehu MT, Afenigus AD, et al. Incidence of common opportunistic infections among HIV-infected children on art at Debre Markos referral Hospital, Northwest Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2020;20:1–12
38. Borle M, Sunkoj Y. Opportunistic infection among HIV infected children and their CD4 cell correlates. *IOSR J Dent Med Sci* 2016;15:584.

39. I-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care*. 2013; 25(4):400–14.
40. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, Gallant JE, Mugavero MJ, Mills EJ, Giordano TP. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(9):1297–307.
41. Makatini ZN, Blackard JT, Mda S, Miles P, Towobola O. High virological failure rates in HIV-1 perinatally infected children in South Africa: A retrospective cohort study. *S Afr Med J* 2021;111(3):255-259 <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2021.v111i3.15221>
42. Fleming J, Mathews WC, Rutstein RM, Aberg J, Somboonwit C, Cheever LW, Berry SA, Gebo KA, Moore RD. Low Level Viremia and Virologic Failure in Persons with HIV Infection Treated with Antiretroviral Therapy. *AIDS*. 2019 November 01; 33(13): 2005–2012. doi:10.1097/QAD.0000000000002306.
43. Huibers MH, Kityo C, Boerma RS, Kaudha E, Sigaloff KCE, Balinda SN, Bertagnolio S, Nakanjako R, Mugenyi P, Calis JCJ, Boele van Hensbroek M, Rinke de Wit TF. Long-term virological outcomes, failure and acquired resistance in a large cohort of Ugandan children. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 3035–3043 doi:10.1093/jac/dkz266

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Sept- oct 22	Nov 22	Dic 22	Ene 23	Feb- Ago 23	Sep.- Nov 23	Dic 23	Ene- Feb 24
Búsqueda bibliográfica								
Antecedentes Planteamiento del problema								
Justificación Objetivos								
Material y métodos								
Plan de análisis								
Recolección de la información								
Procesamiento de la información								
Análisis de la información								
Redacción								
Presentación de tesis								