



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



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

## **TÍTULO DE TESIS**

**Frecuencia de los efectos adversos con el uso de  
inhibidores de integrasa como parte del esquema de  
TARA en los pacientes con VIH/VIH NAIVE y  
experimentados tratados en el Instituto Nacional de  
Pediatría del 01 de enero de 2016 al 31 de marzo de 2022.**

## **TESIS**

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

**PRESENTA:**

**DRA. ANDREA VARGAS GARCÍA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. JAVIER ORDOÑEZ ORTEGA**

**TUTOR METODOLOGICO**

**M. en C. LUISA DÍAZ GARCÍA**

**Ciudad de México, 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

FRECUENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS CON EL USO DE INHIBIDORES DE INTEGRASA COMO PARTE DEL ESQUEMA DE TARA EN LOS PACIENTES CON VIH/VIH NAIVE Y EXPERIMENTADOS TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 01 DE ENERO DE 2016 AL 31 DE MARZO DE 2022.



---

DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



---

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



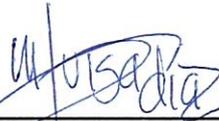
---

DRA. LEONOR PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL  
PROFESORA TITULAR



---

DR. JAVIER ORDÓÑEZ ORTEGA  
TUTOR DE TESIS



---

MC LUISA DÍAZ GARCÍA  
ASESORA METODOLÓGICA

**Componentes de la tesis.****Descripción**

	<p>Frecuencia de los efectos adversos con el uso de inhibidores de integrasa como parte del esquema TAR en los pacientes con VIH/SIDA NAIVE y experimentados, tratados en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2016 al 31 de marzo de 2022.</p>
<b>Autor y Tutor</b>	Autor: Dra. Andrea Vargas García Tutor: Dr. Javier Ordoñez Ortega
<b>Introducción</b>	<p>Con el advenimiento de nuevos medicamentos como parte de la terapia antirretroviral altamente efectiva se busca marcar un cambio de alto impacto en el tratamiento de los pacientes, donde en el caso de los pacientes pediátricos los inhibidores de proteasa que son parte esencial en el tratamiento presentan múltiples efectos adversos, sobre todo metabólicos, por lo que se pretende que a corto o mediano plazo sean sustituidos por inhibidores de integrasa, siendo en la actualidad el tratamiento de elección en adultos debido a su eficacia virológica y perfil de toxicidad.</p>
<b>Justificación</b>	<p>Actualmente en México, CENSIDA/Secretaría de Salud recomienda en la guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH el uso de Raltegravir (RAL) junto con el backbone desde el nacimiento o en mayores de 2 kg de peso, así mismo recomienda Dolutegravir (DTG) junto con backbone como el esquema preferido en mayores de 20 kg de peso. Ya se cuenta con algunos de estos fármacos de manera comercial y como parte del repertorio de fármacos en CENSIDA.</p> <p>La información de estos antirretrovirales en pediatría es limitada y las recomendaciones se basan principalmente en estudios en adultos, y principalmente en África.</p>
<b>Planteamiento del problema</b>	<p>En México no contamos con ningún ensayo clínico acerca de los efectos adversos de estos antirretrovirales en pacientes pediátricos, ya que es un tratamiento aprobado y recomendado por guías internacionales, Además de ser parte de las nuevas directrices gubernamentales y CENSIDA consideramos que estudiar a la población pediátrica que ya toman estos antirretrovirales como parte de su tratamiento es muy importante para conocer cuáles son sus principales efectos adversos.</p>
<b>Objetivo general</b>	<p>Conocer cuál es la frecuencia de efectos adversos secundarios al uso de inhibidores de la integrasa en pacientes con diagnóstico de VIH/sida que inician tratamiento antirretroviral, y en los pacientes experimentados que requieren cambio de tercer componente de su TARA</p>
<b>Resultados</b>	<p>Se realizó revisión de expedientes de pacientes con el diagnóstico de infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana que reciben terapia antirretroviral con inhibidores de integrasa en el periodo entre 2016 a 2022 en la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría.</p> <p>Se obtuvo una muestra de 44 pacientes, 19 pacientes fueron excluidos, por lo que se incluyeron 25 pacientes en el análisis final, de los cuales el 52% son mujeres (n=13).</p> <p>Previo al inicio de INSTI el 100% de los pacientes incluidos en este estudio tenía tratamiento antirretroviral, al 100% de los pacientes se le realizó cambio del esquema de TARA, iniciando un INSTI.</p> <p>El motivo de cambio de TARA e inicio de INSTI se buscó simplificar el tratamiento en el 60% (n=15), el 40% (n=10) se realizó cambio por falla virológica, de los cuales se encontró como causa de la falla el mal apego a tratamiento en el 16% (n= 4), se realizó genotipificación al 24% (n=6), y se encontraron genes de resistencia en el 16% (n=4) y finalmente no se encontró causa aparente de la falla virológica en 8% (n=2).</p> <p>De los 25 pacientes incluidos en este estudio el 84% (n=21) presentó efectos adversos posterior al inicio de INSTI, 5 pacientes (20%) presentaron dos efectos adversos (aumento de peso e hipertrigliceridemia), el resto de los pacientes ( 64%, n=16) solo presentaron un efecto adverso, los cuales se describen a continuación; 36% (n=9) incremento de peso, 20% (n=5) hipertrigliceridemia y 8% (n=2) alteraciones psiquiátricas (un paciente con trastorno de ansiedad generalizada y el otro depresión moderada)</p>

Se clasificaron los efectos adversos de acuerdo al grado de gravedad, con base en la Division of AIDS (DAIDS), en su tabla para grado de severidad de efectos adversos en adultos y pediátricos ( Table for Grading Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, versión 2.1 del 2017), reportamos los 21 efectos adversos grado 1 (evento leve)

Dolutegravir fue indicado en 20 pacientes, de los cuales, el 15% no presentaron efectos adversos asociados. Se reportan 8 casos ( 40%) de aumento de peso, 5 casos (25%) presentaron aumento de peso e hipertrigliceridemia, 3 pacientes ( 15%) hipertrigliceridemia y 1 paciente (5%) trastorno de ansiedad generalizada, siendo todos grado 1 de la clasificación de la DAIDS.

Bictegravir en segundo lugar de prescripción, con 3 pacientes en tratamiento, de los cuales el 33.3% no presentó efectos adversos. Se reporta 1 paciente (33.3%) con aumento de peso y 1 paciente (33.3%) con depresión moderada.

Se indicó Raltegravir a 2 pacientes, en el 100% se presentaron efectos adversos, Se reportan 2 casos de hipertrigliceridemia siendo grado 1 de la clasificación de la DAIDS.

## **Conclusiones**

La exposición de los pacientes pediátricos al tratamiento antirretroviral los condiciona a riesgo de por vida de los potenciales efectos adversos, sin embargo, los beneficios del inicio de la terapia ARV temprana superan estos riesgos. Ya que los INSTI se han convertido en el tratamiento de primera línea en todos los grupos de edad, el personal médico especializado en el seguimiento y control de estos pacientes debe conocer cuales son los EA asociados al uso de TARAA, realizar búsqueda intencionada en cada consulta de seguimiento, dar un manejo adecuado y multidisciplinario.

El aumento de la tasa de cambio en la puntuación z del IMC por edad puede ser multifactorial, incluido el uso de INSTI. Si bien este aumento de peso puede ser beneficioso, puede haber un punto de inflexión en el exceso de peso, que se asocie con resultados negativos para la salud, se ha documentado bien en grandes estudios de población que incluso ligeros aumentos de IMC en la infancia pueden estar asociados con enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la edad adulta. Hasta el momento, no contamos con literatura mexicana acerca de las características poblacionales enfocadas a la incidencia de efectos adversos en pacientes en manejo con INSTI, por lo que los resultados de esta tesis son de suma relevancia para el conocimiento del personal de salud encargado del manejo integral de pacientes pediátricos con infección por VIH en México, además de presentar información epidemiológica relevante tanto para latinoamérica como internacional.

Nuestro estudio tiene limitaciones, debido al pequeño número de participantes. No pudimos ajustarnos a la madurez sexual, el tipo de aumento de peso (grasa frente a masa magra) y la distribución regional de grasa diferente (truncal vs periférica), ya que estas medidas no se recogieron. Nuestro estudio mostró tendencias similares en cuanto al incremento de peso e IMC a lo reportado en la literatura, lo que sugiere que nuestros hallazgos pueden ser consistentes con los cambios antropométricos esperados en los pacientes que reciben INSTI.

Faltan datos sobre los ensayos aleatorizados en pacientes con VIH en tratamiento con INSTI en entornos de recursos limitados.

Este estudio sirve de base, para realizar evaluaciones subsecuentes a los pacientes pediátricos que se encuentran en tratamiento con INSTI en el INP, además de poder realizar un estudio prospectivo a los pacientes de menor edad que inician tratamiento con este tipo de ARV.

## Índice

MARCO TEÓRICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
JUSTIFICACIÓN.....	31
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	32
OBJETIVO GENERAL.....	32
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
MATERIAL Y MÉTODO.....	33
PLAN DE ANÁLISIS.....	34
ASPECTOS ÉTICOS.....	34
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN.....	50
CONCLUSIONES.....	55
REFERENCIAS.....	57
ANEXOS.....	62
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	62
GLOSARIO.....	74

## **Marco Teórico.**

### **VIH/SIDA.**

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) constituye una de las epidemias más importantes de nuestro siglo. El VIH es un retrovirus que se transmite de manera vertical hasta en el 90% de los casos en la edad pediátrica, siendo transplacentaria en el 5-10%, trabajo de parto 10-20%, lactancia en el 5-20%.

Los niños y adolescentes son poblaciones especialmente vulnerables, la identificación y el cuidado de los jóvenes que viven con el VIH presenta desafíos únicos. Existen dos poblaciones distintas de jóvenes que viven con VIH. Aquellos que adquieren el VIH a través de la transmisión perinatal y requieren atención desde el nacimiento, y aquellos que lo adquieren a través de conductas de riesgo, como encuentros sexuales sin protección o uso de drogas inyectables. Ambas poblaciones requieren enfoques personalizados para que su atención sea exitosa. La cascada de atención para las personas que viven con el VIH comienza con el diagnóstico, el asesoramiento, la vinculación con la atención y el inicio de la terapia antirretroviral (TARA).<sup>(9)</sup>

El VIH afecta principalmente a los linfocitos T CD4 +. Después de un evento de transmisión, el VIH se adhiere a los tejidos de las mucosas y en unos días se disemina a los órganos linfoides. Aproximadamente en el día 10, el virus se vuelve detectable en la sangre y continúa propagándose exponencialmente durante las próximas semanas, alcanzando un punto máximo alrededor del día 30, cuando los niveles de anticuerpos del VIH se vuelven detectables. El sistema inmune logra cierto grado de control y se establece un punto de referencia en el que el nivel de replicación del VIH permanece relativamente estable, alrededor de 10 años.

El VIH provoca la pérdida progresiva de Linfocitos TCD4+ y una serie de alteraciones inmunológicas, después de varios años, surge una inmunodeficiencia profunda y los individuos desarrollan complicaciones infecciosas y oncológicas.<sup>(1)</sup>

### **EPIDEMIOLOGÍA.**

La pandemia de infección por el VIH se ha generalizado en la población adulta de muchas regiones del África subsahariana, y gran parte de la movilidad recae sobre las mujeres. El programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) informa periódicamente sobre la carga estimada de infección por VIH en cada país.

La infección por el VIH es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En 2020 37.6 millones (30.2 millones a 45.0 millones) de personas viven con VIH en todo el mundo, de los cuales 35.9 millones son adultos y 1.7 millones son menores de 14 años.

1.5 millones de personas contrajeron la infección por VIH en 2020. Y 690.000 fallecieron a causas relacionadas con el SIDA, 27.4 millones de personas tienen acceso a la terapia antirretroviral. 1.7 millones son niños menores de 14 años. 53% de los niños tuvieron acceso a tratamiento.<sup>(5)</sup>

El continente africano es el más afectado, en 2020 se reportaron 25.3 millones de personas que viven con VIH.

## **EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL.**

Desde 1983 hasta 2022 se han notificado 347 794 casos de infección por VIH en México, de los cuales se han reportado 112 183 defunciones. Con respecto a la distribución de casos por edad desde 1983 al 2022 se han reportado 1,359 (0.4%) casos en menores de un año, 2,248 (0.6%) casos entre 1 a 4 años, 1,135 (0.3%) casos entre 5 a 9 años, 746 (0.2%) casos entre 10 a 14 años y 11,158 (3.2%) casos entre 15 a 19 años.<sup>(6)</sup>

En cuanto a los pacientes adultos la distribución de casos por edad reportados desde 1938 al 2022 es la siguiente 48,957 (14.1%) de 20 a 24 años, 70,363 (20.2%) de 25 a 29 años, 64 767 (18.6%) de 30 a 34 años, 49,729 (14.3%) de 35 a 39 años, 35,910 (10.3%) de 40 a 44 años, 24,439 (7%) de 45 a 49 años, 15,760 (4.5%) de 50 a 54 años, 9,662 (2.8%) de 55 a 59 años, 5,413 (1.6%) de 60 a 64 años, 4,926 (1.4%) en mayores de 65 años y 1,222 (0.4%) se ignora la edad.(Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de los Casos Notificados de VIH según Grupo de Edad y Sexo; México, 1983-2022*						
Grupo de edad	Hombre		Mujeres		Total	
	casos	%	casos	%	casos	%
<1	697	51.3	662	48.7	1 359	0.4
1-4	1,167	51.9	1 081	48.1	2 248	0.6
5-9	586	51.6	549	48.4	1 135	0.3
10-14	402	53.9	344	46.1	746	0.2
15-19	7 942	71.2	3 216	28.8	11 158	3.2
20-24	39 965	81.6	8 992	18.4	48 957	14.1
25-29	59 331	84.3	11 032	15.7	70 363	20.2
30-34	54 211	83.7	10 556	16.3	64 767	18.6
35-39	41 105	82.7	8 624	17.3	49 729	14.3
40-44	29 336	81.7	6 574	18.3	35 910	10.3
45-49	19 709	80.6	4 730	19.4	24 439	7.0
50-54	12 586	79.9	3 174	20.1	15 760	4.5
55-59	7 665	79.3	1 997	20.7	9 662	2.8
60-64	4351	80.4	1 062	19.6	5 413	1.6
65 y +	4 105	83.3	821	16.7	4 926	1.4
ignorado	1 046	85.6	176	14.4	1 222	0.4
Total	284 204	81.7	63 590	18.3	347 794	100.0

\*Información al 14 de noviembre, 2022, de acuerdo a lo establecido en el Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de VIH, actualización marzo 2020. Fuente: SSA/SUIVE/DGE/DVEET/Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de VIH

En 2022 se notificaron 14,093 casos nuevos de VIH, de los cuales 679 corresponden a menores de 19 años de edad y 13,414 a mayores de 19 años de edad.

Desde 1983 hasta 2022 se han notificado 16, 646 casos de infección por VIH en menores de 19 años de edad, por grupo de edad se distribuyen de la siguiente manera 1,359 en menores de un año, 2,248 de 1 a 4 años, 1,135 de 5 a 9 años, 746 de 10 a 14 años y 11,158 de 15 a 19 años. En el 2022 se notificaron 679 casos de infección por VIH en menores de 19 años. Las principales vías de transmisión notificadas por grupo de edad son las siguientes, en menores de un año vertical en 17 pacientes y desconocida en 1 paciente, de 1 a 4 años 11 por vía vertical, 4 no especificada y 2 por vía sexual, de 5 a 9 años 4 por vía sexual, 4 por vía vertical y 2 no especificado, de 10 a 14 años 13 por vía sexual y 2 no especificado, de 15 a 19 años 618 por vía sexual y 1 no especificado. (Tabla 2)

Grupo de edad	Categoría de transmisión					Total
	Sexual	Sanguínea	UDI***	Vertical	No especificado	
< de 1	0	0	0	17	1	18
1-4	2	0	0	11	4	17
4-9	4	0	0	4	2	10
10-14	13	0	0	0	2	15
15-19	618	0	0	0	1	619
Total	637	0	0	32	10	679

\*\*Información al 14 de noviembre de 2022, de acuerdo a lo establecido en el Manual de Procedimientos Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica de VIH, actualización Marzo 2020  
Fuente: SSA/SUIVE/DGE/DVEET/Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de VIH  
\*\*\*UDI: Uso de drogas intravenosas

Desde 1983 a 2022 los cinco estados de la República Mexicana que han notificado mayor número de casos de VIH es la Ciudad de México (47,125 casos), Estado de México ( 35,179 casos), Veracruz (32,380 casos), Jalisco (19,958) y Chiapas (17,510). (Tabla 3)

Estado	Numero de casos			Proporción de casos Con Respecto al Total (%)
	Hombres	Mujeres	Total	
Ciudad de México	42 280	4 845	47 125	13.5
Estado de México	29 543	5 636	35 179	10.1
Veracruz	24 357	8 023	32 380	9.3
Jalisco	16 740	3 218	19 958	5.7
Chiapas	12 840	4 670	17 510	5.0
Puebla	13 070	3 028	16 098	4.6
Baja California	11 579	3 058	14 637	4.2
Guerrero	10 566	3 442	14 008	4.0
Nuevo León	10 089	1 688	11 777	3.4
Oaxaca	8 906	2 657	11 563	3.3

\*\*Información al 14 de noviembre\_2022, de acuerdo a lo establecido en el Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de VIH, actualización marzo 2020.

\*\* Se refiere al número de casos diagnosticados y notificados según año, entre la población total de cada estado por 100,000 habitantes.  
Fuente: SSA/SUIVE/DGE/DVEET/Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de VIH.

En 2022 los estados con la mayor tasa de casos nuevos diagnosticados de VIH son Quintana Roo (48.92), Campeche (23.03), Yucatán (22.18), Colima (21.88) y Tabasco (17.86) (Tabla 4. ) La tasa de mortalidad en 2020 por 100 mil habitantes es de 3.50.<sup>(6)</sup>

Estado	Tasa
Quintana Roo	49.92
Campeche	23.03
Yucatán	22.18
Colima	21.88
Tabasco	17.86

Tasa por 100,000 habitantes.  
\* Información al 14 de noviembre\_2022, de acuerdo a lo establecido en el Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de VIH, actualización marzo 2020.

## **TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

Los medicamentos antirretrovirales son muy eficaces para inhibir la replicación del VIH. La supresión viral permite la recuperación inmunológica y disminuye de manera significativa el riesgo de desarrollar síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).<sup>(1)</sup>

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral la mortalidad en niños con infección por VIH perinatal ha disminuido en más del 80 al 90% y la incidencia de infecciones oportunistas y otras infecciones en estos niños ha disminuido de manera significativa.

Las estrategias de tratamiento se centran en el inicio oportuno de regímenes de antirretrovirales que son capaces de suprimir al máximo la replicación viral.<sup>(11)</sup>

El tratamiento antirretroviral no siempre es efectivo. El desarrollo y la transmisión de la resistencia a los medicamentos es un problema importante.

A pesar de los avances y medidas para disminuir los casos de VIH en niños, la carga mundial de VIH/SIDA en la edad pediátrica continúan siendo un problema importante de salud pública.

La terapia antirretroviral (TARA) ha estado disponible para tratar la infección por VIH durante casi dos décadas. Cuando se usa apropiadamente, el TARA es altamente efectivo, suprime total o casi completamente la replicación del VIH, mejora la función inmunológica y reduce en gran medida el riesgo de desarrollar SIDA. Sin embargo, él TARA no es curativo; si se suspenden los medicamentos el virus invariablemente recupera su capacidad patogénica y alcanza niveles detectables nuevamente en sangre.<sup>(4)</sup>

El tratamiento de la infección por VIH en pacientes pediátricos ha evolucionado con el paso del tiempo, al inicio de la pandemia estaba exclusivamente dirigido a tratar las complicaciones. Actualmente se basa en regímenes combinados que generalmente incluyen tres medicamentos activos de dos o más clases de medicamentos dirigidos a detener la replicación del virus y evitar la transmisión, lo que ha traído varios beneficios, entre ellos mayor sobrevivencia, disminución de las infecciones oportunistas, mejor desarrollo psicomotor y calidad de vida.<sup>(11)</sup>

El campo del VIH ha atravesado tres revoluciones terapéuticas importantes desde que el virus se aisló por primera vez en 1983.<sup>(21)</sup>

La primera revolución fue la introducción de los inhibidores de la proteasa en 1996, que, en combinación con dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, gracias a la investigación por el Dr David Ho se creó un esquema terapéutico con tres drogas el cual se llamo Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TARAA) , mejorando el pronóstico.<sup>(21)</sup>

La segunda revolución, fue el uso del tratamiento como prevención, respaldado en los beneficios de la terapia antirretroviral combinada (TARc) en parejas serodiscordantes (es decir, una pareja seronegativa al VIH y una pareja seropositiva al VIH) con una reducción sustancial (96%) en el riesgo de transmisión sexual del VIH cuando la pareja seropositiva tenía ARN del VIH indetectable en plasma.<sup>(21)</sup>

La tercera revolución se produjo en 2008 con los primeros estudios como CHER ( Children with HIV early antiretroviral therapy)(22) y otros en pacientes pediátricos como EPPICC en 2011(23), PREDICT en 2012 (24), y el estudio START en adultos (2015)(25), que demostraron el importante beneficio clínico individual de TARc temprano, incluso con un recuento de CD4 superior a 500 células por  $\mu\text{L}$ . Dada la evidencia inequívoca de que la supresión de la replicación viral controla la progresión de la enfermedad y la transmisión humana, todas las pautas de tratamiento recomiendan la TARc independientemente del recuento de células CD4, lo que se conoce como la estrategia de prueba y tratamiento.<sup>(21)</sup> Actualmente existen más de 40 medicamentos individuales y combinados aprobados para el tratamiento del VIH.

La atención para las personas que viven con el VIH comienza con el diagnóstico, el asesoramiento, la vinculación e inicio de la terapia antirretroviral (TARAA).<sup>(9)</sup>

En los pacientes en edad pediátrica que viven con VIH/SIDA existe menor experiencia en el uso de diferentes antirretrovirales por lo que la cartera de antirretrovirales disponibles para esta población es significativamente menos a comparación de la población adulta.

## **OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.**

**Clínicos:** Disminuir la morbilidad y mortalidad relacionada con el VIH.

Mejorar la calidad de vida. (Disminuir o evitar las hospitalizaciones, disminuir las infecciones oportunistas y otras complicaciones de infección por VIH, mejorar o mantener el desarrollo físico y la función neurocognitiva).

**Inmunológicos:** Preservar y restaurar el sistema inmune con el objetivo de tener un conteo normal de linfocitos CD4 que van de 500 a 1200/mm<sup>3</sup> (dependiendo de la edad en menores de 1 año se esperan  $\geq$  de 1500 células/ml o  $\geq$  34%, de 1 a 6 años  $\geq$  1000 células/ml o  $\geq$  30% y en mayores de 6 años  $\geq$  500 células/ml o  $\geq$  26%).

El recuento de linfocitos CD8 normales que se esperan va entre 150 a 1000/mm<sup>3</sup>, con una relación CD4/CD8 mayor a 1.

**Viroológico:** lograr una carga viral indetectable en sangre (< 40 copias/ $\mu$ L).

## **CRITERIOS DE INICIO DE ESQUEMA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.**

Se recomienda inicio de TARA en todos los niños, niñas y adolescentes que viven con VIH independientemente de su condición clínica, cuenta de linfocitos TCD4 o conteo de carga viral. El inicio del tratamiento debe ser lo antes posible luego del diagnóstico, en niños menores de un año, en casos de infección por VIH avanzada o estadio 3 sería recomendable el inicio dentro de 1 a 2 semanas después del diagnóstico, en los demás casos se puede esperar el tiempo suficiente para educar a los padres (y a los niños, si se requiere), sobre la adherencia al esquema, enseñar a deglutir al menor entre otros; esta recomendación es principalmente para niños > 5 años, dado su menor riesgo de progresión de la enfermedad.

El inicio de terapia antirretroviral temprana ha demostrado beneficio ya que el control temprano de la replicación puede reducir el riesgo de complicaciones y progresión de la enfermedad. La terapia temprana también preserva la función inmunitaria y neurocognitiva.<sup>(10)</sup>

Antes de comenzar el TAR se recomienda realizar dos determinaciones de CV (extracciones diferentes de sangre) y toma de genotipo viral, sin embargo, puede iniciarse el tratamiento inmediatamente al tener el primer resultado positivo si el paciente tiene síntomas de enfermedad grave.

## **ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN PEDIATRÍA.**

Al igual que en los adultos, el TAR está recomendado en todo niño, niña y adolescente con diagnóstico de VIH, independientemente de la cuenta de linfocitos T CD4 y carga viral, con o sin la presencia de síntomas.

El tratamiento de elección incluye tres ARV de dos diferentes grupos.

Se recomienda realizar genotipo a todos los niños y adolescentes antes del inicio del tratamiento y aunque no se tenga el resultado del mismo iniciar el tratamiento antirretroviral lo más pronto posible.

Existe poca información sobre farmacocinética de la mayoría de los IP, ITRANN e ITRAN, principalmente para los menores de 3 años de edad. Con base en la información escasa en este grupo de edad la guía Mexicana sobre el manejo antirretroviral de las personas con VIH, sugiere el siguiente esquema. <sup>(11)</sup>

Tabla 5. Esquemas recomendados para iniciar TAR en pacientes pediátricos con VIH.		
Edad	Tercer componente	Esqueleto (backbone)
RN hasta ≤ 14 días	Preferido NVP	AZT + 3 TC
	Alternativo RAL (≥ 2kg) (AI)	
>14 días a < 3 años*	Alternativa NVP (en caso de no tolerar LPV/rb y sin exposición materna a profilaxis con NVP, o recién nacida/o con profilaxis a la misma) (AI)	AZT + 3TC  ABCe + 3TC > 3 meses
	RAL (AI) <sup>a</sup>	
3a < 6años*	Preferido DRV/r (AI) LPV/r RAL	Preferido ABC + 3TC
	Alternativo ATV/r EFVi	Alternativo AZT +3TC
6 a <12 años*	Preferido DTGc, g (> 20 Kg) Alternativo Darunavir/r (AI), dos dosis al día EFi	Preferido ABC+3TC TAF+XTC (> 6 años y > 25 kg) combinado con INSTI o no nucleósidos.
	LPV/r RAL	Alternativo AZT+ XTC TDF + XTC, >2 años y adolescentes Tanner 1 o 2 con resistencia a otros INTR, coinfecciones VHB, o en aquéllos que se desee una dosis al día y ABC no sea una opción.
<12 años <sup>d</sup>	Preferido ABC/3TC/DTGc (AI) BIC/TAF/FTCh (AI) DTG DRV/r RAL	Preferido TAF/FTC Alternativo TDF + FTCF ABC/3TC TDF + XTC > 12 años con Tanner III (BII) y IV o V(AI)
	Alternativo Tanner 4,5: consultar tabla 8 (recomendaciones de adultos)	

<sup>a</sup>RAL + 2 ITRAN, a partir de 2 semanas de edad, siempre y cuando se cuente con la formulación adecuada a cada grupo de edad (granulado hasta los 2 años, tabletas masticables en >2 años, en pacientes con capacidad de deglutir tabletas de 400 mg (>25 kg) o tuberculosis, hiperlipidemias, hijos de madres experimentadas a ARVs con sospecha o resistencia confirmada a LPV/r o INTR.

<sup>b</sup>>2 semanas (posnatal) y > 42 semanas de edad gestacional.

<sup>c</sup>Coformulación de ABC/3TC/DTG puede indicarse en pacientes de >12 años y >40 kg

<sup>d</sup>Pacientes mayores de 12 años y con Tanner 4 o 5 referirse a la tabla de tratamiento de adultos.

<sup>e</sup>Se recomienda realizar la prueba de HLA-B\*5701 antes de iniciar el tratamiento con ABC, en caso de ser positiva no se debe de administrar ABC.

<sup>f</sup>El FTC/TDF se podría utilizar como alternativa al TAF en > 12 años y > 35 Kg, Tanner 4 o 5 sin Insuficiencia renal u otros factores que afecten el hueso.

<sup>g</sup>DTG debe de ser recomendado en conjunto con consejería acerca de métodos anticonceptivos y con explicación de los beneficios y riesgos principalmente de la posibilidad mínima de defecto en el tubo neural en el recién nacido. No recomendarlo en adolescentes que planeen embarazarse, se puede utilizar después de las 12 semanas de embarazo.

<sup>h</sup>BIC/TAF/FTC (Biktarvy), no hay estudios realizados en embarazadas por lo que se recomienda no utilizarlo en este grupo de población o en adolescentes que piensen embarazarse, en caso de utilizarlo es recomendable que sea con consejería acerca de métodos anticonceptivos por la posibilidad de defecto neural en el recién por estar incluido en la familia de INSTI. Recomendado en > 12 años y > 25 kg (Tanner 1- 3)

El régimen de tratamiento antirretroviral se basa en el backbone o esqueleto que está constituido por dos fármacos generalmente de la familia ITRAN o ITRANN, más un tercer fármaco que corresponda a otra familia como IP, INSTI. En la actualidad el tercer fármaco de elección en países desarrollados son los inhibidores de integrasa.

En cuanto al inicio de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITRANN) o los inhibidores de proteasa (IP), algunos reportes apoyan la ventaja de los IP potenciados con ritonavir o cobicistat contra ITRANN, además que se asocian con menores efectos adversos.

Desde la aparición en 1987 de zidovudina, el primer fármaco empleado para el tratamiento de la infección por VIH, se han investigado más de 40 sustancias activas para el tratamiento y algunos de ellos finalmente incorporados al arsenal terapéutico para la infección por VIH, diferentes principios activos con diferentes características en cuanto a mecanismo de acción, eficacia, toxicidad y barrera genética. En los últimos años han mejorado de forma significativa estas características, de manera que hoy en día disponemos de fármacos altamente eficaces, aproximadamente se encuentran aprobados alrededor de 40 sustancias activas como parte del esquema antirretroviral. <sup>(12)</sup>

## **INHIBIDORES DE LA INTEGRASA.**

Con el advenimiento de la resistencia a los antirretrovirales se iniciaron nuevas investigaciones, explorando nuevos blancos terapéuticos, que actúan en fases diferentes de la replicación viral a las ya conocidas.

Entre ellas se exploró la posibilidad de evitar la integración del material genético viral a nuestro DNA como un provirus, así nació la familia de los inhibidores de la integrasa (INSTI).

Desde el 2007 se integraron este grupo de medicamentos, siendo Raltegravir (RAL) el primero en ser aprobado por la FDA, lo que llevó a la introducción de un abanico terapéutico muy innovador, no solo por sus características antivirales, también por su farmacocinética y farmacodinamia.

Los inhibidores de la integrasa (INSTI), son el tratamiento de elección en adultos debido a su eficacia virológica y perfil de toxicidad pero la información en pediatría es limitada y las recomendaciones se basan principalmente en estudios en adultos.

El Raltegravir (RAL) está aprobado en Europa desde las 4 semanas de edad para el tratamiento y por FDA desde el nacimiento como parte del esquema de profilaxis neonatal, existen estudios de farmacocinética y seguridad en neonatos expuestos al VIH. Se administra cada 12 horas, con pocas interacciones medicamentosas y buen perfil lipídico, sin embargo una desventaja es que cuenta con barrera genética baja

El Dolutegravir (DTG) es un INTI de segunda generación, está aprobado para niños  $\geq$  de 4 semanas de edad y peso  $\geq$  3 kg las ventajas sobre el RAL son que se administra una vez al día, cuenta con mayor barrera genética, existen combinaciones de dosis fijas aprobadas en mayores de 12 años y más de 40 kg.

Bictegravir (BIC) es un nuevo inhibidor de integrasa de segunda generación con una alta barrera genética a resistencias, está co-formulado con emtricitabina (FTC) y TAF en un comprimido pequeño diario. No se comercializa por separado. Se han reportado los primeros datos de farmacocinética, seguridad y eficacia en adolescentes y niños (6 a < 18 años y > 25Kg) similares a los reportados en un ensayo en fase III en adultos, mostrando concentraciones similares a los adultos, mostrando una rápida y sostenida supresión virológica. Está aprobado en niños de  $\geq$  2 años y con un peso  $\geq$ 14 kg.

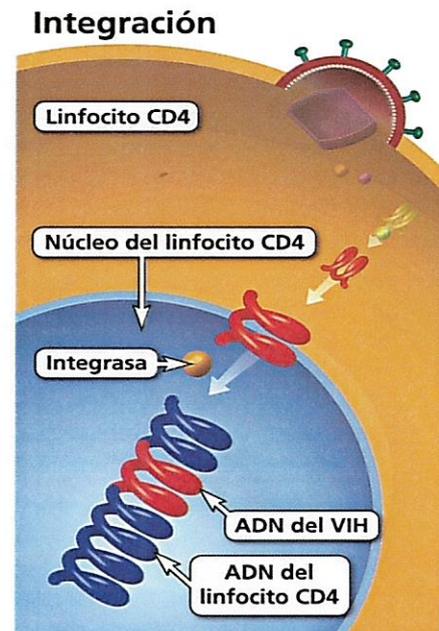
### **MECANISMO DE ACCIÓN:**

La integrasa del VIH es una proteína de 288 aminoácidos que consiste en tres dominios estructurales diferentes: el amino (N)-terminal, el centro catalítico y el carboxilo C-terminal. El dominio del centro catalítico contiene un trío de aminoácidos que coordinan la unión de un metal divalente ( $Mg^{2+}$  o  $Mn^{2+}$ ) y esta región forma el sitio catalítico activo. Se estima que cada virión tiene de 40 a 100 enzimas integrasa.<sup>(13)</sup>

Después de la entrada del virus en la célula y posterior a la retirada de la cubierta de ARN del VIH se transcribe inversamente en el citoplasma. El ADNc viral se procesa y se transporta hacia el núcleo en donde se produce la integración en el genoma celular como consecuencia de la transferencia de cadena.

Los inhibidores de la integrasa actúan en un paso replicativo del VIH diferente al resto de las familias de antirretrovirales, bloqueando la transferencia de la hebra del proceso de integración.

El sitio activo de la integrasa se une al ADN de la célula huésped e incluye 2 cationes de metal divalentes, que sirven como objetivos de quelación para los inhibidores de integrasa. Como resultado, cuando está presente el INSTI, el sitio activo de la enzima es ocupado y el proceso de integración se pierde. Tal como es el caso de los ITRANN, contamos con fármacos de primera generación como Raltegravir y Elvitegravir/r, y de segunda generación como Dolutegravir y Bictegravir, estos últimos presentan algunas diferencias con los de primera generación que les confiere una mayor barrera genética y que se administra cada 24 horas.



A continuación detallamos las características de cada uno de los inhibidores de integrasa (INSTI):

## **INHIBIDORES DE INTEGRASA DE PRIMERA GENERACIÓN:**

### **RALTEGRAVIR.**



Raltegravir se deriva de la 5,6-dihidroxi pirimidina-4-carboxamida y N-metil-4-hidroxi pirimidinona carboxamida.

Debido al sitio de acción, raltegravir exhibe actividad contra la transcriptasa inversa de nucleósidos, no nucleósidos y variantes del VIH-1 resistentes a la proteasa. Es activo en

diversos casos clínicos de VIH-1, inhibe la replicación in vitro del VIH-2. Ha demostrado una potente actividad contra CCR5 y/o CXCR4.

En 2007 raltegravir se convirtió en el primer fármaco inhibidor de integrasa aprobado por la FDA para el tratamiento del VIH-1 como parte de la terapia antirretroviral combinada en pacientes experimentados.

En 2009 la FDA aprobó el uso de raltegravir para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes NAIVE, y en 2011, fue aprobado para su uso en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad.

En 2013, la FDA aprobó una nueva suspensión oral para uso en pediatría en pacientes de 4 semanas o más.

En 2015 la FDA aprobó la tableta de combinación con dosis fijas con lamivudina (150mg), raltegravir (300mg), llamado Dutrebis para su uso en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de infección por VIH-1 en adultos y pacientes en edad pediátrica menores de 6 años que pesen más de 30 Kg (No disponible en México).

### **Mecanismos de resistencia a raltegravir.**

Como otros medicamentos antirretrovirales, la resistencia a los INSTI surge por selección de mutaciones en la región codificante del gen que afecta la susceptibilidad del virus.<sup>(26)</sup>

Raltegravir presenta una barrera genética baja a resistencia, es decir que es posible que con una sola mutación puede producir resistencia.

La resistencia a RAL in vivo se ha asociado, en diferentes grados, con 14 mutaciones, pero el fracaso virológico se ha asociado con dos vías genéticas independientes que involucran mutaciones primarias que afectan los residuos N155 (N155H) y Q148 (Q148H). Posteriormente se describió una tercera vía, que involucra la mutación Y143R/C/H, que confiere una gran disminución a la susceptibilidad al RAL. El nivel de resistencia fenotípica al RAL asociado con la mutación Q148 o Y143 es siempre mucho más alto (>100 veces) que el asociado

con N155H. Se han identificado mutaciones secundarias que aumentan la resistencia a RAL entre ellas L74M, E138A/K y G140A/S. <sup>(26)</sup>

La resistencia aumenta en pacientes con exposición previa a inhibidores de la integrasa, lo que conlleva a la adquisición de mutaciones adicionales, resultando en una resistencia de alto nivel. <sup>(26)</sup>

### Farmacocinética y Farmacodinamia.

En cuanto a sus características farmacocinéticas destaca la rápida absorción en ayuno y con pH gástrico alcalino, el tiempo para alcanzar una concentración plasmática máxima (tmax) de raltegravir es de aproximadamente 0.5 a 1.3 horas. Los niveles adecuados de raltegravir se alcanzan en las 48 horas posteriores al inicio. La unión a albúmina es del 85%.

La vía metabólica de raltegravir es a través de la glucuronidación hepática mediada por la difosfato uridina polipéptido A1 de la familia de la glucuronosiltransferasa 1 (UGT1A1). El 7 a 14% de raltegravir se excreta sin modificaciones por la orina.

No se ha demostrado si existe polimorfismo con inductores de las enzimas de glucuronidación (rifampicina, rifabutina, fenitoína o fenobarbital). En Europa se recomienda aumentar la dosis al doble de Raltegravir si se administra simultáneamente con rifampicina, ya que se ha demostrado que este último disminuye el área bajo la curva y la concentración mínima de raltegravir entre 40-60%.

### Reacciones adversas y toxicidad.

El Raltegravir (RAL) generalmente es bien tolerado. La mayoría de los efectos adversos se reportan como leves (aproximadamente 85%) a moderado, no existe asociación entre la frecuencia de eventos adversos y la dosis de raltegravir.

Los eventos adversos más frecuentes relacionados con raltegravir son los siguientes

Efectos adversos >10%	
Incremento de alanina aminotransferasa sérica Grado 2-4 (2-11%)	
Incremento de aminotransferasa sérica, Grado 2-4 (1-8%)	
1-10% Aumento de fosfatasa alcalina (3%)	
Hiperglucemia (7%)	
Aumento de Bilirrubina (5%)	Mareo (2%)
Cefalea (4%)	Fatiga (2%)
Insomnio (4%)	Aumento de creatinina (1%)
Náuseas (3%)	Trombocitopenia (2-3%)
Informes posteriores a comercialización	
Diarrea	
Insuficiencia hepática	
Rambdomiolisis	
Ataxia cerebelosa	

Se ha demostrado que raltegravir tiene un efecto neutro sobre los lípidos séricos.

## **IMPAACT P1066**

Existe un ensayo multicéntrico, abierto de fase I/II (IMPAACT) P1066, realizado con el objetivo de evaluar la tolerabilidad, seguridad, farmacocinética y actividad antiviral de múltiples formulaciones de raltegravir en niños y adolescentes.<sup>(56)</sup>

Este estudio se realizó entre septiembre de 2007 a junio de 2013. Dentro de los criterios de inclusión se encontraron el recuento de copias virales >1000/mL, Con régimen de tratamiento ARV previo sin cambios en las últimas 12 semanas, y que el paciente y tutor se comprometían a tomar el medicamento.<sup>(56)</sup>

El estudio se dividió en dos etapas, la etapa I con el fin de valorar la dosis adecuada y efectos a corto plazo y la etapa II con el fin de valorar efectos a largo plazo.<sup>(56)</sup>

Participaron 153 pacientes en edad pediátrica, el estudio se dividió en 5 cohortes de acuerdo a la edad: cohorte I de 12-18 años, Cohorte II de 6-11 años, cohorte III de 2 a 5 años, cohorte IV de 4 a 23 meses y cohorte V de 4 semanas a 4 meses de edad. La dosis final seleccionada fue de 6 mg kg al día.<sup>(56)</sup>

Al inicio del tratamiento 86% tenía carga viral de 4000 copias/mL y un conteo promedio de linfocitos T CD4  $\geq$  592 células, con porcentaje de 23%.<sup>(56)</sup>

Los antirretrovirales que se usaron como parte del esquema de tratamiento fueron tenofovir (47.9%), ritonavir (49%), lamivudina (41.7%), lopinavir/ritonavir (40.6%), efavirenz (13.5%).

16 pacientes abandonaron el tratamiento en la semana 48, 13 de estos pacientes pertenecían a la cohorte I.<sup>(56)</sup>

14 pacientes tuvieron efectos adversos leves y 1 evento grave de laboratorio, los más frecuentes fueron hiperactividad psicomotriz, insomnio e incremento de las transaminasas.<sup>(56)</sup>

En cuanto a la eficacia se demostró una tasa de éxito de 79.1% a la semana 48, el 57.1% de los pacientes con una carga viral <50 copias/mL.<sup>(56)</sup>

Se concluyó que raltegravir en combinación con un régimen de base ( dos ITRAN) tiene un excelente perfil de seguridad y eficacia en los pacientes en edad pediátrica, con un rápido inicio del efecto, se demostró que más de la mitad de los pacientes alcanzaron una carga viral indetectable (<50 copias/mL) en las primeras 24 semanas. Se demostró una eficacia constante en todas las cohortes de edad y para ambas formulaciones, además de una adecuada tolerancia y pocos efectos adversos. Lo que convierte a raltegravir en una alternativa como tratamiento de primera línea en mayores de 4 semanas de edad, sin embargo las guías para el uso de agentes antirretrovirales en pacientes en edad pediátrica con infección por VIH lo recomiendan como segunda línea debido a su barrera genética más baja de resistencia en comparación con los inhibidores de integrasa de segunda generación como dolutegravir y bictegravir.

En México sólo contamos con comprimidos de 400 mg.<sup>(56)</sup>

## Recomendaciones sobre el uso de Raltegravir:

1. RAL está aprobado por la FDA para el tratamiento de bebés y niños que pesan  $\geq 2$  kg, y se puede usar a partir del nacimiento. RAL más un backbone con dos ITRAN se recomienda por guías internacionales y nacionales como régimen preferido para bebés y niños desde el nacimiento hasta las 4 semanas que pesan  $\geq 2$ kg. El estudio IMPAACT 1110 es un ensayo multicéntrico fase I, que incluye a recién nacidos a término que estuvieron expuestos a VIH, a los cuales se les administró RAL todos los días durante las primeras 6 semanas de vida; solo se informó de un episodio de neutropenia grado 4, posiblemente relacionado con RAL, demostrando ser un medicamento seguro y bien tolerado

En México actualmente se prefiere RAL en lugar de NVP como primera línea para la profilaxis del recién nacido ya que este presenta mayor barrera genética para la resistencia.

Es un régimen alternativo basado en INSTI para niños de  $\geq 4$  semanas debido a su requerimiento de dosificación dos veces al día y a una menor barrera genética a la resistencia en comparación con otros INSTI

2. En embarazadas el esquema de primera línea se basa en el backbone (TDF/FTC) y el tercer componente RAL. E

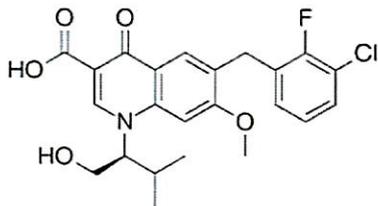
Existen diversos ensayos como PANNA (Raltegravir in HIV-1–Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy publicado en 2015), es un estudio multicéntrico, abierto de fase 4 en mujeres embarazadas infectadas por VIH, a las cuales se les dio RAL 400 mg dos veces al día, se evaluó la seguridad y eficacia virológica, en total se incluyeron 22 pacientes, de las cuales 68% comenzaron RAL durante el embarazo, 86% tenían carga viral indetectable ( $<50$  copias/ml) al acercarse al parto. Ninguno de los recién nacidos estaba infectado por VIH. Demostrando ser un medicamento seguro y bien tolerado durante el embarazo. <sup>(30)</sup>

Además RAL ha demostrado disminuir 1 log en 12 semanas de haber iniciado el tratamiento, en diversos estudios se ha observado que hasta el 91% logran el descenso de 1 log a la semana 24 de tratamiento. <sup>(30)</sup>

3. Se recomienda como parte de la profilaxis intraparto en pacientes sin TAR previo

4. Se recomienda como parte del esquema de primera línea para profilaxis post exposición al VIH de 28 días.

### ELVITEGRAVIR.



Elvitegravir es un inhibidor de primera generación de la integrasa del VIH- 1.

Su estructura química se basa en un ácido quinolin monocarboxílico que es ácido 7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina -3-carboxílico, es un compuesto organofluorado, un éter aromático, miembro de mono

clorobencenos.

Los experimentos in vitro han demostrado que elvitegravir es dos veces más potente que raltegravir para inhibir la integrasa del VIH-1.

Elvitegravir es activo contra el VIH-1 y el VIH-2, con una MIC50 antiviral libre en suero de 0.2 a 0.7nM y una MIC90 de 1.2nM en células mononucleares de sangre periférica. Es activo contra cepas de VIH-1 resistentes a ITRAN, ITRANN e IP.

Se aprobó en 2012 potenciado con cobicistat, co-formulado con emtricitabina (FTC) y tenofovir (TAF). Indicado en la terapia inicial para pacientes con VIH / SIDA sin tratamiento previo.

En 2014, la FDA aprobó elvitegravir como un fármaco individual para ser utilizado en combinación con un inhibidor de la proteasa reforzado con ritonavir más otros antirretrovirales para adultos con VIH que han recibido tratamiento.

En 2015, la FDA aprobó la combinación de dosis fija de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida para el tratamiento inicial de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años y para reemplazar los regímenes antirretrovirales actuales en pacientes con al menos 6 meses de supresión virológica.

Sin embargo este medicamento se ha discontinuado.

## **RESISTENCIA EMERGENTE Y RESISTENCIA CRUZADA**

Las mutaciones que se han identificado asociadas a resistencia a elvitegravir incluye E92Q, T661/A/K, E138K, S147G, Q148/H/K y N155H. Otras mutaciones que se han encontrado en ensayos de susceptibilidad in vitro con clones recombinantes son la Q146P y S147G que confieren una disminución significativa pero más moderada (es decir, disminución en un factor de 11) en la susceptibilidad a elvitegravir, lo que sugiere que estas mutaciones también pueden ser mutaciones primarias. Existen mutaciones secundarias lo que quiere decir que confieren disminución más pequeña en la susceptibilidad a elvitegravir, pero la resistencia aumenta cuando se combinan con otras mutaciones; entre ellas se encuentran H51Y, Q95K y E157Q. <sup>(17)</sup>

## **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**

### **Biodisponibilidad**

Se recomienda que cualquier régimen que incluya elvitegravir sea administrado con alimentos.

El tiempo para alcanzar una concentración plasmática máxima (tmax) de elvitegravir es de aproximadamente 4 horas.

La absorción no se ve afectada por los cambios de pH en el tracto gastrointestinal, pero se reduce por los altos niveles de cationes di y trivalentes que se encuentran en los antiácidos.

## **Distribución**

Elvitegravir se une a proteínas plasmáticas en un 98-99%. En cuanto a la relación plasma/sangre se ha reportado que se encuentra en mayor parte en el plasma con una pequeña distribución intracelular.

Actualmente no hay datos con respecto a la penetración hacia el sistema nervioso central.

## **Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de importancia clínica**

El elvitegravir tiene una vida media de tres horas, por lo que como monoterapia se administra dos veces al día.

Cuando se administra en combinación con ritonavir, la vida media plasmática aumenta a 8.7 horas, y el área bajo la curva se incrementa aproximadamente 20 veces.

Cuando se administra co-formulado (EVG-Cobi-FTC-TDF o EVG-Cobi-FTC-TAF) la vida media plasmática es de aproximadamente 12.9 horas.

## **Excreción**

EVG se metaboliza a través de la vía de citocromo P-450 y a glucuronidación enzimática vía UGT1A1/c, y se excreta principalmente por las heces hasta en un 95%.

## **Interacciones medicamentosas**

EVG induce a la enzima CYP3A y moderadamente a la enzima CYP2C9, por lo que los niveles de elvitegravir pueden disminuir por fármacos que induzcan a la enzima CYP3A y aumentados por fármacos que inhiban a la enzima CYP3A.

## **Eventos adversos y toxicidad.**

EVG no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los principales efectos adversos reportados por el uso de EVG son diarrea, náuseas, cefalea, fatiga e infección de vías respiratorias superiores.

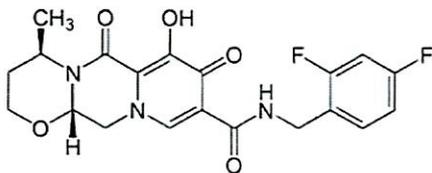
En cuanto a las alteraciones de laboratorio las más frecuentes son incremento de creatinina sérica.

Cobicistat inhibe la secreción tubular de creatinina, aumentando de manera secundaria la creatinina sérica, sin afectar el filtrado glomerular, por lo que debe monitorizarse el aclaramiento de creatinina, glucosa en orina y proteínas en orina al inicio del tratamiento y cada 3 a 6 meses.

Desde el 2019 EVG se encuentra fuera del mercado mexicano, por lo que los pacientes que recibían este fármaco migraron a RAL, DTG o BIC.

## INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DE SEGUNDA GENERACIÓN.

### DOLUTEGRAVIR (DTG).



Es un inhibidor de la integrasa de segunda generación. Su estructura bioquímica consiste en un carbamonil piridona tricíclica no racémica quiral que contiene un núcleo heterocíclico y bencil carboxamida. DTG fue diseñado para unirse a 2 iones de magnesio divalentes dentro

del sitio catalítico activo de la integrasa, con el fin de prevenir de manera eficaz la integración de sustratos de ADN vírico y del huésped, mediante inhibición del segundo paso bioquímico catalizado por la integrasa del VIH, conocido como transferencia de cadena.

Es un inhibidor específico de VIH-1 y VIH-2, el medicamento se comercializa con el nombre de Tivicay y también como parte de una dosis fija de dolutegravir, abacavir y lamivudina (Triumeq).

### **Mecanismos de resistencia a dolutegravir.**

DTG tiene un perfil de resistencias muy diferente al de otros inhibidores de integrasa una barrera genética alta a las resistencias, este es un fenómeno complejo que implica:

- Elevada actividad antiviral en monoterapia.
- Dificultad para conferir resistencia completa con una sola mutación.
- Perfil farmacocinético favorable que incluya una concentración mínima inhibitoria muy por encima de la CMI50 ajustada a proteínas (y que por tanto, tolera variaciones farmacocinéticas, malabsorción, pesos extremos y mal cumplimiento terapéutico)
- Una farmacodinámica con prolongada unión al receptor de acción, una vez desaparece el fármaco de sangre periférica.
- Resistencia cruzada limitada al resto de los fármacos de su familia e incluso actividad frente a cepas resistentes a otros fármacos de la misma familia con menor barrera genética.

Existen pocas mutaciones que confieren resistencia de alto nivel a DTG. Durante el desarrollo del fármaco se aislaron in vitro varias mutaciones ( S153F, S153Y, L101I/S153F, T124A/S153Y y L101I/T124A/S153F) y se demostró que a pesar de tener estas mutaciones las cepas virales seguían siendo sensibles a DTG. La mutación R263K es la que con mayor frecuencia se ha asociado a resistencia, sin embargo el nivel de resistencia es bajo. Las mutaciones H51Y y E138K incrementan el grado de resistencia. Hasta ahora no se ha conseguido seleccionar in vitro una cepa de VIH-1 con resistencia completa a DTG. <sup>(15)</sup>

Se ha analizado la actividad de DTG frente a cepas con mutaciones conocidas en la IN seleccionadas por RAL o EVG; DTG mostró ser activo frente a todas las mutaciones analizadas in vitro con una única mutación. Solo tres mutaciones han mostrado conferir resistencia a DTG las cuales son E138K/Q148R, Q148R/N155H y G140S/A148R. <sup>(20)</sup>

Las mutaciones en la posición Q148 (Q148X) son las que mayor impacto tienen sobre el tiempo medio de disociación de DTG con el complejo IN-ADN, por lo que esta mutación acompañada de mutaciones secundarias tienen un impacto clínico sobre la actividad de DTG. <sup>(15) (20)</sup>

## **Dosis y vía de administración.**

En México hasta el 2021 sólo contábamos con la tableta de 50 mg . Dolutegravir se administra por vía oral en dosis de 50 mg (adolescentes de 12 a 17 años, que pesen menos de 40 Kg), una vez al día.

Actualmente se cuenta con la presentación de tabletas de 10 mg y a partir de enero 2022 contamos con la de 5 mg dispersable.

## **Farmacocinética y farmacodinamia.**

Dolutegravir presenta una rápida absorción después de la administración oral, con una media de tiempo para la concentración plasmática máxima (t<sub>max</sub>) de 0.5 a 2 horas. Se puede tomar con o sin alimentos. Su absorción disminuye cuando se coadministra con hidróxido de aluminio o sales calcio por lo que se recomienda administrarlo 2 horas antes o 6 horas posteriores a estos componentes. Tiene una vida media terminal de 14 horas, se une a albúmina en el 99%. Menos de 1% se elimina por vía renal, Se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación por UGT1A1 con citocromo P450 (CYP) 3A4. Aproximadamente el 53% de la dosis oral total se excreta por las heces.

DTG es un sustrato de la uridina difosfato glucuronil transferasa (UTG1A1) y del citocromo P450, por lo que los fármacos que inducen estas enzimas pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de DTG.

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. DTG disminuye la secreción tubular de creatinina y aumenta la creatinina sérica sin afectar la función glomerular, por lo que se debe tener precaución en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.

## **Eventos adversos y toxicidad.**

Los efectos adversos principales secundarios a DTG que se reporta hasta en el 17% de los casos es la elevación de colesterol y triglicéridos, en menor medida se reportan los siguientes:

Efectos adversos	
Aumento de peso 21-29%(32)	
1-10%	
Hiperglucemia (5-10%)	Trastornos gastrointestinales (2%)
Aumento de creatinina quinasa (3-4%)	Fatiga (2%)
Aumento AST (2-3%)	Hepatitis (2%)
Insomnio (1-3%)	Miositis (2%)
Aumento ALT(1-2%)	Insuficiencia renal (2%)
Aumento de Bilirrubina (1-2%)	Prurito (2%)
Cefalea (1-2%)	Nauseas (1%)
<1% Pesadillas Nauseas Mareos Vértigo	
<b>Informes posteriores a comercialización</b> Artralgia Mialgia Ansiedad	

En cuanto al incremento de peso, según el ensayo ADVANCE, un estudio de no inferioridad para evaluar la eficacia de DTG administrado en combinación con TAF y FTC, en comparación con DTG/TDF/FTC y EFV/TDF/FTC, se realizó del 20 de abril de 2017 al 29 de julio de 2022, participaron 1110 pacientes infectados por VIH-1. El estudio demostró la no inferioridad a las semanas 48, 96 y 144 en términos de supresión virológica con una excelente seguridad en todos los brazos, el único resultado inesperado fue el aumento de peso en ambos brazos que contenían DTG sobre EFV, los participantes que tomaban DTG/TAF/FTC experimentaron un mayor aumento de peso, riesgo de síndrome metabólico y obesidad clínica a la semana 192 del tratamiento en el 29% en comparación con los que tomaron DTG/FTC/TDF o EFV/TDF/FTC en los que se observó aumento de peso en el 21% y 15% respectivamente <sup>(32)</sup>

### **Estudios sobre DTG en edad pediátrica. IMPACT P1093:**

Es un estudio multicéntrico, abierto de fase I/II diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia antiviral de DTG en combinación con un backbone optimizado en adolescentes, niños y bebés infectados con VIH-1 y con uso previo de tratamiento. <sup>(57)</sup>

Se incluyeron pacientes de 4 semanas a 18 años en cohortes definidas por edad. Los adolescentes entre 12 y menos de 18 años constituyeron la cohorte I y son los sujetos de este informe. <sup>(57)</sup>

Los criterios de inclusión incluyeron un nivel de ARN del VIH-1 en plasma mayor a 1000 copias/mL, que no hayan recibido previamente inhibidores de la integrasa, un genotipo de detección del VIH-1 que muestra sensibilidad a >1 otro agente ARV añadido a un régimen de tratamiento optimizado, ausencia de enfermedad oportunista o neoplásica.<sup>(57)</sup>

El estudio se llevó a cabo en 2 etapas secuenciales. La etapa I evaluó la seguridad farmacocinética intensiva y a corto plazo en 10 participantes y condujo a la selección de dosis de cohorte (1mg/kg/día). Posteriormente se inscribieron 13 participantes adicionales en la etapa II para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo.<sup>(57)</sup>

La dosis de DTG se prescribió utilizando el enfoque de la banda de peso.

El éxito virológico se definió como un nivel plasmático de ARN del VIH-1 <400 copias/ml en la semana 144, y la carga indetectable como <50 copias/mL en la semana 144.<sup>(57)</sup>

El Backbone elegido más común fue TDF, FTC y el darunavir potenciado con ritonavir (DRV/r), utilizado en 7 de 23 participantes (30%).<sup>(57)</sup>

En total participaron 23 pacientes, de los cuales 16 completaron más de 144 semanas (media de seguimiento de 153 semanas).<sup>(57)</sup>

DTG fue bien tolerado y no se consideró que ningún efecto adverso estuviera \*probablemente\* o "definitivamente" relacionado con el medicamento.<sup>(57)</sup>

Todos los participantes experimentaron un evento clínico transitorio de >1 grado 1 o 2; Hubo 5 eventos adversos graves: gastritis, depresión con intento de suicidio en un participante con enfermedad mental preexistente, trombosis venosa profunda, enfermedad inflamatoria pélvica y linfoma no Hodgkin. Todos continuaron el tratamiento con DTG, excepto el participante con linfoma no Hodgkin.<sup>(57)</sup>

Tres participantes experimentaron anomalías de laboratorio grado 1 leucopenia, 1 elevación de bilirrubina no conjugada mientras tomaba atazanavir concomitante y 1 tuvo elevación transitoria de lipasa.<sup>(57)</sup>

19 de los 23 pacientes (83%) con éxito virológico (<400 copias/ml) en la semana 144, el cual se logró en la mayoría de los casos entre la semana 10-23.

8 de los 23 pacientes con carga viral indetectable (<50 copias/mL) a las 144 semanas.<sup>(57)</sup>

>95% de los participantes informó adherencia media a la medicación. 10 de 23 participantes con control biológico, la adherencia a DTG fue del 97% al 100%.<sup>(57)</sup>

Este estudio concluyó que DTG es seguro y bien tolerado, sin interrupciones debido a eventos adversos.<sup>(57)</sup>

## **ODYSSEY.**

Es un estudio abierto multicéntrico, aleatorizado de no inferioridad, en fase I/ II, que evalúa la terapia antirretroviral basada en DTG frente a la terapia estándar en menores de 18 años infectados por VIH que están comenzando el tratamiento de primera línea (ODYSSEY A) o de segunda línea (ODYSSEY B). Su objetivo es comparar la eficacia y seguridad de DTG. <sup>(51)</sup>

Se realizaron 2 cohortes, la cohorte A con un total de 310 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo y la cohorte B con 390 pacientes como segunda línea de tratamiento. Cada cohorte dividió a los pacientes en la mitad; a una se les dio DTG y dos ITRAN y a la otra mitad se les dio el tratamiento estándar sin DTG. <sup>(51)</sup>

La proporción de efectos adversos fue mayor en los pacientes que recibieron el esquema estándar sin DTG 22% contra el 14% de los que recibieron DTG. <sup>(51)</sup>

Este estudio demostró que el régimen con DTG es superior a los regímenes de atención estándar en niños que viven con VIH. La eficacia fue demostrada tanto en el grupo NAIVE como en el experimentado. <sup>(51)</sup>

En cuanto al aumento de peso se observaron pequeñas ganancias desde el valor basal en la altura, el peso e IMC en el grupo de DTG frente al tratamiento estándar (7 frente a 6 respectivamente, durante 2 años). <sup>(51)</sup>

El incremento de colesterol no fue clínicamente significativo.

En cuanto a los efectos adversos el número de estos en general fue similar entre los regímenes basados en DTG y los regímenes estándar. <sup>(51)</sup>

Derivado a estos resultados el 07 de abril de 2021 las guías para el uso de antirretrovirales en pacientes pediátricos recomiendan DTG más dos inhibidores de la transcriptasa reversa como el régimen preferido para niños de más de 4 semanas de edad y con peso mayor a 3 Kg. <sup>(51)</sup>

## **IMPAACT 2023**

Es un estudio que se encuentra en fase de reclutamiento, iniciado el 05 de octubre de 2022, los objetivos principales son evaluar la tolerabilidad y farmacocinética de DTG en recién nacidos expuestos al VIH-1, así como proponer un régimen de dosis de DTG adecuado durante las primeras cuatro semanas de vida para los lactantes expuestos al VIH, los objetivos secundarios son evaluar la seguridad de DTG administrado a lactantes expuestos a VIH-1 en las primeras 16 semanas de vida e investigar la relación entre la eliminación de DTG y los genotipos UTG1A1. Este estudio incluirá un mínimo de 36 y máximo 108 recién nacidos de madres con diagnóstico de VIH-1, se reclutan de Brasil, Sudáfrica, Tailandia y Estados Unidos. Se dividirá en dos cohortes, la cohorte 1 que reciban dos dosis de DTG al ingreso y a los 7 días; y la cohorte 2 que reciban la dosis final recomendada de DTG que supere la seguridad y PK, y lo recibirán desde el ingreso hasta la cuarta o sexta

semana de vida, según la duración de profilaxis ARV estándar local. Se estima que finalice el 28 de febrero de 2025. <sup>(55)</sup>

### Recomendaciones sobre el uso de Dolutegravir

- Dolutegravir está aprobado por la FDA para su uso en bebés y niños de más de 4 semanas y un peso de  $\geq 3$ kg. Esta recomendación se basa en datos de PK y seguridad de los ensayos clínicos comentados en el apartado previo (IMPAACT P1093 y ODYSSEY).
- Los INSTI tienen un papel importante cuando el TAR se inicia al final del embarazo, principalmente para las personas que presentan cargas virales elevadas, debido su capacidad para suprimir rápidamente las cargas virales (se ha documentado para DTG que el descenso de aproximadamente 2 log<sub>10</sub> copias/ml se produce en la segunda semana de la terapia).

Los primeros datos de Botsuana sobre el uso de DTG en el embarazo mostraron un pequeño aumento de la prevalencia de defectos en el tubo neural, sin embargo diferentes estudios como el estudio DolPHIN 2 no encontraron defectos de tubo neural asociados a DTG.

Este estudio se realizó del 14 de marzo de 2017 al 06 de diciembre de 2018 en Uganda y Sudáfrica, con el objetivo de evaluar la farmacocinética de DTG en mujeres embarazadas infectadas por VIH, se incluyeron 268 mujeres embarazadas sin TAR previo, las pacientes fueron aleatorizadas 1:1, un brazo recibió DTG y como backbone dos ITRAN; el brazo 2 recibió EFV y como backbone dos ITRAN, la edad mínima de inicio fue de 28 SDG con una mediana de 31 semanas, la duración mediana de la terapia hasta el nacimiento fue de 55 días. En el momento del parto, las mujeres en el brazo de DTG tuvieron significativamente más probabilidad de alcanzar una carga viral indetectable (<50 copias/ml) en el 74.1% frente 42.7% que las mujeres en el brazo de EFV, con un tiempo más rápido para alcanzar esta carga indetectable (mediana de 28 días para lograr cargas virales inferiores a 50 copias por ml y menos de 1000 copias por ml fue de 7 días para el grupo de DTG, en comparación con 82 días y 23 días para el grupo de EFV). <sup>(31)</sup>

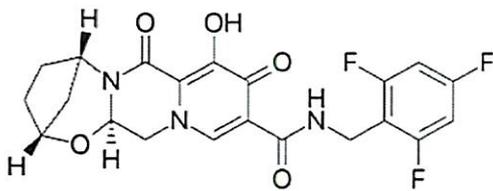
Ocurrieron tres mortinatos en el grupo de DTG y uno en el de EFV ninguno se consideró relacionado con el tratamiento. Se evaluaron 242 nacidos vivos con una mediana de gestación de 39 semanas, sin diferencia significativa en la proporción de pretérmino y prematuros tardíos, frecuencia de eventos adversos graves o bajo peso al nacer entre ambos grupos. Se detectaron tres infecciones infantiles en el grupo de DTG, y se consideró que fueron transmisiones intrauterinas. <sup>(31)</sup>

Los trastornos congénitos no difirieron entre los grupos y comprendieron hernias umbilicales, acrocordón, heterocromía del iris, laringomalacia, estrabismo, entre otros. No se informaron defectos del tubo neural. <sup>(31)</sup>

Concluyendo que DTG es bien tolerado durante el embarazo, además los resultados de este estudio favorecen el uso de DTG sobre EFV y respaldan las directrices de la OMS que recomiendan la transición a DTG como TAR de primera línea para todos los adultos independientemente del embarazo o capacidad de procrear.

- Por lo anterior el HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV y OARAC incluyeron a DTG entre los agentes ARV preferidos para su uso en personas con potencial de maternidad y para su uso en personas embarazadas.
- DTG se recomienda junto con el backbone (dos ITRAN) para lactantes mayores de 4 semanas de edad y con peso mayor de 3 Kg, niños y adolescentes, tanto para iniciar el tratamiento antirretroviral como para segunda línea.
- En México está recomendado como tratamiento de primera línea más un backbone con dos ITRAN en  $\geq 6$  años de edad o con un peso  $\geq 20$ kg. Las guías nacionales e internacionales basan esta recomendación en la potencia virológica y el perfil de seguridad observado para esta combinación.
- En México se recomienda un régimen con DTG como esquema preferente para el tratamiento postexposición al VIH.

### **BICTEGRAVIR. (BIC)**



Es un Inhibidor de integrasa de segunda generación, con una alta barrera genética a resistencias, se encuentra co-formulado con emtricitabina y tenofovir alafenamida. BIC/FTC/TAF fue aprobado por la FDA en 2018 para su uso en adultos y en 2019 para su uso en adolescentes que pesen  $\geq 25$ kg. En octubre de 2021, recibió aprobación por

la FDA para su uso en niños que pesan entre 14 y 25 kg. No se encuentra disponible en el mercado como monoterapia.

En abril de 2022 se aprobó para niños  $\geq 2$  años y peso  $\geq 14$  kg.

Se puede usar de primera línea o como segunda línea, para reemplazar el régimen actual en los pacientes con supresión virológica (carga viral  $< 50$  copias/mL).

### **Farmacocinética y farmacodinamia.**

BIC inhibe la replicación del VIH-1 al bloquear el paso de transferencia de hebras de la integración del ADN viral en el genoma del huésped.

El tiempo máximo de plasma es de 2 a 4 horas.

Se une a proteínas en  $>99\%$ , su relación en sangre-plasma es de 0.64

Se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación por UGT1A1 con citocromo P450 (CYP) 3A4.

Su vida media es de 17.3 horas, se excreta en orina en el 35% y por las heces en el 60%

## Dosis y vía de administración.

Existen 2 formulaciones de BIC/FTC/TAF:

Tableta de 30 mg/120 mg /15 mg y la tableta de 50mg/200mg/25mg

Según los diferentes estudios en pacientes pediátricos se recomiendan las siguientes dosis:

En pacientes >14 kg a 25 kg un comprimido de 30 mg/ 120 mg /15 mg una vez al día y en mayores de 25 kg un comprimido de 50 mg/ 200 mg/ 25 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave no se recomienda su uso.

En México sólo contamos con (Biktarvy) comprimido con 50 mg/ 200 mg / 25 mg.

## Eventos adversos y toxicidad.

Los principales efectos adversos son los siguientes:

Efectos adversos	
Aumento de peso 18.6%(33)	
Ictericia 12%	
1-10%	
Adultos	Niños
Diarrea 3-6%	Insomnio
Náuseas 3-5%	Ansiedad
Cefalea 4-5%	Dolor abdominal
Aumento de creatinina quinasa 4%	
Pesadillas 3%	
Neutropenia 2%	
Aumento de ALT o AST 1-2%	
Informes posteriores a comercialización	
Angioedema	
Urticaria	

## Resistencia a Bictegravir

BIC ha demostrado una potente actividad antiviral in vitro contra múltiples mutaciones de integrasa incluidas mutaciones dobles como G140S/Q148H resistentes a RAL, mutaciones G118R, R263K y H51Y/R263K resistentes a DTG. Diferentes estudios in vitro han demostrado que la mutación R263K confiere resistencia de bajo nivel a BIC (<3 veces) (27)

En marzo de 2019 un paciente infectado por VIH con experiencia con antirretrovirales fue ingresado al hospital debido a toxoplasmosis cerebral. Después de someterse a un tratamiento con sulfadiazina-pirimetamina durante dos semanas, inició tratamiento con BIC/FTC/TAF, con 6,01 copias de registro de ARN del VIH/ml y 37 células CD4/uL. después de 2 meses de TAR, se produjo deterioro neurológico, a las 2 semanas se confirmó el fallo virológico con 4.01

copias de ARN del VIH/ml y se detectaron mutaciones de resistencia R263K y M184V, asociándose la primera a resistencia a BIC. <sup>(27)</sup>

Así mismo se ha demostrado que las mutaciones en la posición Q148 de la integrasa del VIH-1 (IN) confiere un amplio rango de resistencia a BIC. <sup>(28)</sup>

Los virus que albergan múltiples mutaciones primarias de resistencia al INSTI como E138A/ G140A/ G163r/ Q148R y E138k/ G140A/ S147G/ Q148K condujeron a una menor susceptibilidad a BIC. <sup>(28)</sup>

### **Estudios sobre Bictegravir en pacientes pediátricos:**

#### **NCT02881320 Clinical Trial**

Los objetivos principales de este estudio se dividen en la fase A para evaluar la farmacocinética y confirmar la dosis. <sup>(29)</sup>

La fase B evalúa la seguridad y tolerabilidad de la co-formulación de BIC/FTC/TAF hasta la semana 24 de su inicio. <sup>(29)</sup>

BIC/FTC/TAF se ha estudiado en adolescentes (cohorte 1) de 12 años a <18 años y con peso  $\geq 35$  kg y en dos cohortes de pacientes más jóvenes: La cohorte 2, de 6 años a <12 años que pesaban  $\geq 25$  kg, y la cohorte 3, de  $\geq 2$  años de edad que pesan  $\geq 14$  kg a <25 kg. <sup>(29)</sup>

Las cohortes 1 y 2 recibieron la formulación de BIC/FTC/TAF para adultos. La cohorte 3 recibió BIC 30 mg/ FTC 120 mg/ TAF 15 mg. En general, el medicamento fue bien tolerado en todos los participantes en todas las cohortes. A las 24 semanas los 50 adolescentes (Cohorte 1) y 50 niños (Cohorte 2) mantuvieron la supresión viral, y en la semana 48, 49 los 50 participantes de cada cohorte mantuvieron la supresión. Entre los niños de la cohorte 3, después de 24 semanas los 12 participantes mantuvieron supresión viral. <sup>(29)</sup>

### **Recomendaciones para el uso de Bictegravir:**

- BIC/FTC/TAF se recomienda como régimen preferido basado en el INSTI para niños  $\geq 2$  años y con peso  $\geq 14$  kg. Según el HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV and Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Esta recomendación se basa en la potencia del perfil virológico y seguridad observado para esta combinación en estudios pediátricos y de adultos.
- En México se recomienda BIC como parte del régimen preferido en mayores de 12 años.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Con el advenimiento de nuevos medicamentos como los inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) como parte de la terapia antirretroviral altamente efectiva se busca marcar un cambio de alto impacto en el tratamiento de los pacientes, donde en el caso de los adultos desde el 2018 se dejó de utilizar efavirenz como primera línea de tratamiento, proponiendo que los

INSTI ocupen este lugar, debido a los diversos efectos adversos y el incremento del porcentaje de resistencia a los ITRANN.

En el caso de los pacientes pediátricos los inhibidores de proteasa presentan múltiples efectos adversos sobre todo metabólicos, por lo que se pretende que a corto o mediano plazo también sean sustituidos por INSTI.

Los INSTI presentan numerosas ventajas entre ellas, suprimen la carga viral en menor tiempo, logrando disminuir 1 log en menos de 12 semanas de tratamiento, presentan menor toxicidad, menor interacción farmacológica en particular con los fármacos que se metabolizan por el CYP450 lo cual es de suma importancia en el tratamiento de tuberculosis, además como beneficio adicional se puede lograr administrar un menor número de píldoras y administración de medicamentos menos frecuente ya que estos se pueden administrar cada 24 hrs lo que en conjunto puede mejorar la adherencia al tratamiento. <sup>(11)</sup>

Los INSTI son el tratamiento de elección en adultos debido a su eficacia virológica, su bajo perfil de toxicidad y su barrera genética alta; pero la información en pediatría es limitada y las recomendaciones se basan principalmente en estudios en adultos, existen más de 15 estudios sobre el uso de RAL en adultos.

Como los que se presentan a continuación:

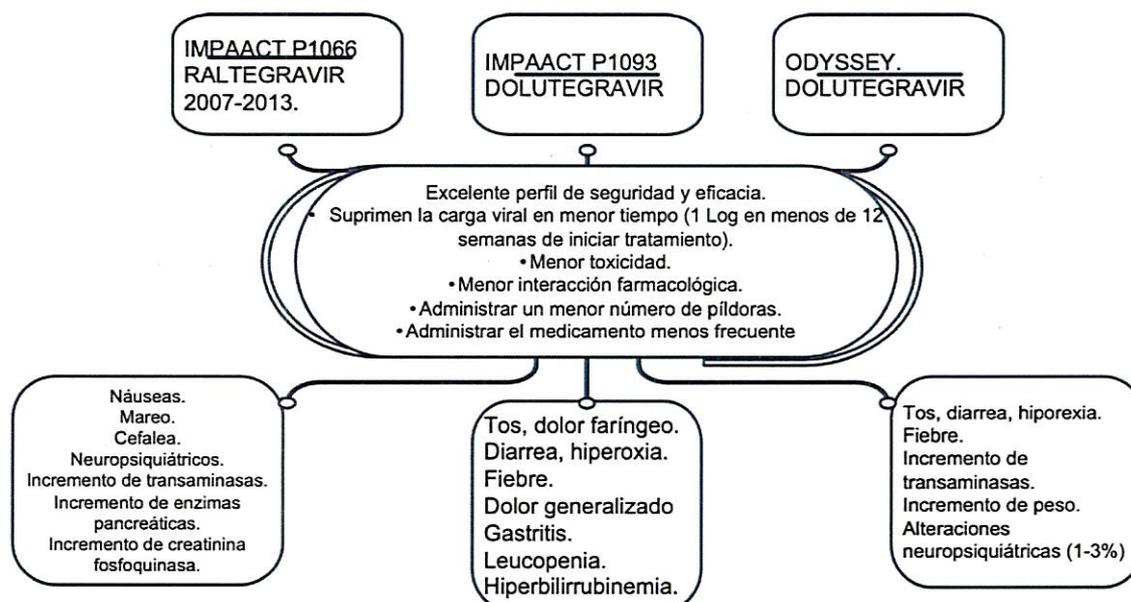
Raltegravir.	Dolutegravir		Efectos Adversos más frecuentes.	
BENCHMRK	SPRING 1-2		Diarrea, mareo.	Cefalea.
STARTMRK	SINGLE		transaminasas	Lipasa.
Protocol 004.	FLAMINGO		Creatinina.	Creatinina quinasa
Study 145 SECOND-LINE	SAILING		<2%	insomnio
SAILING EARNEST.	VIKING 1-4		CROI 2020	Incremento de peso 85% vs 55%

Los cuales han informado sobre los principales efectos adversos con el uso de este grupo de antirretrovirales en adultos, además se ha comprobado un perfil de seguridad de DTG hasta en un 85% contra tenofovir en un 55%

Los INSTI se recomiendan por OARAC (Office of AIDS Research Advisory Council) como tratamiento de primera línea en pacientes en edad pediátrica con infección por VIH tanto NAIVE como experimentados.

Como hemos comentado existen pocos ensayos clínicos acerca de los efectos adversos a largo plazo de estos medicamentos, y usualmente pasan varios años hasta que estos fármacos se aprueben en la población pediátrica. <sup>(1)</sup>

Los efectos adversos de este grupo de antirretrovirales no han sido del todo estudiados en la edad pediátrica, se cuentan únicamente con el estudio IMPAACT P1066, P1093 y ODYSSEY que únicamente se limitaron en población africana.



Principales efectos adversos con el uso de inhibidores de integrasa.

Reacciones Adversas	Raltegravir	Dolutegravir	Bictegravir
<b>Psiquiátricas</b>			
Insomnio	4%	3%	2%
Pesadillas	2%	<1%	3%
<b>Neurológicos</b>			
Cefalea	4%	3%	5%
Mareo	2%	<1%	2%
<b>Gastrointestinales</b>			
Náuseas	<2%	5%	3-5%
Diarrea		3%	3-6%
<b>Hematológicas</b>			

Neutropenia	3%	3%	2%
Trombocitopenia	2%	-	-
Metabólicas			
Hiperglucemia	2-7%	7%	-
Hipertrigliceridemia	-	17%	-
Hipercolesterolemia	-	3%	3%
Hepáticas			
Hiperbilirrubinemia	4%	2%	-12%
Incremento de aspartato aminotransferasa	1-8%	3%	2%
Incremento de alanino aminotransferasa	2-11%	3%	1%
Incremento de fosfatasa alcalina	3%	-	-
Renales			
Incremento de creatinina	<1%	<2%	-
Pancreáticas			
Incremento de lipasa	2-4%	1-8%	-
Incremento de amilasa	-	-	2%
Neuromuscular			
Incremento de fosfoquinasa	2-5%	2-7%	4%
Otras			
Incremento de peso	Postcomercialización		

En México la CENSIDA/Secretaría de Salud recomienda en la guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH el uso de RAL junto con el backbone desde el nacimiento o en mayores de 2 kg de peso, en mujeres embarazadas o en mujeres que estén planeando un embarazo próximo y como régimen preferido para profilaxis postexposición. También recomienda DTG junto con backbone como el esquema preferido para lactantes mayores de 4 semanas de edad y con peso mayor de 3 Kg, niños y adolescentes, tanto para iniciar el tratamiento antirretroviral como para segunda línea y BIC en mayores de 12 años de edad. Ya se cuenta con algunos de estos fármacos de manera comercial y como parte del repertorio de fármacos en CENSIDA

Por lo que conocer si estos fármacos presentan efectos adversos similares a los de la población adulta o si presentan algún otro efecto adverso adicional en la población pediátrica es de suma importancia para poder prescribirlos de manera confiable y segura.

## **JUSTIFICACIÓN**

Los INSTI son un grupo de antirretrovirales novedosos en el tratamiento del VIH. Debido a su eficacia virológica y perfil de toxicidad estos antirretrovirales se han convertido en el tratamiento de elección en adultos y ahora en pacientes pediátricos tanto por las guías de manejo internacionales como nacionales; Sin embargo la información en pediatría es limitada.

En México no contamos con ningún ensayo clínico acerca de los efectos secundarios de estos antirretrovirales en pacientes pediátricos. Por lo que estudiar a la población con VIH/SIDA a los que se indican estos medicamentos como parte del esquema antirretroviral, ya sean NAIVE o experimentados es muy importante para valorar el perfil de seguridad y eficacia en nuestra población.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de efectos adversos secundarios al uso de inhibidores de la integrasa en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA que inician tratamiento antirretroviral y en los pacientes experimentados que requieren cambio de antirretroviral tratados en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2016 al 31 de marzo de 2022?

¿Cuales son los efectos adversos secundarios al uso de inhibidores de la integrasa en la población pediátrica mexicana con VIH/SIDA

## **OBJETIVOS**

### Objetivo general

Conocer cuál es la frecuencia de efectos adversos secundarios al uso de inhibidores de la integrasa en pacientes con diagnóstico de VIH/sida que inician tratamiento antirretroviral, y en los pacientes experimentados que requieren cambio de tercer componente de su TARA .

### Objetivos específicos

- Describir cuál es la frecuencia de los efectos adversos secundarios al uso de inhibidores de la integrasa en pacientes con diagnóstico de VIH/sida que inician tratamiento antirretroviral, y los que ya tienen experiencia con el uso de los mismos.
- Describir las variables demográficas: edad y sexo de la población en estudio.
- Describir los efectos adversos dependiendo del fármaco elegido de tratamiento.
- Reportar en qué momento del tratamiento fue que se presentaron dichos efectos adversos
- Conocer la carga viral al momento del inicio del tratamiento con INSTI.
- Conocer la cuenta de linfocitos T CD4 +, linfocitos T CD8 + y su relación al momento del inicio del tratamiento con INSTI.

- Conocer el momento en el que los pacientes lograron supresión virológica con el uso de INSTI.

## **METODOLOGÍA.**

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

#### Población objetivo

Todos los pacientes de 12 a 18 años de edad, de cualquier sexo, con diagnóstico de VIH/SIDA en tratamiento con inhibidores de integrasa.

#### Población elegible

Tratados en el Instituto Nacional de Pediatría desde el 01 de enero de 2016 al 31 de marzo de 2022.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes entre 12 a 18 años de edad, de cualquier sexo, del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de infección por VIH/SIDA, naive o experimentados en tratamiento con inhibidores de la integrasa.

#### Criterios de exclusión:

- Expedientes que no cumplan con el 80% de la información requerida.
- Pacientes que hayan abandonado el seguimiento por 6 meses.
- Pacientes que hayan sido referidos de otra unidad médica con tratamiento ya instaurado con inhibidores de integrasa.
- Pacientes que tuvieron que ser referidos o contra referidos a otra unidad médica con menos de 6 meses de tratamiento

## **RECURSOS**

### **Recursos humanos:**

Se solicitará apoyo al personal del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría para la búsqueda de los expedientes clínicos físicos. La revisión de los expedientes tanto en su formato físico como electrónico, el llenado de la base de datos y análisis estadístico serán realizados por la autora de la tesis.

#### Recursos materiales

Para la realización de la base de datos y análisis estadístico, se utilizará una computadora del Instituto Nacional de Pediatría con acceso al sistema de

expedientes clínicos electrónicos.

## **MÉTODOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **Métodos**

Para llevar a cabo el presente estudio, se realizará una revisión de expedientes tanto física como electrónica de cada caso y se completará una base de datos que documentará las múltiples variables expuestas previamente.

Los datos demográficos a considerar son edad, sexo y lugar de procedencia.

De los datos de tratamiento se registrará el tratamiento antirretroviral previo, la fecha de inicio de INSTI, si es paciente NAIVE o ha tenido tratamiento previo.

En cuanto a los efectos adversos secundarios al tratamiento se evaluarán de manera periódica (cada 3 meses) conforme a lo normado en los lineamientos de CENSIDA, la carga viral, conteo de linfocitos T CD4 y T CD8, así como biometría hemática, pruebas de función hepática, glucosa sérica, perfil de lípidos y peso de los pacientes en tratamiento con INSTI y se registraron los signos y síntomas encontrados tanto en el interrogatorio como en la exploración física, así como las alteraciones en los estudios de laboratorio. El tratamiento de los mismos y si se requirió modificaciones en el tratamiento antirretroviral

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Conforme al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México, y con base en el artículo 3, la investigación en salud es un proceso que tiende a contribuir a las buenas acciones en salud, asimismo de acuerdo a lo señalado en el título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos y conforme a lo señalado en el capítulo 1 artículo 17 fracción 1, la presente investigación establece un nivel nulo de riesgo, ya que el método empleado es documental y no se modifican las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan. Así mismo, con base en los artículos 13, 16 de la misma ley, se protege la dignidad de los participantes, sus derechos y bienestar no dando a conocer su identidad solo que los resultados lo requieran y lo autorice. De igual forma y con base en el artículo 23 se dispensa el obtener el consentimiento informado por el nulo nivel de riesgo en la investigación.

En esta investigación se asegura que el manejo de la información sea de manera confidencial y sólo para los fines descritos en el protocolo. En apego a las buenas prácticas de la investigación, se garantiza que este estudio no atenta contra la salud o integridad de ninguna persona.

El objetivo de esta investigación, basados en el estudio bioético, es mejorar o al menos ponderar la calidad de vida para el paciente, y se atiende a los cuatro principios básicos de la bioética:

- Autonomía: capacidad de las personas de deliberar sobre sus finalidades personales y de actuar bajo la dirección de las decisiones que pueda tomar. Todos

los individuos deben ser tratados como seres autónomos y las personas que tienen la autonomía mermada tienen derecho a la protección.

- Beneficencia: "Hacer el bien", la obligación moral de actuar en beneficio de los demás. Curar el daño y promover el bien o el bienestar. Es un principio de ámbito privado y su no cumplimiento no está penado legalmente.

- No-maleficencia: Es el *primum non nocere*. No producir daño y prevenirlo. Incluye no matar, no provocar dolor ni sufrimiento, no producir incapacidades. No hacer daño. Es un principio de ámbito público y su incumplimiento está penado por la ley.

- Justicia: Equidad en la distribución de cargas y beneficios. El criterio para saber si una actuación es o no ética, desde el punto de vista de la justicia, es valorar si la actuación es equitativa. Debe ser posible para todos aquellos que la necesiten. Incluye el rechazo a la discriminación por cualquier motivo. Es también un principio de carácter público y legislado.

### **Análisis estadístico**

Recolección de datos mediante la revisión de expedientes físicos y electrónicos de pacientes mayores de 12 años de edad con diagnóstico VIH/SIDA en tratamiento con inhibidores de integrasa del 01 de enero de 2016 al 31 de marzo de 2022. Se elaborará una base de datos en Excel que incluya todas las variables seleccionadas para el estudio, análisis de datos en SPSS versión 21. Presentación de datos mediante tablas y gráficas. Variables cuantitativas se presentarán en medidas de tendencia central y dispersión, las variables cualitativas se presentarán en porcentaje o proporción

## RESULTADOS

Se realizó revisión de expedientes de pacientes con el diagnóstico de infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana que reciben terapia antirretroviral con inhibidores de integrasa en el periodo entre 2016 a 2022 en la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría.

Se obtuvo una muestra de 44 pacientes, 19 pacientes fueron excluidos debido a que 6 pacientes iniciaron tratamiento con inhibidores de integrasa hace menos de 6 meses (2 de ellos egresaron por mayoría de edad y otro fue trasladado al Instituto Mexicano del Seguro Social para continuar manejo). Los otros 13 pacientes son menores de 12 años de edad.

Por lo que se incluyeron 25 pacientes en el análisis final, de los cuales el 52% son mujeres (n=13) ver gráfico 1.

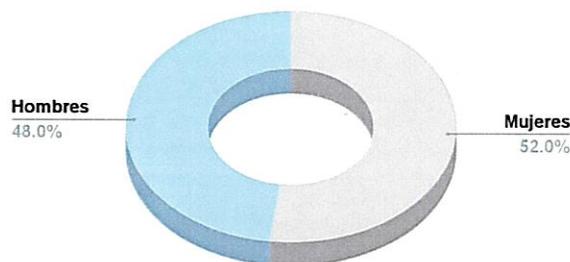


Gráfico 1. Relación hombres y mujeres en tratamiento con INSTI.

La edad media de la población al diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana fue de 17.12 meses ( 1 año 4 meses), con DE 23.23, mientras que la edad media al cambio del TARA fue de 164.6 meses (13 años 7 meses) con DE 18.49.

Previo al inicio de INSTI el 100% de los pacientes incluidos en este estudio tenía tratamiento antirretroviral, el cual constaba de los siguientes medicamentos: el 84% de los pacientes (n=21) ABC, 3TC y LPV/r.

12% (n=3) el esquema se conformaba de TDF, 3TC, LVP/r esto debido a que el esquema inicial de los dos pacientes tenía D4T.

Otro paciente (4%, n=1) esquema previo compuesto por FTC, TDF, LVP/r. (Gráfico 2)

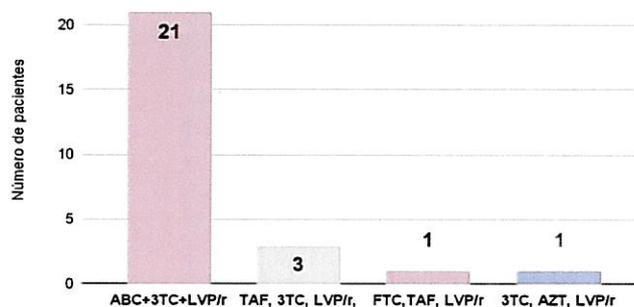


Gráfico 2. Esquema antirretroviral previo.

## Cambio de TARA

Al 100% de los pacientes se le realizó cambio del esquema de TARA, iniciando un INSTI.

El esquema antirretroviral actual fue el siguiente: (Tabla 1)

Esquema ARV	100%, N=25
3TC, ABC, DTG	64% N=16
TDF, FTC, DTG	12% N= 3
3TC, AZT, DTG	4% N=1
TDF, DRV, RTV, RAL	8% N=2
FTC, TAF, BIC	12% N=3

Tabla 1. Esquema antirretroviral posterior al inicio de INSTI

En cuanto al motivo de cambio de TARA e inicio de INSTI se buscó simplificar el tratamiento en el 60% (n=15), el 40% (n=10) se realizó cambio por falla virológica, de los cuales se encontró como causa de la falla el mal apego a tratamiento en el 16% (n= 4), se realizó genotipificación al 24% (n=6), y se encontraron genes de resistencia en el 16% (n=4) y finalmente no se encontró causa aparente de la falla virológica en 8% (n=2), Gráfico 3.

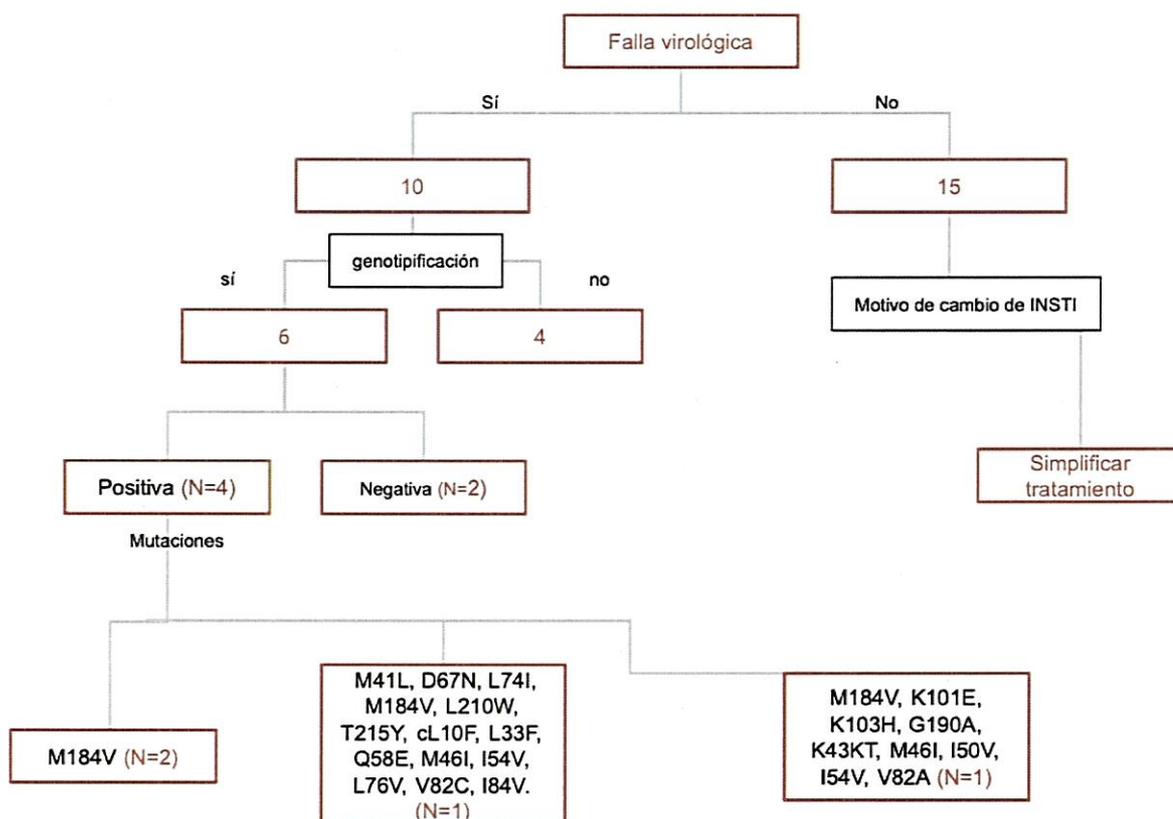


Gráfico 3 Falla virológica.

## Falla virológica

Diez pacientes (40%, n=25) que se encontraban en tratamiento antirretroviral presentaron falla virológica, es decir dos cargas virales de VIH consecutivas por encima de 200 copias/ml.

En cuanto a las cargas de VIH que presentaron estos pacientes fueron las siguientes: (Tabla 2, Gráfico 4)

Carga viral	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10
1	4669	42000	2671	13728	4800	2355	3790	16400	19800	61600
2	7955	1208	4077	2397	8071	2600	23012	26500	123000	49300

Tabla 2. Carga viral de pacientes al diagnóstico de falla virológica.

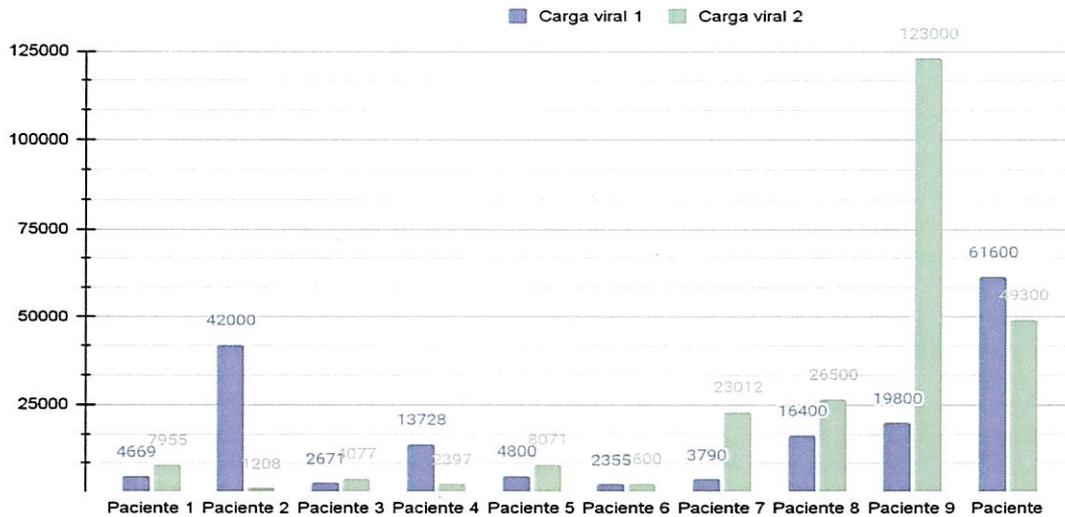


Gráfico 4. Carga viral de pacientes al diagnóstico de falla virológica.

## Resistencia

Cuatro pacientes de nuestro estudio (16%, n=25) presentaron mutaciones relacionadas con resistencia a antirretrovirales, las cuales fueron detectadas mediante genotipificación, (este estudio se realiza cuando los pacientes presentan falla virológica y sus cargas virales se encuentran igual o por encima de 2000 copias/ $\mu$ L en dos mediciones diferentes)

En 2 de los pacientes (50%, n=4) se detectó la mutación M184V.

Los otros 2 pacientes (50%, n=4) se detectaron múltiples mutaciones, las cuales se exponen en el siguiente cuadro (Tabla 3)

Paciente	Mutación	Resistencia que le confiere
1	M184V	NTRI
2	M184V	NTRI
3	M184V K101E, K103H, G190A K43KT, M46I, I50V, I54V,	NTRI NNRTI PI
4	M41L, D67N, L74I, M184V, L210W, T215Y L10F, L33F, Q58E, M46I, I54V, L76V, V82C, I84V	NTRI PI

Tabla 3. Mutaciones, genes de resistencia y ARV a los que confieren resistencia.

Por lo que a los pacientes con mutación M184V se hizo cambio al siguiente TARA: FTC, TAF, BIC y a los pacientes con múltiples genes de resistencia se determinó tratamiento con: TAF + DRV + RTV + RAL

### SUPRESIÓN VIROLÓGICA

Posterior al inicio de INSTI los pacientes con falla virológica (n=10) lograron supresión virológica con una media de tiempo de 56 semanas, DE 51.12.

Cuatro pacientes (40%, n=10) lograron la supresión virológica a las 24 semanas de haber iniciado INSTI, dos pacientes (20%) a las 36 semanas, dos pacientes (20%) a las 48 semanas, y otros dos pacientes (10%) a las 120 y 176 semanas respectivamente. De estos dos últimos pacientes uno presentaba genotipo positivo para múltiples resistencias a ARV y otro con mal apego al tratamiento. (Gráfico 5)

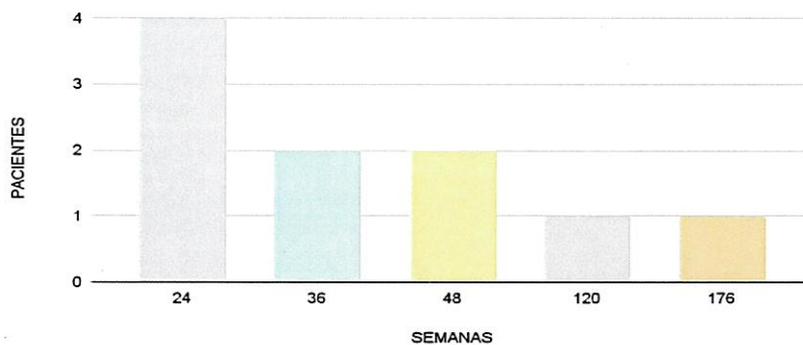


Gráfico 5. Tiempo en en semanas en el que se obtuvo supresión virológica.

En cuanto al descenso logarítmico de carga del virus de inmunodeficiencia humana la media fue de 2.5 Log, en el siguiente gráfico se muestra a cada paciente con falla virológica y la comparación entre Log al inicio del INSTI (columna), posterior a la supresión virológica (línea morada) y total de Log que descendieron (línea verde) . (Gráfico 6)

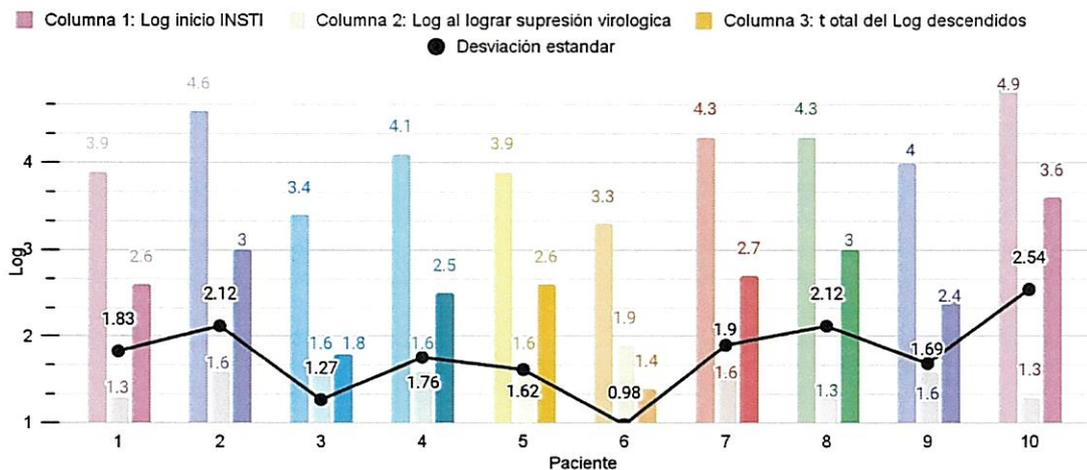


Gráfico 6. Log que descendieron posterior al inicio de INSTI

## ESTADO INMUNOLÓGICO

De los 25 pacientes incluidos en el estudio, 8 (32%) cursaban con falla inmunológica moderada. El resto de los pacientes, (n=17, 68%) se encontraban sin falla inmunológica.

## ENFERMEDADES OPORTUNISTAS

Dos pacientes (8%) presentaron infección oportunista "candidiasis orofaríngea"

### EFFECTOS ADVERSOS

De los 25 pacientes incluidos en este estudio el 84% (n=21) presentó efectos adversos posterior al inicio de INSTI, 5 pacientes (20%) presentaron dos efectos adversos (aumento de peso e hipertrigliceridemia), el resto de los pacientes (64%, n=16) solo presentaron un efecto adverso, los cuales se describen a continuación; 36% (n=9) incremento de peso, 20% (n=5) hipertrigliceridemia y 8% (n=2) alteraciones psiquiátricas (un paciente con trastorno de ansiedad generalizada y el otro depresión moderada) (Gráfico 7 y 8)

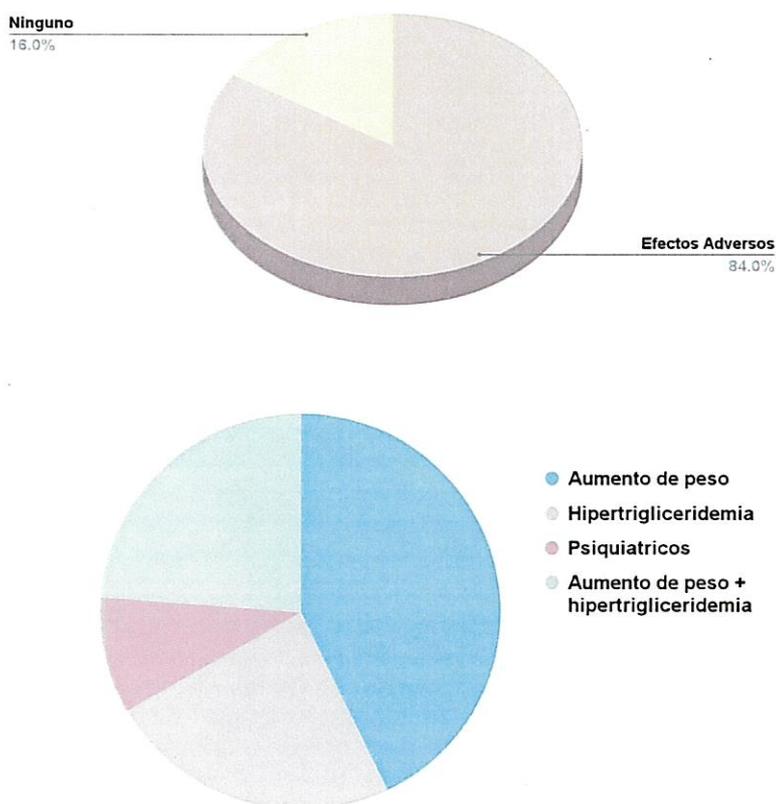


Gráfico 7 y 8. Efectos adversos

Se clasificaron los efectos adversos de acuerdo al grado de gravedad, con base en la Division of AIDS (DAIDS), en su tabla para grado de severidad de efectos

adversos en adultos y pediátricos ( Table for Grading Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, versión 2.1 del 2017), reportamos los 21 efectos adversos grado 1 (evento leve) (Tabla 4)

Efecto Adverso	Frecuencia	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>RALTEGRAVIR (RAL)</b> (2/21)					
Aumento de peso	0	0	0	0	0
Hipertrigliceridemia	2	2	0	0	0
Psiquiátricos	0	0	0	0	0
Aumento de peso + hipertrigliceridemia	0	0	0	0	0
<b>DOLUTEGRAVIR (DTG)</b> (17/21)					
Aumento de peso	8	8	0	0	0
Hipertrigliceridemia	3	3	0	0	0
Psiquiátricos	1	1	0	0	0
Aumento de peso + hipertrigliceridemia	5	5	0	0	0
<b>BICTEGRAVIR (BIC)</b> (2/21)					
Aumento de peso	1	1	0	0	0
Hipertrigliceridemia	0	0	0	0	0
Psiquiátricos	1	1	0	0	0
Aumento de peso + hipertrigliceridemia	0	0	0	0	0

Tabla 4. Efectos adversos por ARV según grado de severidad de la DAIDS.

Se realizó análisis estadístico en relación al sexo con la presentación de efectos adversos, tanto de manera general, así como por cada ARV. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Variable	Femenino (n, %)	Masculino (n, %)
Efecto adverso (N)	9 (42.9)	12 (57.1)
Aumento de peso + Hipertrigliceridemia (5)	2 (9.5)	3 (14.2)
Aumento de peso (9)	2 (9.5)	7 (33.3)
Hipertrigliceridemia (5)	4 (19)	1 (4.7)
Trastorno de ansiedad generalizada (1)	0 (0)	1 (4.7)
Depresión moderada (1)	1 (4.7)	0 (0)

Tabla 5. Efectos adversos relacionados al uso de INSTI con base en el sexo.

Evaluamos la frecuencia de efectos adversos asociados a la prescripción individual de cada INSTI.

Dolutegravir fue indicado en 20 pacientes, de los cuales, el 15% no presentaron efectos adversos asociados. Se reportan 8 casos ( 40%) de aumento de peso, 5

casos (25%) presentaron aumento de peso e hipertrigliceridemia, 3 pacientes (15%) hipertrigliceridemia y 1 paciente (5%) trastorno de ansiedad generalizada, siendo todos grado 1 de la clasificación de la DAIDS.

Bictegravir en segundo lugar de prescripción, con 3 pacientes en tratamiento, de los cuales el 33.3% no presentó efectos adversos. Se reporta 1 paciente (33.3%) con aumento de peso y 1 paciente (33.3%) con depresión moderada.

Se indicó Raltegravir a 2 pacientes, en el 100% se presentaron efectos adversos, Se reportan 2 casos de hipertrigliceridemia siendo grado 1 de la clasificación de la DAIDS.

(Gráfico 9)

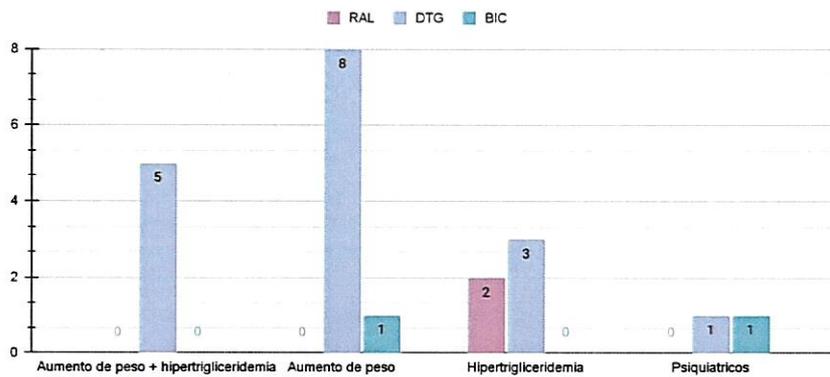


Gráfico 9. Efectos adversos relacionados a cada INSTI.

En total 14 pacientes presentaron incremento de peso posterior al inicio de INSTI, En cuanto a la relación hombres y mujeres que presentaron incremento de peso posterior al inicio de INSTI el 64.3% (N=9) correspondían a hombres, ver gráfico 10.

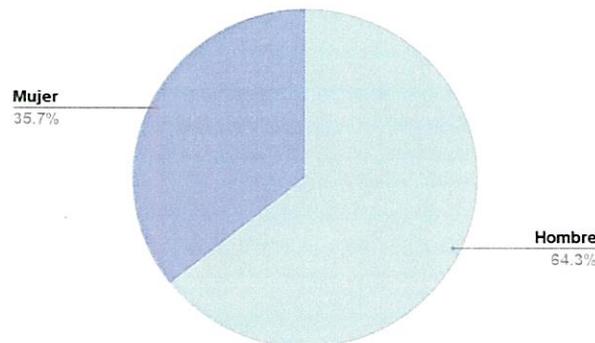


Gráfico 10. Relación hombres y mujeres con incremento de peso secundario a INSTI

El estado nutricional previo al inicio de INSTI fue el siguiente: 7 pacientes (50%) con peso bajo, 1 paciente (7.14%) con obesidad leve. Al finalizar el estudio el diagnóstico nutricional se modificó de la siguiente manera: 7 pacientes (50%) peso normal, 3 pacientes (21.42%) sobrepeso y 1 paciente (7.14%) obesidad leve, ver gráfico 11.

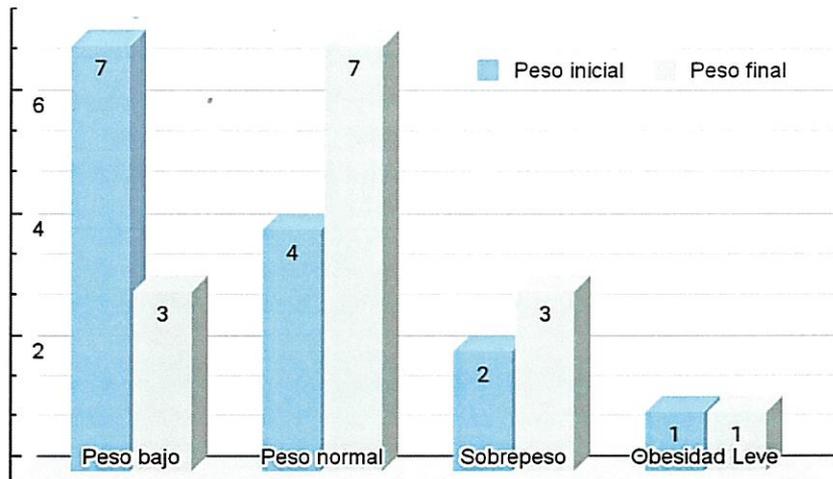


Gráfico 11. Diagnóstico nutricional previo al inicio de INSTI y al final del estudio.

En las siguientes gráficas (12 y 13) se muestra como fue el incremento de peso, IMC y el peso total incrementado de cada paciente en cada visita médica, las cuales se realizan cada 12 semanas.

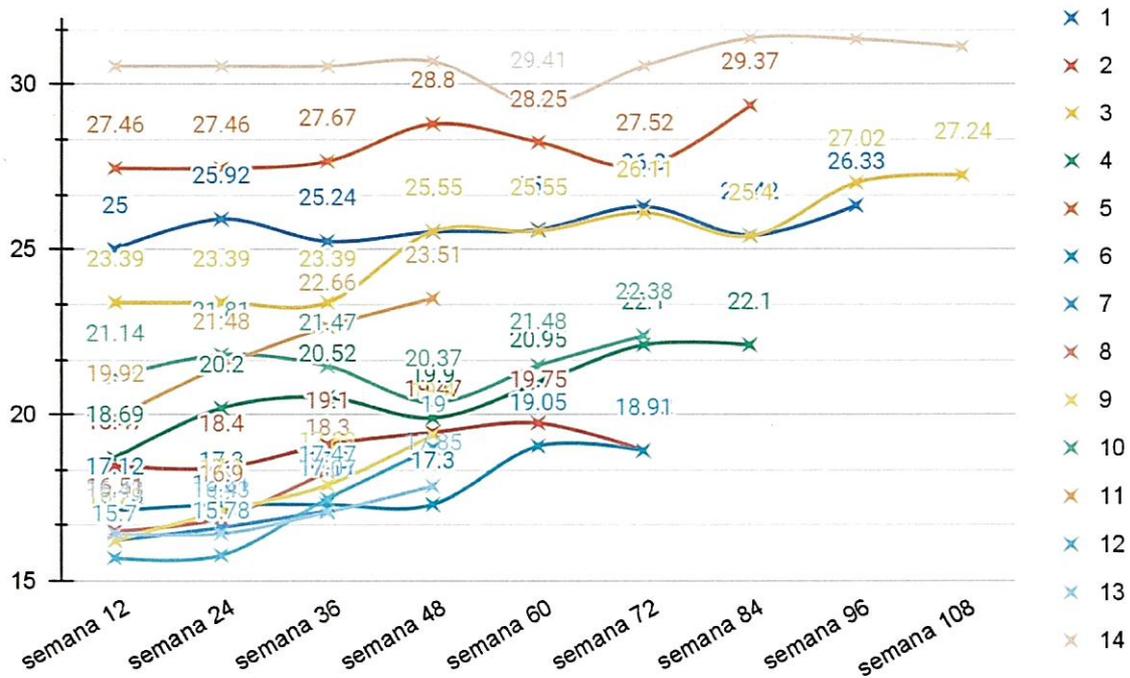


Gráfico 12. Cambios en el IMC durante el seguimiento.

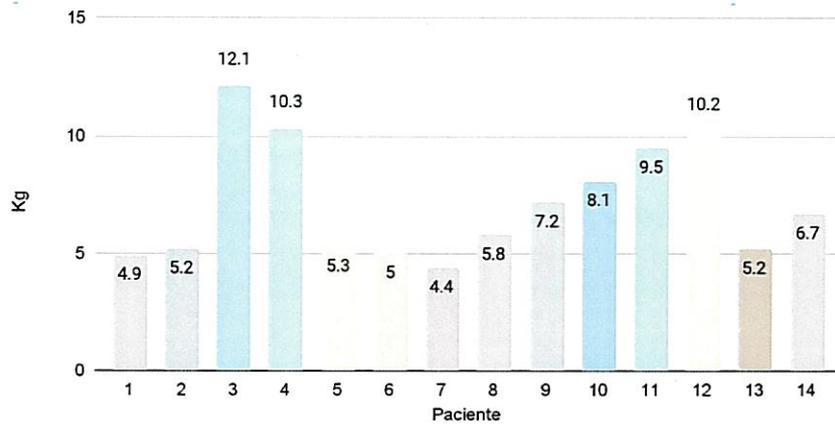


Gráfico 13. Aumento total de peso por paciente

La media del aumento total de peso fue de 7.1Kg, con una DE 2.48  
 El tiempo entre el inicio de INSTI e incremento de peso, en el 100% de los pacientes (n=14) ocurrió en las primeras 12 semanas de haber iniciado el tratamiento con inhibidores de integrasa.

En el siguiente gráfico (14) y tabla (6) , se ilustra cómo fue el incremento de peso en cada uno de los pacientes.

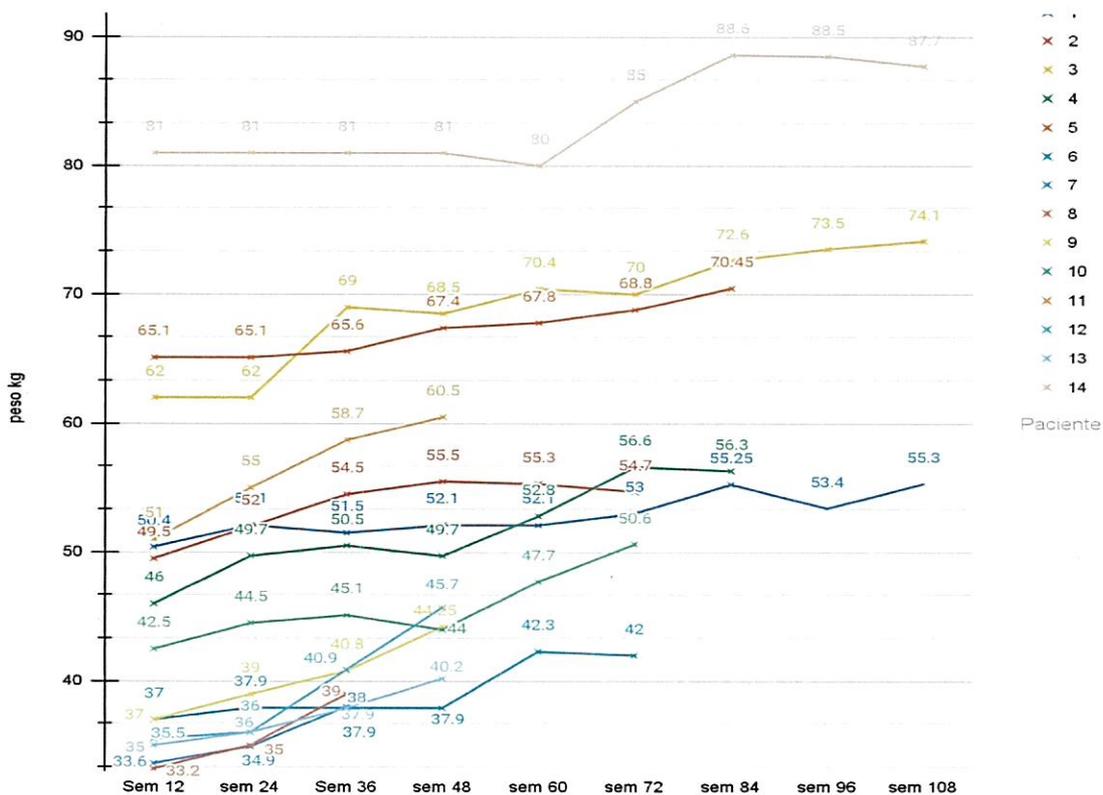


Gráfico 14. Cambios en el peso durante el seguimiento.

Paciente	Peso en Kg en cada semana de evaluación									Aumento total de peso
	12	24	36	48	60	72	84	96	108	Kg
1	50.4	52.1	51.5	52.1	52.1	53	55.25	53.4	55.3	4.9
2	49.5	52	54.5	55.5	55.3	54.7				5.2
3	62	62	69	68.5	70.4	70	72.6	73.5	74.1	12.1
4	46	49.7	50.5	49.7	52.8	56.6	56.3			10.3
5	65.1	65.1	65.6	67.4	67.8	68.8	70.45			5.3
6	37	37.9	37.9	37.9	42.3	42				5
7	33.6	34.9	38							4.4
8	33.2	35	39							5.8
9	37	39	40.8	44.25						7.2
10	42.5	44.5	45.1	44	47.7	50.6				8.1
11	51	55	58.7	60.5						9.5
12	35.5	36	40.9	45.7						10.2
13	35	36	37.9	40.2						5.2
14	81	81	81	81	80	85	88.6	88.5	87.7	6.7

Tabla 6. Cambios en el peso, en cada paciente durante el seguimiento.

### HIPERTRIGLICERIDEMIA

Posterior al inicio de INSTI 10 pacientes (40%, N=25) presentaron hipertrigliceridemia, de los cuales 5 (50%, N=10) también presentaron incremento de peso. La relación entre hombres y mujeres fue la siguiente: 6 (60%, N=10) del sexo femenino, ver gráfico 15

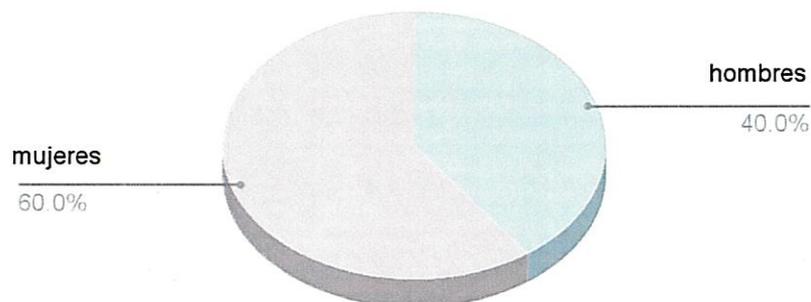


Gráfico 15. Relación hombres/mujeres con hipertrigliceridemia.

Previo al inicio de INSTI, 4 (40%, N=10) pacientes presentaban hipertrigliceridemia con cifras de triglicéridos cuando 151, 165, 166 y 228, el resto de pacientes (N=6) presentaban cifras de triglicéridos dentro de parámetros normales para la edad. En los siguientes gráficos se muestra cómo fueron variando las cifras de triglicéridos en cada paciente durante este estudio. Estas, al igual que el resto de estudios de laboratorio que se comentarán más adelante, se tomaron según las guías nacionales e internacionales, en cada consulta médica, es decir cada 12 semanas. Gráfico 16

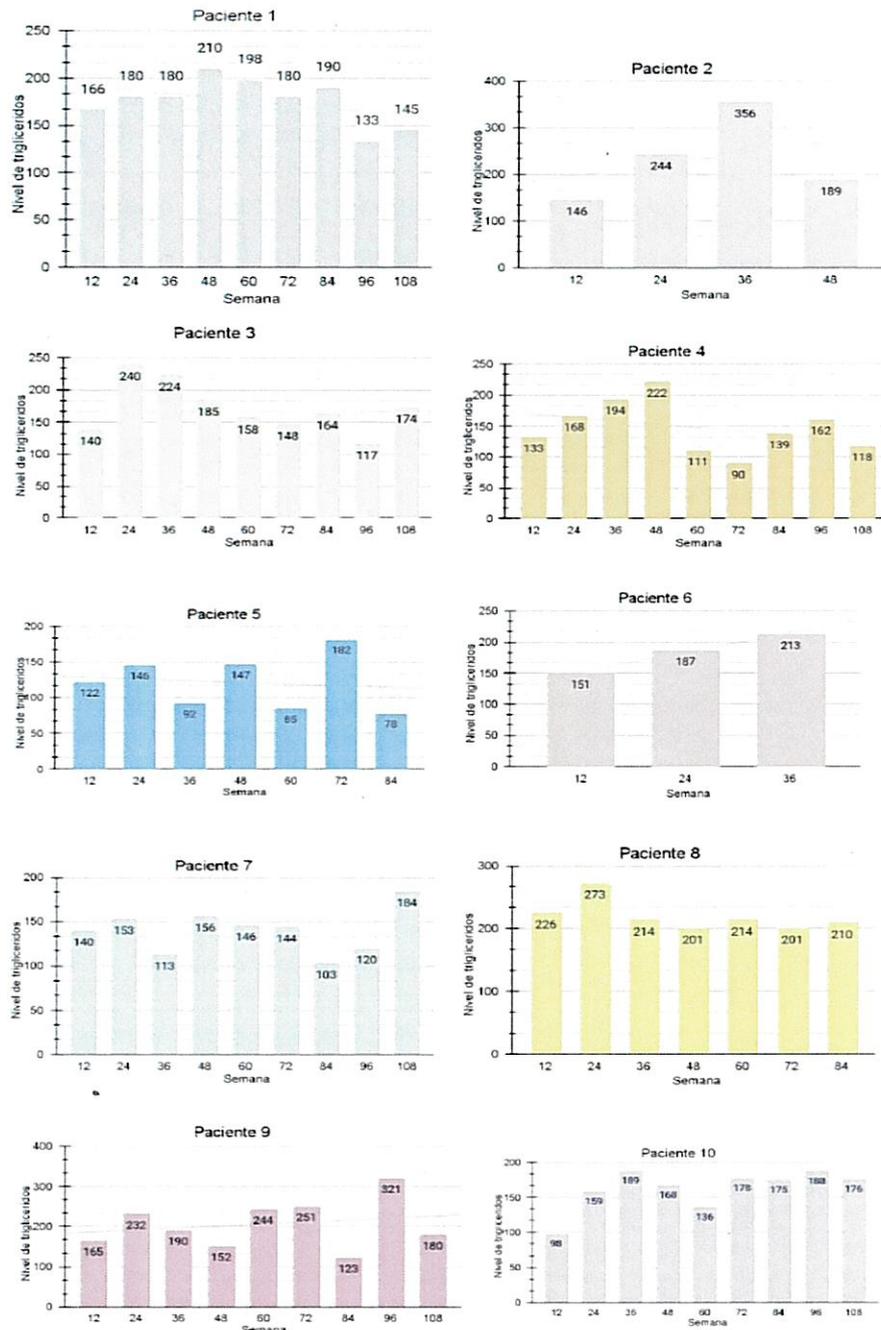


Gráfico 16. Cambios en los triglicéridos, en cada paciente durante el seguimiento.

El tiempo en el que los pacientes presentaron elevación de triglicéridos desde el inicio de INSTI fue de 12 semanas para 8 pacientes ( N=10), 36 semanas para 1 paciente y 60 semanas para otro paciente. Gráfico 17.

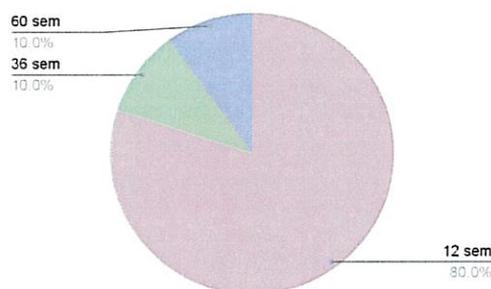


Gráfico 17. Medidas de tendencia central en cuanto tiempo de incremento de triglicéridos

El 100% de los pacientes, llevan seguimiento por el servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, 8 pacientes (80%, N=10) en tratamiento no farmacológico, 2 pacientes (20%, N=10) con diagnóstico de síndrome metabólico en tratamiento no farmacológico y farmacológico con bezafibrato, atorvastatina y metformina.

Los 10 pacientes (100%) con hipertrigliceridemia grado 1 (leve), según la Table for Grading Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, versión 2.1 del 2017 (150-300 mg/dL).

### Efectos adversos psiquiátricos

2 pacientes (8%, N=25) presentaron efectos adversos psiquiátricos los cuales se describen en la siguiente tabla (7)

Efectos adversos Psiquiátricos	Número de pacientes N=25	Tiempo de inicio de INSTI en el que se presentó	Tratamiento
Trastorno de ansiedad generalizada	1, (4%)	88 semanas	Sertralina
Episodio depresivo moderado	1, (4%)	16 semanas	Fluoxetina

Tabla 7. Efectos adversos psiquiátricos secundario al uso de INSTI

### Seguimiento.

Como se comentó previamente el 100% de los pacientes (N=25) lleva seguimiento por el equipo multidisciplinario de la clínica de VIH, del Instituto Nacional de Pediatría, cada 12 semanas, en cada consulta son evaluados por el servicio de Infectología que los evalúa clínica y bioquímicamente se les solicita carga viral de VIH, conteo de CD4 y CD8, biometría hemática, pruebas de función renal y hepática, glucosa. Además son valorados por el servicio de psiquiatría y trabajo social.

Dentro de cada valoración médica se pesa, mide y se hace un diagnóstico nutricional a cada paciente. Se realizó prueba no paramétrica de Friedman sobre

el peso e IMC. Se observó que en los cambios en estos parámetros muestran diferencias estadísticamente significativas. Ver tabla 8

Estadísticos de Prueba de Friedman	Peso	IMC
N	11	10
Chi-cuadrada	44.866	14.080
Sig. asintótica	0	0.080

Tabla 8. Resultados de pruebas no paramétricas de Friedman sobre peso e IMC

Se realizaron las pruebas no paramétricas de Friedman evaluando los cambios en los estudios de laboratorio que se realizaron en el periodo de estudio a cada uno de los pacientes (n=25), no se observaron cambios estadísticamente significativos tabla 9,10,11 y 12

Estadísticos de Prueba de Friedman	Carga viral	TCD4	TCD8
N	6	5	5
Chi-cuadrada	3.200	9.679	3.371
Sig. asintótica	0.866	0.207	0.909

Tabla 9. Resultados de pruebas no paramétricas de Friedman sobre carga viral, TCD4 y TCD8

Estadísticos de Prueba de Friedman	Hb	Ht	Leucocitos	Neutrófilos	linfocitos	monocitos	plaquetas
N	5	5	5	5	5	5	5
Chi-cuadrada	3.044	2.885	10.680	12.443	10.166	8.204	5.229
Sig. asintótica	0.932	0.941	0.220	0.133	0.254	0.414	0.733

Tabla 10. Resultados de pruebas no paramétricas de Friedman sobre Biometría hemática

#### Transaminasas

Estadísticos de Prueba de Friedman	ALT	AST
N	5	5
Chi-cuadrada	7.710	11.411
Sig. asintótica	0.462	0.179

Tabla 11. Resultados de pruebas no paramétricas de Friedman sobre transaminasas

Estadísticos de Prueba de Friedman	Colesterol	Triglicéridos
N	4	5
Chi-cuadrada	11.866	5.917
Sig. asintótica	0.157	0.657

Tabla 12. Resultados de pruebas no paramétricas de Friedman colesterol y triglicéridos

Paciente	TARA inicial	TARA actual	Ejita virológica	Genotipificación		Carga viral		CDA %		CDB %		Estado inmunológico	Tiempo supresión (semanas)	Log disminuidos	Efectos adversos	Tiempo en el que presenta efectos adversos	Enfermedades oportunistas
				SI	No	Inicio de INST	Actual	Inicio de INST	Actual	Inicio de INST	Actual						
1	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	No	No	<20	<20	677 (32%)	631 (31%)	865 (42%)	824 (41%)	Sin supresión	-	-	-	-	No	
2	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	SI	No	<40	56	513 (33%)	543 (25%)	595 (38%)	1092 (50%)	Supresión moderada	-	-	-	-	No	
3	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	NO	No	<40	<20	776 (26%)	711 (32%)	1220 (42%)	751 (34%)	Sin supresión	-	-	Aumento de peso + Hipertensión	-	No	
4	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	SI	No	4669	>20	27	17	41	44	Supresión moderada	72	2.7	-	-	No	
5	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	NO	No	<40	20	1058 (44%)	766 (44%)	823 (34%)	609 (35%)	Sin supresión	-	-	Aumento de peso	-	No	
6	FTC+TAF+LVPr	FTC+TAF+DTG	NO	No	<40	<40	549 (33%)	670 (43%)	475 (32%)	838 (40%)	Sin supresión	-	-	Aumento de peso + Hipertensión	-	No	
7	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	SI	No	42 000	2570	542 (19%)	432 (18%)	1456 (53%)	1207 (52%)	Supresión moderada	sin supresión	3.4	-	Aumento de peso	No	
8	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	SI	No	2 671	>40	752 (23%)	1224 (44%)	1190 (37%)	736 (26%)	Sin supresión	36	-	Aumento de peso, Hipertensión	-	No	
9	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	SI	No	13 728	<40	743 (23%)	715 (25%)	1053 (39%)	977 (35%)	Sin supresión	40	2.7	Hipertensión	-	No	
10	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	NO	No	<40	<40	644 (33%)	676 (37%)	572 (30%)	1394 (76%)	Sin supresión	-	-	Aumento de peso	-	No	
11	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	NO	No	<40	<40	1681 (38%)	1086 (34%)	1457 (33%)	1091 (34%)	Sin Supresión	-	-	Aumento de peso + Hipertensión	-	No	
12	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	SI	No	4 800	<20	31	25	32	35	Sin supresión	44	2.3	Hipertensión	-	No	
13	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	NO	No	<40	<40	989 (41%)	1084 (42%)	641 (43%)	876 (34%)	Sin supresión	-	-	Aumento de peso	-	No	
14	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	NO	No	<40	<40	376 (30%)	794 (36%)	391 (32%)	618 (28%)	Sin supresión	-	-	Aumento de peso	-	No	
15	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	NO	No	<40	<40	699 (37%)	695 (35%)	550 (29%)	587 (32%)	Sin supresión	-	-	Aumento de peso	-	No	
16	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	SI	No	2355	50	24	28	30	32	Sin supresión	48	1.6	Aumento de peso	-	No	
17	TAF+3TC+LVPr	FTC+TAF+DTG	SI	No	23 012	<40	429 (14%)	581 (26%)	2014 (65%)	1012 (46%)	Sin supresión	24	2.7	Hipertensión	-	No	
18	ABC+3TC+LVPr	AZT+3TC+DTG	NO	No	<40	<40	614 (27%)	386 (21%)	652 (29%)	322 (17%)	Supresión moderada	-	-	Aumento de peso + Hipertensión	-	No	
19	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	NO	No	<40	<40	462 (21%)	524 (22%)	617 (38%)	964 (40%)	Supresión moderada	-	-	Aumento de peso	-	No	
20	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	NO	No	1340/ BCLP	<20	496 (27%)	602 (22%)	502 (27%)	683 (25%)	Supresión moderada	-	-	Aumento de peso	-	Candidiasis orofaríngea	
21	TAF+FTC+DRV+RAL	DTG/FTC/TAF+DTG+RV	SI	No	16 400	<20	448 (16%)	429 (28%)	1295 (46%)	595 (34%)	Supresión moderada	28	-	Hipertensión	-	No	
22	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	NO	No	<40	<40	441 (32%)	731 (60%)	559 (26%)	397 (33%)	Sin supresión	-	-	Aumento de peso	-	No	
23	ABC+3TC+LVPr	ABC+3TC+DTG	NO	No	<40	<40	556 (30%)	524 (41%)	745 (41%)	421 (33%)	Sin supresión	-	-	-	-	No	
24	TAF+3TC+LVPr	FTC+TAF+DTG	SI	No	19 800	<40	17	19	47	37	Supresión moderada	176	-	-	-	No	
25	3TC+AZT+LVPr	FTC+TAF+DTG	SI	No	61 600	<40	210 (15%)	604 (21%)	671 (59%)	1326 (35%)	Supresión moderada	44	-	Hipertensión	-	No	

Tabla 13. Resumen general de cada paciente durante el seguimiento

## **Discusión**

Los INSTI han mostrado ser una opción innovadora para el tratamiento de pacientes con VIH/SIDA debido a sus características farmacocinéticas, farmacodinámicas y el tiempo en el que suprimen la carga viral. Además, su perfil de seguridad suele ser mejor ya que exhiben una menor toxicidad que otras familias de ARV así como menos interacciones farmacológicas incluyendo con los fármacos cuyo metabolismo corre a cargo del CYP450.

Los INSTI se integraron al esquema ARV en el 2007 y en la actualidad son el tratamiento de elección en adultos. En esta población existen múltiples estudios sobre su uso.<sup>(12)</sup> En los pacientes pediátricos el esquema ARV en su mayoría incluye inhibidores de proteasa los cuales se asocian a múltiples efectos adversos, sobre todo metabólicos, por lo que en este grupo etario se ha buscado marcar un cambio de alto impacto en el tratamiento de la infección por el virus del VIH, por lo que tanto las guías nacionales (CENSIDA/Secretaría de Salud) como internacionales (OARAC/ Office of AIDS Research Advisory Council) recomiendan a los INSTI como tratamiento de primera línea en todos los grupos de edad.<sup>(10,11)</sup>

En México no contamos con ningún ensayo clínico acerca de estos antirretrovirales en pacientes pediátricos, por lo que el propósito de esta tesis es conocer mediante análisis descriptivo y estadístico sobre el curso clínico, la eficacia, los efectos adversos, y su gravedad en los pacientes con infección por el virus del VIH de la clínica de VIH/SIDA del INP que han sido tratados con INSTI.

En nuestra población, a diferencia de otras series, contamos con mayor número de pacientes femeninos que masculinos bajo tratamiento por el VIH<sup>(34,35)</sup>. El 52% se encontraba en el grupo de edad mayor a 1 año al diagnóstico e inicio de TAR. En una revisión acerca de los predictores de supervivencia en pacientes pediátricos con infección por VIH y TAR, los pacientes menores de 1 año presentaron mayor riesgo de muerte, probablemente por la inmadurez del sistema inmune.<sup>(36)</sup> En nuestro estudio no reportamos muertes en ningún grupo de edad.

### **Cambio de TARA**

El 100% de nuestros pacientes contaba con un triple esquema ARV conformado por un 'backbone' que consiste en 2 fármacos ITRAN y un tercer componente que en la mayoría de los casos era un PI. La distribución de fármacos fue la siguiente: 84% tenían tratamiento con ABC, 3TC y LPV/r, mientras que el 12% tenían esquema con TAF, 3TC, LVP/r. finalmente el 4% de los pacientes tenía FTC, TDF, LVP/r. Inicialmente, todos los esquemas contenían D4T pero fue descontinuado por la presencia de toxicidad mitocondrial, lipoatrofia o hiperlactatemia. Al 100% de nuestros pacientes se les realizó modificación del esquema ARV, sustituyendo en todos, el tercer componente por un INSTI. Dentro de las guías para el manejo de pacientes pediátricos con VIH/SIDA la office of AIDS Research (OAR) recomienda el cambio de terapia ARV por las siguientes razones:<sup>(10)</sup>

1. Simplificación del régimen.

2. Optimizar la terapia para aumentar la potencia o la barrera a las resistencias de un régimen eficaz pero antiguo o potencialmente frágil, o mejorar el perfil de eventos adversos.
3. Manejo de toxicidad o intolerancia a los medicamentos ARV.<sup>(10)</sup>

En nuestro caso, similar a lo reportado en la literatura, el principal motivo de cambio de ARV (60%) fue para simplificar el tratamiento.

### **Falla virológica.**

El 40% presentó falla virológica (definida como dos cargas virales de VIH consecutivas por encima de 200 copias/ml), de estos pacientes, el 40% fue por mal apego a tratamiento, 40% por resistencias a ARV y el 20% restante sin causa aparente. Zmeraw, M. Et al, evaluaron la incidencia y predictores de cambio de TAR, estudiaron a 459 pacientes pediátricos de Etiopía, de los cuales el 68.6% requirieron cambio de esquema, las causas principales fueron la mala adherencia al tratamiento, mejorar el perfil de eventos adversos y la presencia de resistencia a ARV.<sup>(37)</sup>

En otra Cohorte, realizada en sudáfrica entre 2022 y 2019, se buscaron los factores determinantes para el cambio de régimen antirretroviral, se incluyeron 2601 pacientes adolescentes con infección por virus de VIH, de los cuales el 24.9% requirió cambio de esquema ARV. Las principales razones fueron efectos secundarios en el 34.9% (lipodistrofia y neuropatía periférica), el 16.8% presentó falla virológica, 16.2% para simplificar el tratamiento, 4.5% por coinfección con tuberculosis, 1.7% falta de apego y 0.2% por infección por virus de hepatitis B.<sup>(38)</sup>

En cuanto a la mala adherencia al tratamiento, según Zmeraw, M. y colaboradores describieron como las principales causas: la negación de los pacientes a la enfermedad y por consiguiente, a la toma de los medicamentos, en segundo la falta de palatabilidad y las características psicosociales, conductuales y sociodemográficas, tanto de los pacientes como de los cuidadores.<sup>(37)</sup>

### **Resistencia a ARV.**

La incidencia de resistencia del VIH a los ARV, cada vez es más frecuente. A diferencia de lo que se reporta en la actualidad, encontramos un 16% de resistencia a ARV en nuestra población y el patrón más común fue a los ITRAN por la mutación M184V en el 50% de los pacientes (a estos pacientes se hizo cambio de TARAA a FTC+TAF+BIC). El otro 50% presentó múltiples mutaciones las cuales se distribuyeron de la siguiente manera: 25% presentó resistencia a ITRAN por mutación en el gen M184V, a ITRANN por mutación en los genes K101E, K103H, G190A y a PI por las mutaciones: K43KT, M46I, I50V, I54V mientras que el 25% restante presentó mutaciones contra ITRAN (M41L, D67N, L74I, M184V, L210W, T215Y) y PI (L10F, L33F, Q58E, M46I, I54V, L76V, V82C, I84V). En estos pacientes la selección del esquema ARV requirió sesión con el grupo de expertos de CENSIDA y se determinó tratamiento con cuatro antirretrovirales: TAF + DRV + RTV + RAL.

En una revisión de la literatura en la cual se identificaron estudios sobre resistencia a ARV en pacientes pediátricos con y sin exposición previa a ARV, que incluyó 19 estudios, con un total de 2617 pacientes pediátricos de entre 2.5 meses y 8 años en 13 países africanos entre 2003 y 2014, se encontró que, a diferencia de nuestro estudio, las mutaciones de ITRANN fueron las más prevalentes en el 25%, seguidas de las mutaciones a ITRAN en el 5.4% y PI en el 1.3% y múltiples mutaciones solo en el 0.4%, finalmente se encontró que las mutaciones fueron 4 veces más frecuentes en pacientes expuestos previamente a ARV.<sup>(40)</sup>

### **Supresión virológica.**

Similar a lo que se reporta en la literatura, posterior al inicio de INSTI nuestros pacientes lograron la supresión virológica en una media de 56 semanas (40% a las 24 semanas, 20% a las 36 semanas, 20% a las 48 semanas, 20% posterior a las 120 semanas). Se analizó el caso de los que tardaron más de 120 semanas en alcanzar la supresión virológica concluyendo que existían resistencias múltiples en un caso y en otro, mal apego al tratamiento que prevaleció hasta la finalización del estudio. Como se reporta en la literatura, la mayoría de los pacientes (90%) tuvo éxito virológico a la semana 108 de seguimiento. Se logró una media de descenso de 2.5Log. Existen diferentes ensayos que evalúan la tolerabilidad, seguridad, farmacocinética y actividad antiviral de los diferentes INSTI en pacientes pediátricos con infección por virus del VIH; uno de ellos es IMPAACT P1066 basado en RAL en el cual se demostró una tasa de éxito en el 79.1%, con supresión virológica a la semana 48 del 57.1% de los pacientes.<sup>(56)</sup> El ensayo IMPAACT P1093 sobre DTG demostró éxito virológico en la semana 144 en el 83% de los pacientes, la mayoría (95%) logró supresión virológica entre la semana 10 y 23 de tratamiento.

El ensayo ODYSSEY que incluye a más de 700 pacientes pediátricos mostró resultados virológicos y clínicos superiores en los pacientes a los que se les optimizó el tratamiento basado en DTG, así mismo se han reportado varios estudios observacionales en África subsahariana que están evaluando la optimización de los regímenes ARV en población pediátrica, los cuales han mostrado una mejoría de las tasas de supresión viral en los pacientes que cambiaron a regímenes basados en DTG.<sup>(43,44)</sup>

### **Efectos adversos asociados a INSTI.**

Desde el inicio del TARA, se han descrito distintos efectos adversos asociados a la misma. Hay efectos adversos comunes en el grupo de medicamentos, así como efectos adversos específicos de cada medicamento.

De manera general, en la población pediátrica mexicana en 2018, el Instituto Nacional de Pediatría realizó un estudio para valorar los efectos secundarios de los ARV más frecuentemente indicados en este grupo etario, se incluyeron 106 pacientes, encontrando como principales efectos adversos hipertrigliceridemia (73.5%), e hipercolesterolemia (70.7%), en segundo lugar, las citopenias (47.1%).<sup>(54)</sup>

De manera particular, los INSTI se asocian a incremento de peso en adolescentes y adultos, con datos emergentes que muestran una asociación en niños, por lo que se han realizado varios estudios. <sup>(42)</sup> En nuestro estudio, el 84% presentó efectos adversos posterior al inicio de INSTI, 20% presentaron 2 efectos adversos (aumento de peso e hipertrigliceridemia), 36% aumento de peso, 20% hipertrigliceridemia y 8% alteraciones psiquiátricas (trastorno de ansiedad generalizada y depresión moderada).

Evaluamos la frecuencia de efectos adversos asociados de manera individual a cada INSTI. DTG fue indicado en el 80% de los pacientes, de estos el 40% presentó aumento de peso, 25% aumento de peso e hipertrigliceridemia, 15% hipertrigliceridemia y 5% trastorno de ansiedad generalizada.

Similar a lo que se reporta en la literatura el aumento de peso, se ha reportado hasta en el 29% de los pacientes, seguido de hipertrigliceridemia en el 17%. En el ensayo ADVANCE que compara la eficacia y seguridad de dos combinaciones de ARV uno con DTG y otro con EFV, en pacientes de 12 a 18 años de edad. realizado entre 2017 y 2018, con un total de 1053 participantes, reportó que DTG se asocia en mayor frecuencia a incremento de peso, síndrome metabólico y obesidad en comparación con EFV ( 29% contra 12% respectivamente), en contraste, en el estudio ODYSSEY se observó que la proporción de efectos adversos fue mayor en pacientes que llevaban un esquema ARV estándar sin DTG en comparación a los que iniciaron este ARV, en un 22% contra 14% respectivamente. Durante este estudio se observaron pequeñas ganancias ponderales desde el valor basal, y el incremento de colesterol no fue clínicamente significativo.<sup>(51)</sup>

En cuanto a BIC, en nuestro ensayo el 33.3% presentó aumento de peso y 33.3% depresión moderada, lo que difiere a lo reportado en la literatura que reporta como principales efectos adversos el aumento de peso (18-33%) y la ictericia(12%). <sup>(29)</sup>

El 100% de nuestros pacientes en tratamiento con RAL presentó hipertrigliceridemia, a diferencia de la literatura (IMPAACT P1066), que reporta como principal efecto adverso la elevación de las transaminasas (1-11%) <sup>(55)</sup>

La DAIDS, como subdivisión del National Institute of Allergy and Infectious Diseases, evalúa la seguridad y eficacia del tratamiento ARV en pacientes con VIH. Los efectos adversos asociados deben reportarse con base en esta clasificación para unificar la información publicada. En la población analizada, el 100% de los efectos adversos se catalogaron como grado 1 equiparandose con lo publicado en la literatura, con prevalencias de efectos adversos grado 3 y 4 menores al 5%. <sup>(53)</sup>

### **Aumento de peso.**

En adultos los INSTI se han asociado a incremento de peso, presentando una incidencia del 85%, varios estudios sugieren que este efecto es mayor con DTG que con el resto de los INSTI. El incremento de peso en este grupo etario, es una de las principales causas de abandono al tratamiento, por lo que fue muy importante evaluar en nuestra población sobre este efecto adverso, ya que el

exceso de peso, se asocia con resultados negativos para la salud como aumento del riesgo cardiovascular en la edad adulta.

Es importante recordar que independientemente del régimen ARV, los pacientes pediátricos tienen mejoras en la puntuación z de peso por edad, puntuación z de altura por edad y puntuación z de IMC por edad en los primeros 2 años de inicio del tratamiento, por lo tanto, el TARAA iniciado en la infancia ciertamente mejora la trayectoria del crecimiento, lo que refleja beneficios a nivel del sistema inmune y del metabolismo, sin embargo el TARAA también puede estar asociado con aumento de la adiposidad.<sup>(51)</sup>

Analizando nuestros resultados, el 56% de los pacientes presentaron incremento de peso posterior al inicio de INSTI. La media de aumento de peso fue de 7.1 kg. A diferencia de lo reportado en la literatura el 64.3% de los pacientes con incremento de peso fueron del sexo masculino.

El tiempo entre el inicio de INSTI e incremento de peso en el 100% de los pacientes ocurrió en las primeras 12 semanas de haber iniciado el tratamiento.

Similar a lo que se ha reportado en algunos estudios la mayoría de nuestros pacientes con incremento de peso e IMC inicialmente tenían diagnóstico nutricional de peso bajo (50%) y peso normal (28.5%), sobrepeso (14.2%) y obesidad leve 7.1%. Al finalizar nuestro estudio el diagnóstico nutricional se modificó de la siguiente manera: 50% con peso normal, 21.42% sobrepeso y 7.14% obesidad leve. Una pequeña cohorte de Australia identificó aumento similar en el IMC entre los adolescentes que cambiaron a regímenes que contienen DTG o TAF. Los investigadores notaron que este aumento se produjo en gran parte entre los adolescentes que se definieron con peso normal o bajo al inicio del estudio y experimentaron un mayor aumento del IMC.<sup>(51)</sup>

Un grupo de investigadores en Eswantini analizó retrospectivamente las mediciones del IMC de una cohorte de 460 adolescentes suprimidos viralmente que cambiaron a un régimen basado en DTG (ya sea ABC/DTG/3TC o TDF/3TC/DTG), en esta cohorte, tanto la puntuación z de peso por edad como la puntuación z de IMC por edad disminuyeron ligeramente antes de la transición a DTG, pero aumentaron durante el año posterior al inicio. Se calculó una tasa de aumento del IMC por año aproximadamente dos veces mayor a la tasa normal en la cohorte completa.<sup>(45)</sup>

Otro grupo de investigadores en Italia, midió múltiples parámetros de grasa corporal y perfiles de colesterol y lípidos en adolescentes Italianos que cambiaron de un régimen basado en ITRAN por INSTI. El IMC, el porcentaje de grasa corporal y el porcentaje de grasa en las extremidades fue el mismo, pero, la grasa del tronco y la relación entre la grasa del tronco y la grasa corporal total aumentaron significativamente.<sup>(45)</sup>

Wei Li A Koay Et al estudiaron trayectoria del IMC por edad y cambio de puntuación z antes y después del inicio de INSTI, en total se analizaron 446 mediciones de la puntuación z de IMC por edad entre 38 participantes, la tasa media de cambio en la puntuación z del IMC por edad fue estable durante el periodo previo al inicio de INSTI (+0.02 unidades de puntuación z/año), sin embargo aumentó a +0.29 unidades de puntuación z/año posterior al inicio de INSTI.<sup>(53)</sup>

Varios estudios definen el punto de corte para la sospecha de aumento de peso relacionado con DTG como un aumento de más de 7% en el IMC. <sup>(47)</sup> En nuestro estudio el 64.28% de los pacientes presentaron un incremento del IMC mayor al 7%, con una media de 10.78%, no se tomó en cuenta las modificaciones debidas a la pubertad.

### **Hipertrigliceridemia**

40% de nuestros pacientes presentaron hipertrigliceridemia, 50% de los cuales también presentaron incremento de peso, la relación entre hombres y mujeres fue de 60% para el sexo femenino, previo al inicio de INSTI 16% de los pacientes ya presentaban hipertrigliceridemia, el tiempo entre el inicio de INSTI y la hipertrigliceridemia fue de 12 semanas para el 80% de los pacientes, 36 semanas para el 10% y 60 semanas para el 10% restante. El 100% de los pacientes llevan seguimiento por el servicio de endocrinología del INP, el 80% de los pacientes se encuentran en tratamiento no farmacológico y 20% además presentan síndrome metabólico y se encuentran en tratamiento farmacológico y no farmacológico. No existe mucha literatura que hable sobre este efecto adverso asociado a INSTI. En un estudio en adolescentes Italianos, midieron el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad los cuales disminuyeron posterior al inicio de INSTI, mientras que los triglicéridos séricos disminuyeron al inicio de INSTI y luego aumentaron progresivamente. <sup>(52)</sup>

Reportamos efectos adversos psiquiátricos en el 8% de los pacientes, de los cuales 4% presentó trastorno de ansiedad generalizada y 4% episodio depresivo moderada, ambos en seguimiento por el servicio de psiquiatría en tratamiento farmacológico, No existe literatura sobre este tipo de efectos adversos asociados a INSTI.

### **Conclusiones:**

La exposición de los pacientes pediátricos al tratamiento antirretroviral los condiciona a riesgo de por vida de los potenciales efectos adversos, sin embargo, los beneficios del inicio de la terapia ARV temprana superan estos riesgos. Ya que los INSTI se han convertido en el tratamiento de primera línea en todos los grupos de edad, el personal médico especializado en el seguimiento y control de estos pacientes debe conocer cuales son los EA asociados al uso de TARAA, realizar búsqueda intencionada en cada consulta de seguimiento, dar un manejo adecuado y multidisciplinario.

El aumento de la tasa de cambio en la puntuación z del IMC por edad puede ser multifactorial, incluido el uso de INSTI.

El impacto sobre el incremento de peso y la función metabólica es crítico ya que estos pacientes se encuentran en etapas vitales de crecimiento y desarrollo, considerando el tiempo de exposición por el diagnóstico realizado a temprana edad.

Si bien el aumento de peso con TAR puede ser beneficioso, puede haber un punto de inflexión en el exceso de peso, que se asocie con resultados negativos para la salud, se ha documentado bien en grandes estudios de población que incluso ligeros aumentos de IMC en la infancia pueden estar asociados con enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la edad adulta. <sup>(52)</sup>

Hasta el momento, no contamos con literatura mexicana acerca de las características poblacionales enfocadas a la incidencia de efectos adversos en pacientes en manejo con INSTI, por lo que los resultados de esta tesis son de suma relevancia para el conocimiento del personal de salud encargado del manejo integral de pacientes pediátricos con infección por VIH en México, además de presentar información epidemiológica relevante tanto para latinoamérica como internacional.

En el manejo integral de los pacientes con infección por VIH, el INP cuenta con un equipo multidisciplinario para su adecuado control y seguimiento, incluyendo servicio de salud mental, trabajo social y nutrición, así como disponibilidad de envío a valoración por servicios de subespecialidad necesarios para el adecuado tratamiento y seguimiento de cada paciente.

Nuestro estudio tiene limitaciones, debido al pequeño número de participantes, No pudimos ajustarnos a la madurez sexual, el tipo de aumento de peso (grasa frente a masa magra) y la distribución regional de grasa diferente (truncal vs periférica), ya que estas medidas no se recogieron. Nuestro estudio mostró tendencias similares en cuanto al incremento de peso e IMC a lo reportado en la literatura, lo que sugiere que nuestros hallazgos pueden ser consistentes con los cambios antropométricos esperados en los pacientes que reciben INSTI.

Faltan datos sobre los ensayos aleatorizados en pacientes con VIH en tratamiento con INSTI en entornos de recursos limitados.

Este estudio sirve de base, para realizar evaluaciones subsecuentes a los pacientes pediátricos que se encuentran en tratamiento con INSTI en el INP, además de poder realizar un estudio prospectivo a los pacientes de menor edad que inician tratamiento con este tipo de ARV.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. G. Deeks S. HIV Infection. Nature Reviews [Internet]. 2015;1:1-22. Disponible en: doi:10.1038/nrdp.2015.35
2. M, Rivera D. Pediatric HIV Infection. Medscape MEdical News. 2 de octubre de 2014;
3. K. Burchett. HIV Infection in Infants, Children, and Adolescents. Pediatrics in Review. 2015;24(6).
4. Abdulbasit S. Incidence and predictors of Adverse Drug Reaction (ADR) among adult HIV positive patients on antiretroviral treatment in Arba Minch town public health facilities, southern Ethiopia: A retrospective cohort study, 2020. Plos one. 2021;
5. ESTADÍSTICAS MUNDIALES SOBRE EL VIH [Internet]. ONUSIDA. 2020. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
6. Gobierno de México. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH, Informe Histórico VIH Día Mundial 2022. México. Disponible en: [www.gob.mx/salud](http://www.gob.mx/salud)
7. N.B y Morris C. Size matters: concurrency and the epidemic potential of HIV in small networks. PLOS ONE. :2012.
8. Maldonado Torres J. VIH: Ciclo Biológico, patogenia y tratamiento. ART Y sistema crispr-cas9. febrero de 2021;
9. E. Gray M. Pediatric Human Immunodeficiency Virus Continuum of Care A Concise Review of Evidence-Based Practice. Pediatric.clinics. 2017;64.
10. HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Ava
11. Gobierno de México. S de Salud. Guia de Manejo antirretroviral de las personas con VIH. Censida. 2019;1o.:47-74.
12. Cid Silva Purificación. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA: EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH. 2019.
13. Engelman A. Retroviral Integrase Structure and DNA Recombination Mechanism. Microbiol Spectr. 2014;2(6):1-22.
14. Cahn P, Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020
15. Ribera E, Mechanisms of action, pharmacology and interactions of dolutegravir]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Mar;33 Suppl 1:2-8.
16. Llibre JM, Clotet B. Resistance profile and genetic barrier of dolutegravir. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Mar;33 Suppl 1:20-5
17. Garrido C, Resistance to integrase inhibitors Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008 Nov;26 Suppl 12:40-6.
18. Povar-Echeverría M, Neuropsychiatric adverse effects of dolutegravir in real-life clinical practice. Enferm Infecc Microbiol Clin.
19. Llibre JM, Potential of integrase inhibitors to deplete HIV reservoirs or prevent their replenishment. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008
20. Moreno Cuerda VJ, New CCR5 inhibitor antiretroviral drugs and integrase inhibitors. Rev Clin Esp. 2008 Oct;208(9):463-6.

21. Ghosn J, HIV. *Lancet*. 2018;392(10148):685-697. doi:10.1016/S0140-6736(18)31311-4
22. Violari, A., CHER Study Team. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *The New England journal of medicine*, 359(21), 2233–2244. 2008
23. Judd, A., & European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. *AIDS (London, England)*, 25(18), 2279–2287. 2011
24. Puthanakit, T., Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 12(12), 933–941. 2012
25. INSIGHT START Study Group, Lundgren, J. D., Babiker, A. G., Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England journal of medicine*, 373(9), 795–807. 2015
26. Mouscadet, J. F., Resistance to HIV-1 integrase inhibitors: A structural perspective. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, 13(4-5), 139–150. 2010
27. Lozano, A. B., Failure to bictegravir and development of resistance mutations in an antiretroviral-experienced patient. *Antiviral research*, 179 2020
28. Ndashimye, E., Li, Y.. High-level resistance to bictegravir and cabotegravir in subtype A- and D-infected HIV-1 patients failing raltegravir with multiple resistance mutations. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 76(11), 2965–2974. 2021
29. Gaur, A. H., Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in adolescents and children with HIV: week 48 results of a single-arm, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *The Lancet. Child & adolescent health*, 5(9), 642–651. 2021
30. Blonk, M. I., Pharmacokinetics of Newly Developed Antiretroviral Agents in HIV-Infected Pregnant Women PANNA Network, & PANNA Network (2015). Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 61(5), 809–816.
31. Kintu, K., Malaba, Dolutegravir versus efavirenz in women starting HIV therapy in late pregnancy (DoIPHIN-2): an open-label, randomised controlled trial. *The lancet. HIV*, 7(5), e332–e339. 2020
32. Venter, W. D. F., Hill, A. (2020). Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet. HIV*, 7(10), e666–e676. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30241-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30241-1)
33. Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, et al. Switching to bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 15:ciaa988. doi: 10.1093/cid/ciaa988.
34. Fortuin-De Smidt M, et al. First-line antiretroviral drug discontinuations in children. *PLoS One*. 2017;12(2):1–9.
35. Luque, M. T., (2017). Mortality in Children with Human Immunodeficiency Virus Initiating Treatment: A Six-Cohort Study in Latin America. *The Journal of pediatrics*, 182, 245–252.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.12.034>

36. Shabangu, P.,(2017). Predictors of survival among HIV-positive children on ART in Swaziland. *African journal of AIDS research : AJAR*, 16(4), 335–343. <https://doi.org/10.2989/16085906.2017.1386219>
37. Azmeraw, M., Workineh, (2022). Incidence and predictors of initial antiretroviral therapy regimen change among children in public health facilities of Bahir Dar City, Northwest Ethiopia, 2021: multicenter retrospective follow-up study. *BMC pediatrics*, 22(1), 186. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03256-8>
38. Kabarambi, A., (2022). Determinants and reasons for switching anti-retroviral regimen among HIV-infected youth in a large township of South Africa (2002-2019). *AIDS research and therapy*, 19(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12981-022-00453-4>
39. Kazooba, P., (2018). Virological failure on first-line antiretroviral therapy; associated factors and a pragmatic approach for switching to second line therapy-evidence from a prospective cohort study in rural South-Western Uganda, 2004-2011. *The Pan African medical journal*, 29, 191. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.29.191.11940>
40. Fofana, D. B., (2018). Resistance profile and treatment outcomes in HIV-infected children at virological failure in Benin, West Africa. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(11), 3143–3147. <https://doi.org/10.1093/jac/dky300>
41. Boerma, R. S., (2017). Alarming increase in pretreatment HIV drug resistance in children living in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 72(2), 365–371. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw463>
42. Eckard, A. R., (2020). Weight gain and integrase inhibitors. *Current opinion in infectious diseases*, 33(1), 10–19. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000616>
43. Gill M, Songane M, Herrera N, et al. Pediatric ARV optimization in a real world setting: dolutegravir transition in Mozambique. Presented at: International Workshop on HIV Pediatrics 2021. Virtual. Available at: <https://academicmedicaleducation.com/meeting/international-workshop-hiv-pediatrics-2021/abstract/pediatric-arv-optimization-real-world>
44. Bacha J,. There is no substitute for hard work (ing dolutegravir): results from individual drug substitutions between CALHIV translated into a dolutegravir antiretroviral regimen in Mbeya and Mwanza, Tanzania. Presented at: International Workshop on HIV Pediatrics 2021. Virtual. Available at: <https://academicmedicaleducation.com/meeting/international-workshop-hiv-pediatrics-2021/abstract/there-no-substitute-hard-working>.
45. Thivalapill, N.,(2021). Transition to Dolutegravir Is Associated With an Increase in the Rate of Body Mass Index Change in a Cohort of Virologically Suppressed Adolescents. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(3), e580–e586. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1652>
47. Bansi-Matharu, L.,(2021). Contemporary antiretrovirals and body-mass index: a prospective study of the RESPOND cohort consortium. *The lancet. HIV*, 8(11), e711–e722. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00163-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00163-6)
48. Bourgi, K., R. (2020). Greater Weight Gain in Treatment-naïve Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. *Clinical infectious diseases : an official*

- publication of the Infectious Diseases Society of America, 70(7), 1267–1274. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz407>
49. Kileel, (2021). Assessment of Obesity and Cardiometabolic Status by Integrase Inhibitor Use in REPRIEVE: A Propensity-Weighted Analysis of a Multinational Primary Cardiovascular Prevention Cohort of People With Human Immunodeficiency Virus. *Open forum infectious diseases*, 8(12), ofab537. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab537>
50. Guaraldi, G., (2021). Dolutegravir is not associated with weight gain in antiretroviral therapy experienced geriatric patients living with HIV. *AIDS (London, England)*, 35(6), 939–945. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002853>
51. Turkova A; ODYSSEY/PENTA-20 test set. Dolutegravir-based ART is superior to NNRTI/PI-based ART in children and adolescents [abstract 174]. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Virtual Meeting; 2021.
52. Viitasalo, (2020). Increase in adiposity from childhood to adulthood predicts a metabolically obese phenotype in normal-weight adults. *International journal of obesity (2005)*, 44(4), 848–851. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0479-9>
53. Koay, W. L. A., (2021). Integrase Strand Transfer Inhibitors and Weight Gain in Children and Youth With Perinatal Human Immunodeficiency Virus in the DC Cohort. *Open forum infectious diseases*, 8(7), ofab308. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab308>
54. Villanueva GI, Ordoñez O. J. (2018). “EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DE ANTIRRETROVIRALES EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE TERCER NIVEL”. Universidad Autónoma de México.
55. <https://www.impaactnetwork.org/studies/impaact2023>
56. Nachman, S., E., Wiznia, A., & International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) P1066 Study Team (2014). Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(3), 413–422. <https://doi.org/10.1093/cid/cit696>
57. Ruel, T. D., IMPAACT P1093 team (2022). Pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of dolutegravir dispersible tablets in infants and children with HIV-1 (IMPAACT P1093): results of an open-label, phase 1-2 trial. *The lancet. HIV*, 9(5), e332–e340. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00044-3)

● **Cronograma de Actividades**  
**Servicio de Infectología Pediátrica.**

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Búsqueda bibliográfica									
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema		X							
Justificación, Objetivos (General y Específicos)		X							
MATERIAL Y METODOS		X	X						
Plan de análisis				X					
Recolección de la información				X	X				
Procesamiento de la información						X			
Análisis de la información							X		
Redacción de la Tesis							X		
Presentación de tesis								X	X

ANEXOS::

**DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de variable
Sexo	Está determinado por los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Cualitativa dicotómica.	1.Femenino 2.Masculino
Edad al inicio del tratamiento con INSTI.	Edad en meses cumplidos a partir de la fecha de nacimiento descrita en día, mes y año.	Cuantitativa discreta	meses
Uso de tratamiento antirretroviral	Medicamento o fármaco utilizado en pacientes con HIV/SIDA previo al inicio de INSTI.	Cualitativa dicotómica	1.Si 2.No
Uso de inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa	Son fármacos que inhiben la transcriptasa inversa bloqueando la replicación viral	Cualitativa politómica	1. No 2. Zidovudina (AZT) 3. Lamivudina (3TC) 4. Tenofovir (TDF) 5. Emtricitabina (FTC) 6. Abacavir (ABC) 7. Estavudina (d4T) 8. Didanosina (DDI)
Uso de inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa	Son fármacos que inhiben la transcriptasa inversa bloqueando la replicación viral	Cualitativa politómica	1.No 2. Efavirenz (EFV) 3. Nevirapina (NVP) 4. Etravirina

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de variable
Uso de inhibidores de la proteasa	Son fármacos que inhiben la proteasa evitando que el virus de la inmunodeficiencia humana madure	Cualitativa politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.No</li> <li>2. Lopinavir-ritonavir (LVP/r)</li> <li>3. Darunavir (DRV)</li> <li>4. Atazanavir (ATV)</li> <li>5. Tipranavir</li> <li>6. Saquinavir</li> </ol>
Uso de Inhibidores de la integrasa	Son fármacos que actúan en el sitio catalítico evitando la incorporación de la cadena del ADN viral en el ADN del huésped	Cualitativa politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Raltegravir (RAL)</li> <li>2.Dolutegravir (DTG)</li> <li>3.Bictegravir (BIC)</li> </ol>
Esquema de tratamiento antirretroviral previo	Tratamiento de VIH en pacientes pediátricos incluye combinación de al menos tres medicamentos antirretrovirales.	Cualitativa politómica	Se consignará la combinación de fármacos antirretrovirales de cada paciente
Cambio de tratamiento antirretroviral	Ajuste de tratamiento antirretroviral si se detecta resistencia a los antirretrovirales	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Si</li> <li>2.No</li> </ol>
Motivo de cambio de tratamiento antirretroviral	Causa que determina el ajuste de tratamiento antirretroviral si se detecta resistencia a los antirretrovirales	Cualitativa politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Simplificar tratamiento</li> <li>2. Falla virológica</li> <li>3. Resistencia a los antirretrovirales</li> <li>4. Intolerancia oral a los antirretrovirales</li> <li>5. Infección por Mycobacterium tuberculosis</li> <li>6. Otro</li> </ol>

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de variable
Esquema de tratamiento antirretroviral actual	Tratamiento de VIH en pacientes pediátricos incluye combinación de al menos tres medicamentos antirretrovirales, posterior al cambio.	Cualitativa politómica	Se consignará la combinación de fármacos antirretrovirales de cada paciente
Carga viral	Cantidad de virus detectados en sangre periférica  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	Copias/mL
Linfocitos T CD4+	Cantidad de células detectadas en sangre periférica  Se tomarán cada 3 meses	Cuantitativa continua	Células/ $\mu$ L
Linfocitos T CD8	Cantidad de linfocitos presentes en sangre del cuerpo humano  Se tomarán cada 3 meses	Cuantitativa continua	Células// $\mu$ L
Relación linfocitos CD4 +/ CD8 +	Cantidad de estas células detectadas en sangre periférica al momento del diagnóstico de la infección oportunista  Se tomarán cada 3 meses	Cuantitativa continua	Porcentaje

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de variable
Falla virológica	Se define como dos cargas virales de VIH consecutivas por encima de 200 copias/ml a partir de los seis meses de iniciado el tratamiento antirretroviral	Cualitativa dicotómica	1.Si 2.No
Genotipificación	Análisis del genotipo de pacientes con VIH/SIDA que se realiza cuando se presenta falla virológica y la carga viral sea más de 2000 copias/ $\mu$ L en dos mediciones diferentes.	Cualitativa dicotómica	1.Si 2.No
Resistencia a antirretrovirales	Determina resistencia a los antirretrovirales en pacientes HIV con falla virológica a través de la búsqueda de mutaciones mediante la genotipificación, estas se estudian en la retrotranscriptasa y en la proteasa y en caso de encontrarse se reporta el tipo de mutación que presenta.	Cualitativa dicotómica	1.Si 2.No
Genes de resistencia detectados	Tipo de mutación que presenta el VIH-1, que le confiere resistencia a los antirretrovirales	Cualitativa politómica	1. Ninguno 2. N155H 3. Q148H 4. Y143R/C/H 5. L174M 6. E138A/K 7. G140A/S 8. S153F 9. T124A 10. L101IT 11. R263K

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de variable
			12. G118R 13. R263K 14. H51Y 15. M184V 16. Otro
Infección oportunista	Infección causada por un microorganismo que por lo general no causa enfermedad en una persona sana	Cualitativa plitómica	1. Ninguna 2. Neumonía 3. Sepsis 4. Infección por Candida spp. 5. Coccidioidomicosis 6. Cryptococcosis 7. Infección por citomegalovirus 8. Infección por virus del herpes simple 9. Histoplasmosis 10. Isosporidiasis 11. Infección por micobacterias 12. Toxoplasmosis 13. Sífilis 14. Otros
Efecto adverso	Efecto dañino no deseado que resulta de un medicamento	Cualitativa politómica	1. Ninguno 2. Neurológico 3. Psiquiátrico 4. Gastrointestinal 5. Endocrinológico 6. Hepático 7. Reacciones de hipersensibilidad 8. Incremento de peso 9. Otros

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de variable
Diagnóstico de efecto adverso	<p>Proceso en que se identifica una enfermedad, afección o lesión, mediante los siguientes parámetros: signos y síntomas, exploración física, valoración por salud mental, estudios de laboratorio y medición de peso corporal.</p> <p>Se evalúa cada 3 meses</p>	Cualitativa dicotómica	<p>1.Si 2.No</p>
Peso	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona	Cuantitativa continua	Medición en kilogramos
Índice de masa corporal	<p>Es el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros. Es una manera fácil para detectar categorías de peso que pueden provocar problemas de salud.</p> <p>Se evalúa cada 3 meses</p>	Cualitativa politómica	<p>1.Bajo peso: menos del percentil 5</p> <p>2.Peso saludable: percentil 5 hasta por debajo del percentil 85</p> <p>3.Sobrepeso: percentil 85 hasta por debajo del percentil 95</p> <p>4.Obeso igual o mayor al percentil 95</p>

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de variable
Estudios de laboratorio	<p>Procedimiento médico para el que se analiza una muestra de sangre, orina u otra sustancia del cuerpo. Los estudios de laboratorio de rutina son: biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea y perfil de lípidos</p> <p>Se realizan cada 3 meses</p>	Cualitativa dicotómica	<p>1.Si 2.No</p>
Efectos adversos hepáticos	<p>Efecto dañino no deseado a nivel del funcionamiento hepático que resulta de un medicamento.</p> <p>El cual se diagnostica cuando hay alteración de las pruebas de función hepática.</p> <p>Se valora cada 3 meses</p>	Cualitativa politómica	<p>1.Ninguna 2.Hiperbilirrubinemia 3.Incremento de aspartato aminotransferasa 4.Incremento de alanino aminotransferasa 5.incremento de Fosfatasa alcalina 6.Otros</p>
Efectos adversos endocrinológicos	<p>Efecto dañino no deseado a nivel del funcionamiento del sistema endocrino que resulta de un medicamento</p> <p>Se valora cuando hay alteración de glucosa, triglicéridos o colesterol</p> <p>Se valora cada 3 meses</p>	Cualitativa politómica	<p>1.Ninguno 2.Hiperglucemia 3.Hipertrigliceremia 4.Hipercolesterolemia 5.Otros</p>

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de variable
Efectos adversos renales	<p>Efecto dañino no deseado a nivel del funcionamiento renal que resulta de un medicamento Se diagnóstica cuando existe elevación de creatinina</p> <p>Se valora cada 3 meses</p>	Cualitativa politómica	<p>1.Ninguno 2.Incremento de azoados 3.Otros</p>
Efectos adversos psiquiátricos	<p>Efecto dañino no deseado a nivel del funcionamiento del pensamiento, sentimientos, estado de ánimo y comportamiento que resulta de un medicamento</p> <p>Se diagnóstica con la valoración por el servicio de salud mental Se valora cada 3 meses</p>	Cualitativa politómica	<p>1.Ninguno 2.Insomnia 3.Pesadillas 4. Terrores nocturnos 5.Otros</p>
Efectos adversos hematológicos	<p>Efecto dañino no deseado a nivel hematológico que resulta de un medicamento Se diagnóstica cuando existe alteración en la biometría hemática</p> <p>Se valora cada 3 meses</p>	Cualitativa politómica	<p>1.Ninguna 2.Anemia 3.Leucopenia 4.Neutropenia 5.Linfopenia 6.Trombocitopenia</p>

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de variable
Efectos adversos neurológicos	<p>Efecto dañino no deseado a nivel neurológico que resulta de un medicamento</p> <p>Se diagnóstica cuando existe alteración en el interrogatorio y exploración neurológica</p> <p>Se valora cada 3 meses</p>	Cualitativa politómica	<p>1.Ninguna</p> <p>2.Cefalea</p> <p>3.Mareo</p> <p>4.Otros</p>
Efectos adversos gastrointestinales	<p>Efecto dañino no deseado a nivel gastrointestinal que resulta de un medicamento</p> <p>Se diagnóstica cuando existe alteración en el interrogatorio y exploración física a nivel gastrointestinal</p> <p>Se valora cada 3 meses</p>	Cualitativa politómica	<p>1.Ninguna</p> <p>2.Náuseas</p> <p>3.Diarrea</p> <p>4.Otros</p>
Recuento de leucocitos	<p>Número total de células blancas sangre</p> <p>Se tomará cada 3 meses</p>	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup> /uL
Recuento absoluto neutrófilos	<p>Número de neutrófilos totales por medio de método automatizado</p> <p>Se tomará cada 3 meses</p>	Cuantitativa discreta	Células/mm <sup>3</sup>

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición de variable</b>
Recuento absoluto de linfocitos	Número de linfocitos totales por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa discreta	Células/mm <sup>3</sup>
Recuento absoluto de monocitos	Número de monocitos totales por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa discreta	Células/mm <sup>3</sup>
Recuento absoluto de plaquetas	Número de plaquetas totales por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa discreta	Células/mm <sup>3</sup>
Recuento de Alanino aminotransferasa	Cantidad de Alanino aminotransferasa por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	IU/L
Recuento de Aspartato aminotransferasa	Cantidad de Aspartato aminotransferasa por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	IU/L
Recuento de Fosfatasa alcalina	Cantidad de Fosfatasa alcalina por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	IU/L

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de variable
Recuento de Deshidrogenasa láctica	Cantidad de Deshidrogenasa láctica por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	IU/L
Recuento de Gama glutamiltranspeptidasa	Cantidad de Gammaglutamiltranspeptidasa por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	IU/L
Recuento de Bilirrubina total	Cantidad de Bilirrubinas totales por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	mg/dl
Recuento de Bilirrubina directa	Cantidad de Bilirrubina directa por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	mg/dl
Recuento de Bilirrubina indirecta	Cantidad de Bilirrubina indirecta por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	mg/dl

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición de variable</b>
Recuento de Creatinina sérica	Cantidad de creatinina sérica por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	mg/dl
Recuento de Urea	Cantidad de Urea por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	mg/dl
Recuento de Nitrógeno ureico	Cantidad de nitrógeno ureico por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	mg/dL
Recuento de Glucosa	Cantidad de glucosa por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	mg/dl
Recuento de Colesterol	Cantidad de Colesterol por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	mg/dl
Recuento de Triglicéridos	Cantidad de triglicéridos por medio de método automatizado  Se tomará cada 3 meses	Cuantitativa continua	mg/dl

## GLOSARIO:

### Abreviaturas de medicamentos antirretrovirales

abreviatura	Nombre completo
3TC	lamivudina
ABC	abacavir
ATV	atazanavir
BIC	bictegravir
COBI o /c	cobicista
d4T	estavudina
ddI	didanosina
DLV	delavirdina
DOR	doravirine
DRV	darunavir
DTG	dolutegravir
EFV	efavirenz
ETR	etravirina
EVG	elvitegravir
FPV	fosamprenavir
FTC	emtricitabina
IBA	ibalizumab
IDV	indinavir
LPV	lopinavir
MVC	maraviroc
NFV	nelfinavir
NVP	nevirapina
RAL	raltegravir
RPV	rilpivirina
RTV o /r	ritonavir
SQV	saquinavir
T20 o T-20	enfuvirtida
TAF	tenofovir alafenamida
TDF	tenofovir disoproxil fumarato
TPV	tipranavir
ZDV	zidovudina

## Terminos generales:

Acrónimo	Significado
°C	Grados Celsius
AE	Efecto adverso
FA	Fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
ARV	antirretroviral
AST	aspartato aminotransferasa
IMC	índice de masa corporal
CD4	Linfocito T CD4
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CK	creatina quinasa
Cmax	concentración plasmática máxima
Cmin	concentración plasmática mínima
TAC	terapia continua
CYP	citocromo P
dL	decilitro
ADN	ácido desoxirribonucleico
DOT	terapia observada directamente
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
Hb	hemoglobina
ARN del VIH o ARN del VIH-1	carga viral
INSTI	inhibidor de transferencia de hebras de integrasa
IU	unidades internacionales
kg	kilogramo
mcg o µg	microgramos
miligramo	miligramo
Min	minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
NAT	prueba de ácido nucleico
ng	nanogramo
ITRANN	inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido
ITRAN	Inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósidos
OARAC	Office of AIDS Research Advisory Council
oz	onza

PCR	reacción en cadena de la polimerasa
IP	inhibidor de la proteasa
ARN	ácido ribonucleico
Tc	colesterol total
TG	triglicéridos
UGT	uridina difosfato glucuronosiltransferasa