



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRIA

TITULO:
EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA
INTEGRASA EN PACIENTES CON VIH EN EL HOSPITAL REGIONAL
DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO DR RODOLFO NIETO PADRÓN
2021-2023.

ALUMNO:
DRA. JEANY BRIGIDA PONCE LUNA

DIRECTOR (ES):
DR. CARLOS HUMBERTO AGUILAR ARGÜELLO
DR. GONZALO ANTONIO NEME DÍAZ.
DR. JOSÉ DE JESÚS RAMÍREZ DE LOS SANTOS.
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA.



Villahermosa, Tabasco. Julio de 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDA DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRIA

TITULO:

EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA
INTEGRASA EN PACIENTES CON VIH EN EL HOSPITAL REGIONAL
DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO “DR RODOLFO NIETO
PADRÓN”2021-2023.

ALUMNO:
DRA. JEANY BRIGIDA PONCE LUNA

DIRECTOR (ES):
DR. CARLOS HUMBERTO AGUILAR ARGÜELLO
DR. GONZALO ANTONIO NEME DÍAZ.
DR. JOSÉ DE JESÚS RAMÍREZ DE LOS SANTOS.
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA

Villahermosa, Tabasco. Julio de 2023



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: DRA JEANY BRIGIDA PONCE LUNA
FECHA: JULIO 2023

I	RESUMEN	5
II	ANTECEDENTES	6
III	MARCO TEORICO	8
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
V	JUSTIFICACION	13
VI	OBJETIVOS	14
	a. Objetivo general	
	b. Objetivos específicos	
VII	HIPOTESIS	14
VIII	METODOLOGIA	14
	a. Diseño del estudio.	
	b. Unidad de observación.	
	c. Universo de Trabajo.	
	d. Cálculo de la muestra y sistema de muestreo.	
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	
	f. Estrategias de trabajo clínico	
	g. Criterios de inclusión	
	h. Criterios de exclusión	
	i. Criterios de eliminación	
	j. Métodos de recolección y base de datos	
	k. Análisis estadístico	
	l. Consideraciones éticas	
IX	RESULTADOS	18
X	DISCUSIÓN	31
XI	CONCLUSIONES	32
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33
XIII	ORGANIZACIÓN	34
XIV	EXTENSION	35
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	35
	ANEXOS	36

AGRADECIMIENTOS

*En este largo camino quiero agradecer a mi pilar más importante, mi más grande agradecimiento a **mis padres**, por su apoyo, su comprensión, por llenarme de amor, por el esfuerzo tan grande cada día y su dedicación en cada paso hacia mí, gracias por su tolerancia, por afrontar conmigo cada tropiezo, buenas y malas experiencias, por siempre valorar mis esfuerzos y por comprender estos años fuera de casa, agradezco tenerlos como papas, sin ustedes no sería posible, sin ustedes no sería nada, los quiero mucho.*

***Agradecida con Dios**, por nunca dejarme sola, por estar cerca de mi cuando lo necesito, por nunca soltarme y sobre todo por escucharme en cada noche, darle gracias por cada día que me regala, por ser bondadoso y misericordioso, por darme salud y vida regalándome la dicha de vivir, gracias por cuidarme y regresarme cada día a casa.*

***A mis hermanos** por apoyarme, alentarme, apapacharme y quererme, pero sobre todo por comprender mis ausencias, por tenerme siempre presente en cada momento lejos de casa, por cuidar de mis papas cuando no estoy, y por ser pacientes conmigo, algún día, que cada vez está más cerca volveremos a estar juntos.*

***A mis amigas y familiares**, gracias por soportar estos años de residencia, por cada vez que me sentí sola y triste lejos de casa y de ustedes, por escucharme y comprenderme.*

***En especial a los niños** que me permitieron aprender, pero sobre todo los que me enseñaron la pureza e inocencia de la vida, por demostrarme que en los brazos de mama o papa todo lo encuentro, por regalarme risas, llanto, platicas y travesuras, gracias por hacerme sentir más humana y fuerte, por hacerme ver que la vida es corta, aprendí a soñar y a perder el miedo, pero sobre todo aprendí hacer lo que más me gusta, por el bien de ellos.*

***Y por último a mis maestros**, a quienes me inspiraron, me brindaron su apoyo y sus conocimientos, a quienes me motivaron a estudiar todos los días, a ser mejor persona y médico, por su ejemplo y su entrega con los niños de los que tanto aprendí y sobre todo por ayudarme a descubrir el amor por la infectología.*

I.RESUMEN

INTRODUCCION

La terapia antirretroviral es el tratamiento de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, recomendado en todo niño y adolescente que vive con VIH. El tratamiento consiste en una combinación de 3 fármacos activos de dos diferentes grupos, 2 análogos nucleósidos inhibidores de transcriptasa reversa más 1 inhibidor de la integrasa o inhibidor de la proteasa, sin embargo dolutegravir se ha convertido en uno de los fármacos antirretrovirales más utilizados gracias a su alta barrera genética, bajo riesgo de interacción farmacológica y dosificación conveniente.

OBJETIVO:

Analizar la eficacia del tratamiento con inhibidores de la integrasa vs inhibidores de la proteasa en pacientes de la clínica de VIH pediátrico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón en el periodo Junio 2021-Mayo 2023.

MATERIAL Y METODOS:

Estudio Analítico, Ambiespectivo, Observacional y Longitudinal. Se incluyen pacientes con diagnóstico de VIH menores de 15 años en control con tratamiento antirretroviral y seguimiento en la clínica de VIH pediátrico en el Hospital. Se hicieron 2 grupos a través de una muestra pareada es decir que hayan recibido el tratamiento con inhibidores de las proteasas para compararlos posterior a la migración a inhibidores de la integrasa. El grupo sobrante con pacientes naive se describirá la eficacia del tratamiento con inhibidor de integrasa. Se calcularon porcentajes, frecuencias, medias, mínimos y máximos.

RESULTADO:

Se analizaron 50 pacientes con diagnóstico de VIH y en control con ARV de los cuales se incluyen 29 pacientes del sexo masculino y 21 pacientes del sexo femenino, entre las edades comprendidas mayor a 1 año y menor a 15 años. El total de los pacientes analizados adquirieron la infección por VIH vía vertical, por lo que el diagnóstico ocurrió con mayor incidencia en menores de 2 años. 40 de nuestros pacientes tuvieron al menos un esquema TAR previo de los cuales migraron por motivos de simplificación, falla virológica, falta de apego e intolerancia. Se analizó la carga viral y la cuenta total de CD4 en los pacientes naive y en los que migraron e iniciaron esquemas a base de DTG, se demostró que el 78% de los pacientes se encuentran indetectables y el 82% de los pacientes se encuentran inmunocompetentes con disminución de categoría grave a sin supresión inmune. Dentro de los efectos adversos encontrados a dolutegravir se encontraron 22% pacientes en sobrepeso durante la medición antropométrica en este año, el 2% se asocia con hipertrigliceridemia, se reportaron síntomas gastrointestinales, náuseas y un episodio depresivo con alteración de la conducta.

CONCLUSIONES:

Los inhibidores de la integrasa como el DTG es un fármaco bien tolerado por los pacientes pediátricos, con un excelente perfil de lípidos y de tolerabilidad digestiva, con un impacto en la ganancia de peso, con mayor incidencia del sobrepeso, por lo que a pesar de esta consideración, el tratamiento a base de inhibidores de la integrasa que incluye a dolutegravir logra reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas.

Palabras claves. Inhibidores de la integrasa, dolutegravir, inhibidores de la proteasa.

II. ANTECEDENTES:

La era del VIH empezó oficialmente el 5 de junio de 1981, cuando el CDC (Center for Disease Control and Prevention) de Estados Unidos describió cinco casos de pacientes adultos que cursaban con neumonía por *Pneumocystis*, asociado a una disminución marcada de linfocitos CD4 circulantes. Desde ese instante para el mundo es una de las epidemias más largas, mortales y de difícil control que persiste a pesar de los avances. ¹

La terapia antirretroviral (TAR) es el tratamiento de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El tratamiento consiste en una combinación de fármacos que actúan suprimiendo la replicación del VIH en sus diferentes etapas intracelular. La combinación de fármacos se utiliza para aumentar la potencia y reducir la probabilidad de desarrollar resistencias, además de reducir la morbimortalidad de las personas infectadas, sus beneficios incluyen la prevención de la transmisión del VIH mediante la supresión de la replicación del virus en personas que viven con el VIH, definido como "indetectable igual a intransmisible". ¹

El tratamiento de la infección por VIH en pacientes pediátricos ha evolucionado desde 1986, año en el que se diagnosticó el primer caso pediátrico en nuestro país, donde el tratamiento estaba exclusivamente relacionado con las complicaciones.

El tratamiento antirretroviral ha cambiado el curso de la enfermedad de la infección por VIH y el sida, la cual se consideraba como mortal, una enfermedad crónica que les permite ahora a todos los niños en tratamiento incorporarse a una vida.

Antes de la llegada a México de los tratamientos antirretrovirales, los niños viviendo con VIH tenían desenlaces de salud muy desfavorables, ligados a la progresión de la enfermedad, aparición de infecciones oportunistas y la muerte.

A partir de 1996, el acceso progresivo a un nuevo grupo de antirretrovirales de gran actividad: inhibidores de proteasa (IP), cambió radicalmente el panorama de las personas viviendo con VIH, los cuales lograban retrasar el daño del sistema inmunológico, mejorar la calidad de vida, disminuyendo la incidencia de eventos definitorios de sida, así como la mortalidad a lo largo de los años.

En 1998, la Secretaría de Salud estableció un programa de acceso al tratamiento antirretroviral para las personas que viven VIH sin seguridad social. En 2003, las personas con VIH lograron el acceso universal a tratamiento antirretroviral.

En 2008, a través de la Comisión Negociadora de Precios de Medicamentos, se lograron disminuir los costos de los medicamentos antirretrovirales de patente, permitiendo que el programa fuera sustentable.

En 2019 se logró concretar la Estrategia de Triple Optimización de tratamiento Antirretroviral; en la que se modificaron esquemas de primera línea a tratamientos más potentes, con mejor perfil de seguridad y menos interacciones medicamentosas; estrategia fundamentada en la creciente

resistencia a fármacos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, observada en nuestro país desde el año 2016; y en un umbral inaceptable para su uso.

Desde 2019, en México se utilizan de primera línea medicamentos en tableta única a base de inhibidores de la integrasa, esquema preferente el cual tiene una mejor barrera genética, su eficacia no se ve afectada por la resistencia primaria, y lo más importante cuentan con un mejor perfil de efectos adversos e interacciones medicamentosas, estos esquemas antirretrovirales, favorecen la adherencia y mejoran el pronóstico.

En cuanto a los inhibidores de la integrasa 4 fármacos tienen autorización para su uso en niños: Raltegravir, Dolutegravir, Bictegravir y Elvitegravir considerándose como alternos en primera línea debido a su eficacia virológica, baja toxicidad, pocas interacciones, y con presentaciones coformuladas de una tableta al día.

El TAR está recomendado en todo niño, niña y adolescente que viven con VIH, independientemente de la Carga Viral (CV), conteo de linfocitos CD4 y de la presencia o no de síntomas ya que ofrece mayor probabilidad de preservar o restaurar la función inmune y de retardar la progresión de la enfermedad. El tratamiento de elección debe incluir tres ARV de dos diferentes grupos basados en: dos análogos nucleósidos inhibidores de transcriptasa reversa (INTR) más un inhibidor de la integrasa (INI) o IP ó análogos no nucleosidos inhibidores de transcriptasa reversa (ITRNAN).

La combinación de INTR con mayor experiencia en pediatría es ZDV (zidovudina) +3TC (lamivudina), sin embargo, ABC(abacavir) +3TC, demostró un mayor porcentaje de pacientes con CV en bajo límite de detección, Siempre es preferible utilizar combinaciones de dosis fijas en cualquier esquema en el que esté disponible la formulación de acuerdo a edad y/o peso y utilizar como tercer componente el DTG (Dolutegravir) y desplazar como esquema alternativo el IP.²

En 2020 a nivel mundial al menos 300.000 niños y niñas se infectaron por primera vez; 1 cada dos minutos, 120.000 niños y niñas murieron por causas relacionadas con el sida durante el mismo periodo; 1 cada cinco minutos.

2 de cada 5 niños que padecen VIH no conocen su estado, y solo la mitad de todos los niños que padecen VIH reciben tratamiento antirretroviral. La cobertura mundial del TAR para los niños en América Latina y el Caribe alcanza solo el 51%.³

La infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en México, se le considera un país con una epidemia estable y concentrada, la cual está centrada en poblaciones clave, en situación de vulnerabilidad a la infección por el VIH como la población infantil (especialmente los recién nacidos de madre con VIH), adolescentes y mujeres principalmente.⁴

En 2021 la OMS surge una nueva guía con directrices consolidadas actualizadas sobre la prevención, las pruebas, el tratamiento, la prestación de servicios y el seguimiento del VIH: con recomendaciones para un enfoque de salud pública.

Estas pautas incorporan lo más reciente sobre estrategias e incluyen una guía integral sobre el diagnóstico infantil. Así como recomendaciones clave sobre el inicio rápido de la TAR en todas las personas que viven con el VIH, independientemente del estadio clínico y con cualquier recuento de células CD4 y el uso de esquemas con dolutegravir para el tratamiento de primera línea. ⁵

La Organización Mundial de la Salud ha recomendado a los países el monitoreo y vigilancia de los niveles de resistencia pre-tratamiento antirretroviral y de resistencia adquirida del VIH, paralelamente a la expansión y reforzamiento del seguimiento de carga viral. ⁶

Los estudios evidenciaron niveles de resistencia pre-TAR a ITRNAN cercanos al umbral del 10%, que la OMS establece como punto de corte para para recomendar fuertemente un cambio en el tercer fármaco de los esquemas de TAR preferentes a nivel nacional.

En la selección del TAR estándar de primera línea en niños se debe acelerar la transición de ITRNAN a TAR de primera línea no basado en ITRNAN, por lo que se tratamiento basado en dolutegravir o en IP. ⁷

Un estudio preliminar de la prevalencia de resistencia adquirida a fármacos antirretrovirales del VIH circulante se analizaron los genotipos solicitados a CENSIDA durante el 2020. Se incluyeron todas las personas registradas en SALVAR con dos valores de carga viral consecutivos arriba de 1000 copias/mL, un total 270 secuencias exitosas. Donde se observó que la resistencia adquirida hacia los INTR fue de 40.5% y hacia cualquier inhibidor de integrasa fue de 3.9%, con una prevalencia de resistencia a bictegravir o dolutegravir de 2.7% ⁸

Por lo que través de la estrategia de triple optimización, se llevó a la modificación de las Guías de TAR nacionales y a la procuración de esquemas de TAR de última generación basados en inhibidores de integrasa (INI) de alta barrera genética para su uso preferente en todos los nuevos inicios de tratamiento, así como en la simplificación de esquemas complejos y con menor eficacia. ⁹

III. MARCO TEORICO

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es el nombre que se le da a una etapa avanzada de la infección por VIH según los criterios específicos para niños, adolescentes y adultos establecidos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

Las manifestaciones clínicas de la infección pediátrica por VIH no tratada incluyen fiebres inexplicables, linfadenopatía diseminada, hepatomegalia, esplenomegalia, retraso del crecimiento, candidiasis oral y del pañal persistentes, diarrea recurrente, parotiditis, hepatitis, enfermedad del sistema nervioso central (p. ej., encefalopatía, hiperreflexia, hipertonía flacidez, retraso en el desarrollo), neumonía intersticial linfoide, infecciones bacterianas invasivas recurrentes e infecciones oportunistas (IO).

EPIDEMIOLOGÍA. Los seres humanos son el único reservorio conocido de VIH-1 y VIH-2.

TRANSMISIÓN. Solo la sangre, el semen, las secreciones cérvico-vaginales y la leche humana se han implicado en la transmisión de la infección por lo tanto se incluyen vías: (1) contacto sexual; (2) exposición percutánea a sangre (de agujas contaminadas u otros materiales cortantes); (3) exposición de la membrana mucosa a sangre u otros fluidos corporales contaminados; (4) transmisión de madre a hijo durante los períodos preparto, intraparto y posparto, incluida la lactancia materna posnatal; y (5) transfusión con productos sanguíneos contaminados.

En ausencia de lactancia materna, el riesgo de infección por VIH para los recién nacidos de mujeres que viven con el VIH no tratadas es 25 %, y la mayor parte de la transmisión ocurre cerca del parto. Por lo tanto la carga viral materna es el determinante crítico que afecta directamente la probabilidad de transmisión vertical del VIH.

PERÍODO DE INCUBACIÓN: La edad habitual de aparición de los síntomas es aproximadamente entre los 12 y los 18 meses de edad para lactantes y niños no tratados.

TRATAMIENTO. La TAR debe iniciarse lo antes posible después de establecer el diagnóstico de infección por el VIH, la recomendación es iniciar con 3 fármacos activos para todas las personas infectadas, y de ser posible realizar pruebas de resistencia a ARV (genotipado viral) antes de iniciar el tratamiento. La supresión sostenida del virus a niveles indetectables es el objetivo deseado. Se debe considerar un cambio en la terapia ARV si hay evidencia de progresión de la enfermedad (falta virológica, inmunológica o clínica), toxicidad o intolerancia a los medicamentos, desarrollo de resistencia a los medicamentos o disponibilidad de datos que sugieran la posibilidad de un régimen superior.¹⁰

Al recorrer los casi 40 años del VIH dentro de la humanidad, hemos vivido múltiples etapas dentro de ellas la desafortunada participación de una población infantil afectada, que está padeciendo una enfermedad que no se merece.

El TAR se acerca más al tratamiento ideal antirretroviral con medicamentos más efectivos, con menos efectos adversos, amables con el perfil lipídico y metabólico, que no ocasionen grandes interacciones. Partiendo del conocimiento de la estructura vírica del VIH y de su ciclo de vida, así como de las interacciones propias que tiene con el huésped, se han ido generando las nuevas familias de antirretrovirales. Con el advenimiento de la era de resistencia a los antiretrovirales se dio un paso más en el conocimiento y aparecen los inhibidores de la integración (INI). Estos actúan en un paso replicativo del VIH diferente del resto de las familias antiretrovirales, bloqueando el paso de transferencia de hebra del proceso de integración.

La farmacocinética y farmacodinamia: Raltegravir es el único de los INI que no es sustrato ni influye en la actividad del citocromo P450, lo cual representa una gran ventaja al ser coadministrado con otros fármacos; se metaboliza por glucuronidación, sin inhibir ni inducir esta enzima. Esta indicado en las terapias concomitantes contra Tuberculosis, o en aquellos pacientes que se requiere quimioterapia en conjunto con antiretrovirales. Sin embargo tiene una baja barrera genética con alta resistencia cruzada con otros INI. Elvitegravir y el Dolutegravir se

metabolizan principalmente a través de la vía CYP3A4 y por el sistema enzimático de UDPGT, por lo cual pueden tener una discreta interacción con ciertos fármacos como Rifampicina, Carbamazepina, Fenobarbital y Fenitoína. El Elvitegravir es el único que requiere formulación con el Cobicistat, y su ventaja radica en la posibilidad de ser coformulado en una sola pastilla. El Dolutegravir tiene la ventaja de ser administrado en una sola toma diaria, con un bajo perfil de toxicidad e interacciones, cuenta con alta barrera genética y adecuada difusión en LCR.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el tratamiento son náuseas, diarrea y cefalea.

El desarrollo antiretroviral en presentaciones pediátricas siempre fue más tardío, pero con los INI se ha dado un avance importante sobre su seguridad y eficacia en población infantil, en base a su tolerabilidad y coformulaciones.¹¹

El objetivo principal de TAR es reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH. La supresión virológica sostenida, forma la base para la recuperación de la inmunidad, optimización de la salud y reducción del riesgo de transmisión del VIH y aparición de resistencia.

La complejidad del régimen de TAR debe considerar la cantidad de píldoras, la frecuencia de la dosis, las interacciones y potenciales efectos adversos, se sabe que esto influye en la adherencia al tratamiento, un factor clave para determinar un tratamiento exitoso a largo plazo. Para reducir la complejidad del régimen de TAR, la dosis fija se han creado combinaciones que permiten la coadministración de al menos dos medicamentos antirretrovirales en una sola tableta, una vez al día: dolutegravir 50 mg y abacavir 600 mg y lamivudina 300 mg (Triumeq) [denominado como abacavir/dolutegravir/lamivudina ha sido aprobado para el tratamiento de la infección por VIH-1. Dolutegravir es un INI que se une al sitio activo de integrasa del VIH y bloquea la transferencia de cadena de retroviral ADN durante la integración en el ADN de la célula huésped. Abacavir y lamivudina son ambos INTR que se convierten a sus metabolitos activos, por quinasas intracelulares, estos metabolitos son análogos de nucleósidos que compiten por incorporarse al ADN del VIH, lo que da como resultado la terminación de la cadena de ADN viral.¹²

Dado que las personas que viven con VIH deben tomar ARV durante toda su vida, hay un interés creciente en las toxicidades relacionadas con la exposición a largo plazo del TAR. Las complicaciones: como la insuficiencia renal, la reducción de la densidad mineral ósea, la lipodistrofia y hepatotoxicidad; intentando reducir el número de moléculas, ahorrando uno de los dos ITRN, probando los llamados "regímenes con menos medicamentos". La llegada de los INI representó un nuevo punto de inflexión por su alta eficacia con aumento de la seguridad y tolerabilidad en comparación con otras clases de antirretrovirales; en particular, dolutegravir se ha convertido rápidamente en uno de los fármacos antirretrovirales más utilizados gracias a su alta barrera genética, bajo riesgo de interacción farmacológica y dosificación conveniente.

Existe evidencia de aumento de peso anormal en pacientes que sigue una terapia antirretroviral basada en INI, observado tanto en pacientes sin tratamiento previo como experimentados. El mecanismo aun sigue siendo desconocido. Elvitegravir mostró que alteraba la diferenciación y función de los adipocitos, es posible que DTG provoque un aumento de la masa corporal de manera similar.

Se ha evaluado su eficacia como agente principal con 2 fármacos en comparación de los regímenes estándar de tres fármacos tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes experimentados, incluso con resistencia genética a los INI de primera generación raltegravir y elvitegravir. Además, su alta potencia lo convierte en un adecuado componente de los regímenes de 2 medicamentos.

La introducción de DTG y su uso como agente de regímenes duales ha llevado a mejoras en las estrategias, reduciendo el impacto de los ARV en el metabolismo de los lípidos. Especialmente por la población que vive con VIH y envejece con un número cada vez mayor de comorbilidades. La combinación DTG+3TC es más factible; tanto en seguridad como de eficacia, estableciéndolo como régimen de primera línea en pacientes sin tratamiento previo.¹³

La asociación entre DTG y 3TC ha llamado la atención, por ser un régimen con menos fármacos, tolerado y altamente eficaz. En 2019, la FDA y la EMA aprobaron un este régimen de 2 fármacos con una dosis fija diaria de DTG/3TC para el tratamiento de las personas viviendo con VIH. El objetivo del uso clínico con DTG+3TC, está centrado en la eficacia, seguridad y tolerabilidad, que se introdujo en las guías como régimen de primera línea y como una estrategia de cambio sugerida¹⁴

La optimización y simplificación de los regímenes de un solo comprimido (STR) de TAR que combinan dos o más clases de medicamentos antirretrovirales, es una herramienta importante para lograr una supresión virológica sostenida, siendo fundamental para la recuperación de la función inmunitaria, la optimización de la salud, la disminución del riesgo de transmisión y aparición de resistencias, al tiempo que reduce potencialmente la toxicidad y los costos relacionados.

La adherencia es un factor crítico para lograr y mantener la supresión virológica, ya que los STR reducen la carga de píldoras.

El cambio del TAR de un régimen de tres fármacos a uno complejo de dos fármacos representan un avance reciente en la terapia TAR.

La alta barrera genética a la resistencia, su perfil farmacocinético favorable, su buen perfil de tolerabilidad, dolutegravir es una opción para usar en STR. Dolutegravir/lamivudina STR (Dovato®) en dosis fija, una vez al día, por vía oral, es un régimen completo, una opción de tratamiento inicial y posteriormente eficaz en pacientes con o sin resistencia conocida.¹⁵

Los INI representan la última clase de ART, con los INI de primera generación raltegravir y elvitegravir que proporcionan supresión virológica, pero exhiben una baja barrera genética a la resistencia. Las mutaciones de resistencia confieren un alto grado de resistencia cruzada con otros INI de primera generación, pero no con los de segunda generación (p. ej., dolutegravir y bictegravir).¹⁶

Efectos adversos: náuseas, cefalea, diarrea, alteraciones del sueño, insomnio, ansiedad y depresión se consideran los más frecuentes. Se ha descrito reacción de hipersensibilidad grave en un único paciente.

Se sabe que los adolescentes con infección perinatal tienen una peor adherencia al TAR en comparación con los niños. En este contexto, la disponibilidad de una pastilla, una vez al día de TAR combinado (cTAR) basado en dolutegravir son muy bienvenidas. La principal indicación para cambiar a dolutegravir fue la simplificación del tratamiento, y la mediana de duración del seguimiento fue más larga.

Es notable que la terapia de rescate que incluye dolutegravir logró la supresión viral en 19/33 y 2/5 adolescentes cambiaron por falla viral. Cuando la viremia del VIH se mantuvo detectable, no hubo nueva selección de mutaciones asociadas a la resistencia se observó en cualquier de los pacientes de ambas series. Este resultado es atribuible a la alta barrera genética a la resistencia de dolutegravir. Las dificultades para tragar pastillas y la necesidad de entrenamiento son comunes en niños y adolescentes infectados por el VIH.

Solo se identifica la tendencia suicida como un evento grave. Observados claramente moderado y autolimitado cambios de humor tras la implementación del tratamiento con dolutegravir. A pesar de la evidencia anecdótica, la toxicidad psiquiátrica asociada a dolutegravir podría estar relacionada con una edad más joven o dosis más alta por kg de peso corporal. Teniendo en cuenta la alta tasa de trastornos psiquiátricos entre adolescentes con infección perinatal por el VIH.

La tasa de interrupción de DTG por cualquier causa, problemas de tolerabilidad, con síntomas gastrointestinales y particularmente por problemas neuropsiquiátricos, fue mayor en pacientes que tomaban abacavir.

Por lo que se sugiere el seguimiento psicológico estrecho de niños y adolescentes que reciben dolutegravir. ¹⁷

Perfil lipídico: los ARV incrementan el riesgo cardiovascular. Los inhibidores de integrasa afectan poco al perfil lipídico comparados con otros ARV. Dolutegravir fue el que mostró mejor perfil lipídico cuando la comparación se hizo con inhibidores de proteasa. Raltegravir tuvo mejor perfil lipídico comparándolo con inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

En relación a dolutegravir, mostro una disminución de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, comparado con efavirenz, elvitegravir/cobicistat y atazanavir, lopinavir y darunavir potenciados con ritonavir.

En cuanto a colesterol HDL, dolutegravir no mostró mejor comportamiento.

El uso de inhibidores de integrasa es un factor relevante en el control del riesgo cardiovascular en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana.

Existe un efecto ampliamente neutral sobre lípidos apoya aún más la recomendación de incluir dolutegravir en la terapia antirretroviral inicial o régimen dual DTG+3TC por su perfil metabólico favorable. ¹⁸

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “ Dr. Rodolfo Nieto Padrón” es un hospital que brinda diagnóstico, tratamiento y seguimiento a pacientes con VIH, actualmente el tratamiento del VIH incluye tres ARV de dos diferentes grupos, en base a las recomendaciones que emite la OMS en cuanto al tratamiento del VIH, se han evidenciado niveles de resistencia pre tratamiento antirretroviral a inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos cercanos al umbral de 10%, el cual sugieren como punto de corte para recomendar fuertemente un cambio en el tercer fármaco de los esquemas de tratamiento antirretroviral preferentes a nivel nacional, actualmente este cambio basado del tercer componente del TAR es preferido por inhibidores de la integrasa especialmente dolutegravir, establecido como régimen de primera línea, los cuales ofrecen mayor supresión virológica, baja toxicidad, disminución de efectos adversos y presentaciones co-formuladas prácticas que genera mayor apego al tratamiento en la pacientes pediátricos, Sin embargo, han mostrado impacto clínico en el aumento del peso de los pacientes lo que aumenta el riesgo cardiovascular con el TAR, lo anterior en base a los dispuesto en la guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH 2021.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la eficacia del tratamiento con inhibidores de la integrasa vs inhibidores de la proteasa y su experiencia en pacientes de la Clínica de VIH pediátrico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón en el periodo junio 2021-mayo 2023?

V.- JUSTIFICACIÓN

En el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” se tienen aproximadamente, 105 niños registrados con VIH activos, de los cuales 50 se encuentra en control con tratamiento ARV.

El VIH es una infección crónica que afecta a niños y niñas, adquirido en su mayoría de forma vertical, hay múltiples fármacos ARV que se han utilizado en combinaciones con esquemas de 2 o 3 componentes, actualmente el tratamiento es en base a la modificación del tercer fármaco con un inhibidor de la integrasa.

Se hará un estudio de los pacientes con VIH, retrospectivo donde se tomará la información de los expedientes clínicos y del Registro Nacional SALVAR para relacionar las variables con las determinaciones de CD4 y la carga viral y así poder establecer la evolución que presenten estos pacientes bajo el nuevo régimen del tratamiento ARV con cambio en el tercer fármaco.

El nuevo tratamiento según la OMS es mejor en cuanto a eficacia virológica, disminuye la toxicidad, los efectos adversos, es de alta barrera genética a la resistencia, cuenta con presentaciones farmacológicas que propician mayor apego, esperando comprobar de la misma forma en esta investigación este reciente tratamiento.

Se cuenta con una clínica (CLIVIN) localizada en el área de Infectología que brinda atención multidisciplinaria a pacientes infectados con VIH, además en el Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de Antirretrovirales (SALVAR) se registra, se da seguimiento y tratamiento a pacientes con VIH a nivel nacional que se basa en la Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH 2021 y en la NORMA Oficial Mexicana NOM-010-SSA-2023, para la prevención y el control de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

VI.- OBJETIVOS

a. Objetivo General

Analizar la eficacia del tratamiento con inhibidores de la integrasa vs inhibidores de la proteasa en pacientes de la clínica de VIH pediátrico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón en el periodo Junio 2021-Mayo 2023.

b. Objetivos Específicos.

1. Identificar la eficacia terapéutica con inhibidores de la integrasa en pacientes de la clínica de VIH pediátrico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón comparada con la respuesta obtenida con inhibidores de la proteasa.
2. Categorizar la condición clínica, supresión virológica y restablecimiento del sistema inmune de pacientes que migraron a esquemas con inhibidores de la integrasa en la clínica de VIH pediátrico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.
3. Detectar los pacientes en falla terapéutica y efectos adversos con inhibidores de la integrasa en pacientes de la clínica de VIH pediátrico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

VII. HIPÓTESIS

H₀₁. La respuesta terapéutica con Inhibidores de la Integrasa en pacientes de la clínica de VIH pediátrico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón es igual de eficaz que la obtenida con Inhibidores de la Proteasa.

H₁₁ La respuesta terapéutica con Inhibidores de la Integrasa en pacientes de la clínica de VIH pediátrico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón es más eficaz que la obtenida con Inhibidores de la Proteasa.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS.

a) Diseño.

Tipo de estudio. Estudio Analítico, Ambiespectivo, Observacional y Longitudinal.

b) Unidad de observación: Pacientes con diagnóstico de VIH registrados, menores de 15 años en control con tratamiento antirretroviral y seguimiento en la clínica de VIH pediátrico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón Junio 2021- Mayo 2023

c) Universo de trabajo: Un total de 50 pacientes se encuentran en tratamiento antirretroviral de la clínica de VIH pediátrico en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón .

d) Cálculo de la muestra: Con un nivel de confianza del 95% y un 5% de error, se calculó la muestra, dando un total de 50 pacientes. Se harán 2 grupos a través de una muestra pareada es decir que hayan recibido el tratamiento de los Inhibidores de las Proteasas (40 pacientes incluidos en este grupo) como estándar de oro, para comparar los Inhibidores de la Integrasa. El grupo sobrante de 10 pacientes se describirá la eficacia del tratamiento.

16. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES						
Variable en estudio	Tipo de variable (cuantitativa o cualitativa)	Escala de Medición (cualitativa nominal u ordinal; Cuantitativa de intervalo o de razón)	Definición conceptual Definición de la variable de acuerdo a la literatura existente, guías o diccionarios, referenciada	Definición operacional Para fines del estudio como se manejará la variable	Indicadores Como se medirá la variable: Nominales (si o no), Ordinales (grados), cuantitativas (números, codificación, con sus respectivas unidades de medición)	Fuente Documento o lugar donde se extrajo la información
Estado Nutricional	Cuantitativa	Cuantitativa de intervalo	El estado nutricional es una condición que permite determina la salud e influye sobre la enfermedad	Estado nutricional normal de peso para la edad.	De acuerdo a graficas de la OMS.	Servicio de Nutrición de la Clínica de VIH y expedientes clínicos del HRAEN RNP.
Eficacia terapéutica con inhibidores de la integrasa	Cuantitativa	Cuantitativa de intervalo	Lograr el control de las complicaciones en los pacientes con VIH, propiciar mayor tolerancia, mejor apego al tratamiento y disminuir resistencias.	Carga viral indetectable y sin supresión inmunológica.	Cuantitativa CD4 - Pacientes de 0 a 1 año < 1500 cel/mm - Pacientes de 2-6 años <1000 cel/mm - Pacientes mayores 6 años <500 cel/mm Carga viral >50 copias.	Resultados de laboratorio en plataforma nacional SALVAR y expediente clínico.

e) VARIABLES

- DEPENDIENTES

Condición clínica.
Supresión virológica.
Restitución inmunológica.

- INDEPENDIENTES

Edad.
Sexo.
Estado Nutricional.
Sepsis.
Carga viral.
Cuenta total de CD4.
Efectos adversos.
Motivo del cambio de ARV.
Tratamiento ARV con Inhibidor de Integrasa.
Esquema ARV previo con Inhibidor de Proteasa.

f) Estrategia de trabajo clínico:

Se solicitó la base de datos del servicio de infectología dónde se tiene el registro de los pacientes con diagnóstico de VIH y se accedió al servicio nacional de CENSIDA a través de la plataforma de registro SALVAR, se solicitaron los expedientes correspondientes y fue enviada la base de pacientes al archivo clínico. Para poder consultar todas las variables incluidas para el análisis, se vaciaron en la base de datos de Excel. Posteriormente se eligieron los pacientes a través de 50 expedientes correspondientes. La base de datos se vació en el sistema SPSS para el representar resultados en gráficos, tablas y figuras, para proceder posteriormente al análisis descriptivo de las variables con la prueba de Wilcoxon.

g) Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de VIH en tratamiento antirretroviral con INI que migraron de IP.
- Pacientes naive con diagnóstico de VIH en tratamiento antirretroviral con INI.
- Pacientes en control con determinaciones CD4 y carga viral.

h) Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de VIH que abandonaron tratamiento antirretroviral.
- Pacientes en tratamiento antirretroviral con esquemas que no incluyan inhibidores de la integrasa.
- Pacientes en seguimiento sin determinaciones CD4 y/o carga viral.

i) Criterios de eliminación

- Falta de localización del expediente clínico en la institución.
- Pacientes en TAR mayores de 15 años que han sido migrados a un centro CAPASITS.

j) Métodos de recolección y base de datos.

Se investigaron datos en el registro de pacientes de la clínica de VIH del Servicio de Infectología, así como en notas de evolución y estudios de laboratorio del expediente clínico, y en el Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de Antirretrovirales (SALVAR) que registra y da seguimiento a pacientes con VIH a nivel nacional, comprendidos en el periodo Junio 2021- Mayo 2023.

k) Análisis estadístico:

Se realizó la estadística descriptiva para la realización de tablas y gráficos en la base de datos del programa Excel. Posteriormente se interpretaron en el paquete estadístico SPSS v 25, pruebas de hipótesis tipo Wilcoxon.

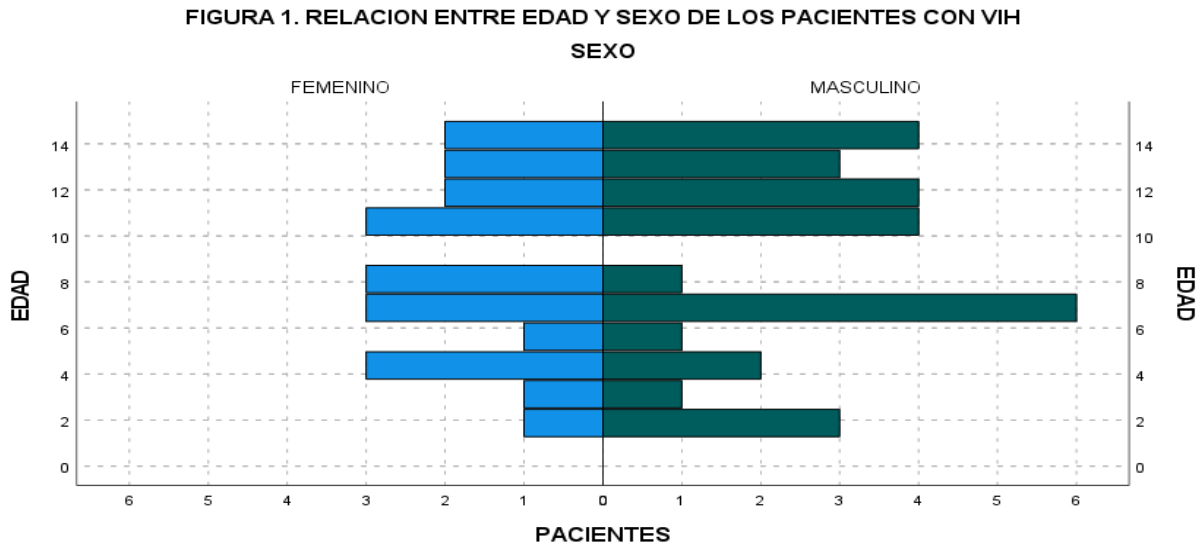
L) Consideraciones éticas.

La investigación se desarrolló respetando los aspectos éticos y legales establecidos por la comunidad científica y la sociedad sobre todo porque el proyecto involucra a seres humanos en forma directa y la repercusión de los resultados beneficia a la población pediátrica. El presente trabajo fue de tipo ambispectivo, observacional, longitudinal y analítico por lo que no requirió de consentimiento informado del familiar responsable de los pacientes, si no a través de los expedientes y registro de CENSIDA en el SALVAR. La información obtenida se manejó de acuerdo a las normas éticas emanadas del comité de calidad e investigación de los hospitales basados en el reglamento de investigación de la secretaria de salud, normas internacionales de ética de investigación médica. En el presente trabajo se respetan las normas éticas y de seguridad del paciente como se encuentra dispuesto en La Ley General de Salud 2023.

El presente proyecto de investigación fue autorizado por el Comité local de Ética en Investigación con el numero CEI-139-14-04-2023.

IX. RESULTADOS

Se analizaron 50 pacientes con diagnóstico de VIH y en control con ARV de los cuales, actualmente se incluyen 29 pacientes del sexo masculino y 21 pacientes del sexo femenino, entre las edades comprendidas al menores a 15 años, tal como lo muestra la figura 1.



FUENTE: 50 PACIENTES DEL HRAEN RNP JUNIO 2021-MAYO 2023

Figure 1 EDAD Y SEXO. Se muestra la relación que existe entre la edad en años de los 50 pacientes con infección de VIH y en TAR del HRAEN RNP, con mayor frecuencia el sexo masculino los que representa el 58% del total de los pacientes, contra el 42% del sexo femenino.

Los pacientes que se analizaron el 58% son originarios de Centro, el 10% corresponden a Nacajuca, el 4% con menor representación de municipios de Cárdenas, Centla y Comalcalco y solo el 2% corresponden a Balancan, Cunduacan, Jalpa de Méndez, Jonuta y Macuspana, municipios con mayor distancia a la clínica de VIH del HRAEN RNP, también acuden pacientes que migraron de otros estados como Campeche, Chiapas y Tamaulipas como lo muestra la tabla 1.

LUGAR DE ORIGEN	Frecuencia	%
BALANCAN	1	2.0
CENTLA	2	4.0
CENTRO	29	58.0
COMALCALCO	2	4.0
CUNDUACAN	1	2.0
GUANAJUATO	1	2.0
JALPA DE MENDEZ	1	2.0
JONUTA	1	2.0
MACUSPANA	1	2.0
NACAJUCA	5	10.0
CHIAPAS	1	2.0
CARDENAS	2	4.0
CAMPECHE	2	4.0
TAMAULIPAS	1	2.0
Total	50	100.0

Tabla 2. LUGAR DE ORIGEN. Se incluyen 10 municipios de Tabasco cercanos a Centro lugar donde se localiza la clínica de VIH del HRAEN RNP, y 4 estados diferentes.

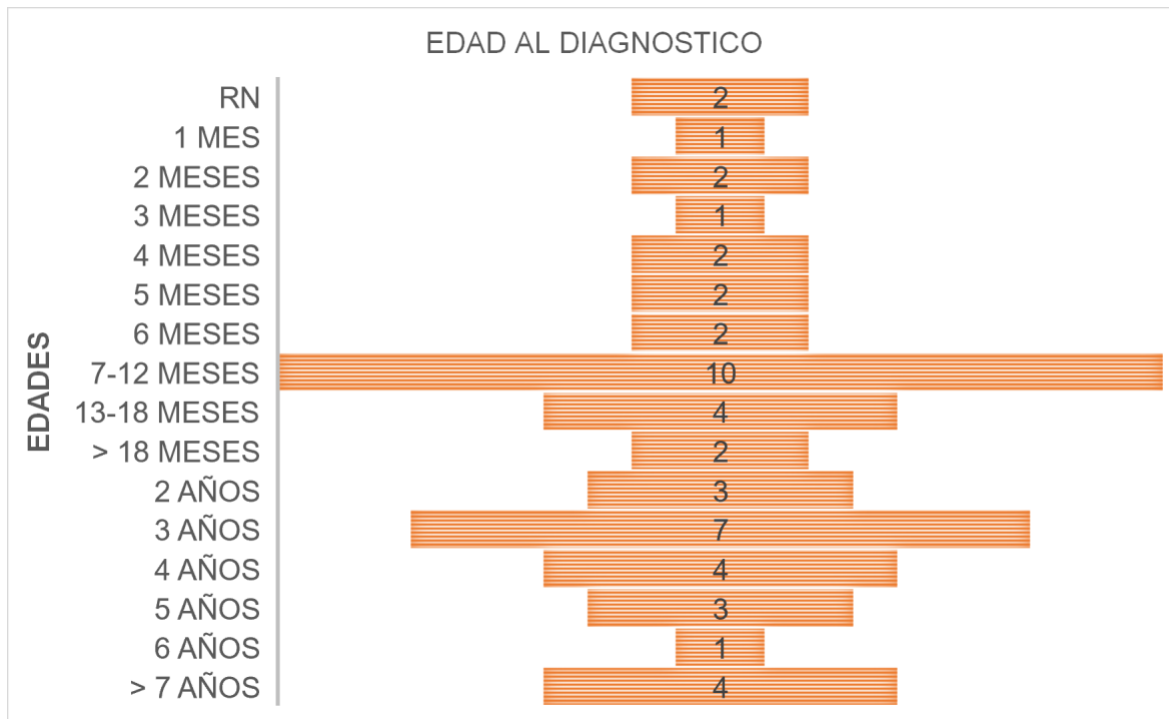


Gráfico 1. EDAD AL DIAGNÓSTICO. Se muestra la edad en la que se adquirió la infección por VIH, con mayor incidencia el diagnóstico ocurrió entre los 7 y 12 meses de edad.

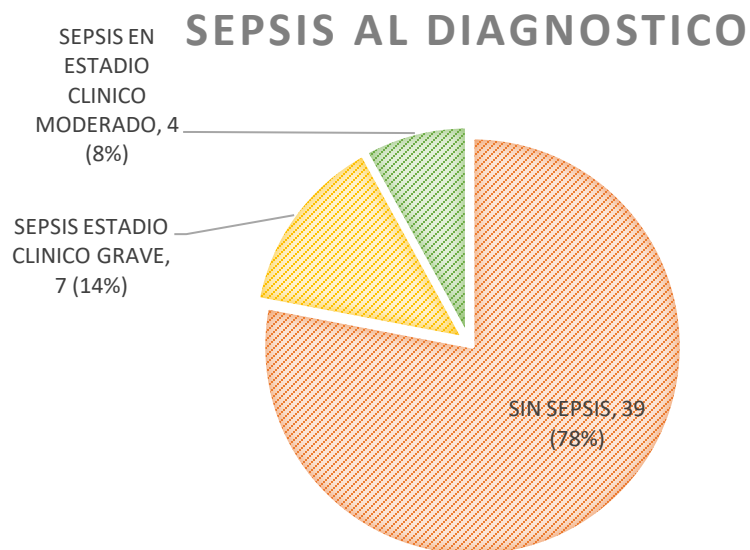


Gráfico 2. SEPSIS AL DIAGNÓSTICO. El 18% de los pacientes de pacientes con sepsis se encontraban en estadio clínico grave, 4% en estadio clínico moderado y 78% no tuvieron sepsis al diagnóstico.

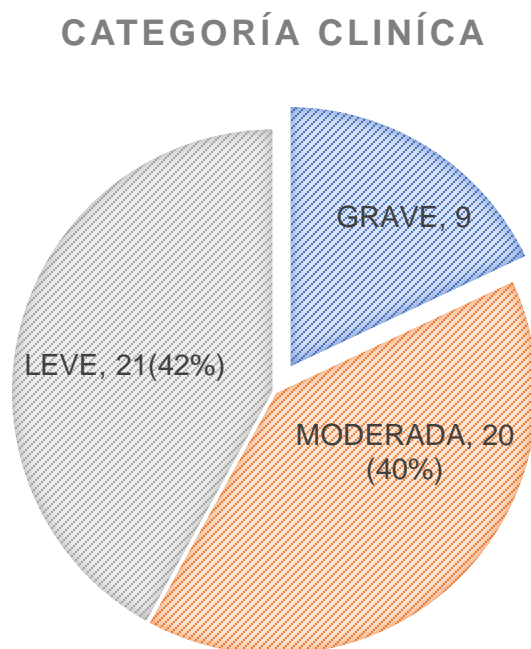


Gráfico 3. CATEGORÍA CLINICA AL DIAGNÓSTICO. De los 50 pacientes registrados considerados el 100%, el 42% se encontraba dentro de la categoría clínica leve a su ingreso, 40% en moderada y 18% en grave.

El total de los pacientes analizados adquirieron la infección por VIH por vía vertical ya sea por transmisión fetoplacentaria, en el momento del parto e incluso por recibir lactancia materna, por lo que el diagnóstico de nuestros pacientes ocurrió incluso entre el nacimiento, primer día de vida hasta los 13 años, con mayor incidencia en menores de 2 años, lo que representa el 56% del total de los pacientes (grafico 1), donde al menos 1 de cada 3.5 pacientes tiene una defunción de un familiar directo por complicaciones asociadas a infección por VIH (8 madres, 6 padres) en los que realizo pesquisa de la infección. También se analizó la categoría clínica al ingreso de acuerdo a los signos y síntomas de nuestros pacientes, de los cuales 21 pacientes se encontraba dentro de la categoría clínica leve a su ingreso, 20 pacientes en moderada y 8 pacientes en categoría grave, (grafico 3). Un total de 11 pacientes ingresaron en estado de sepsis, de estos, 7 se localizaron en categoría grave y 4 en categoría moderada, lo que representa que el 78% y 22% respectivamente de acuerdo al total de los pacientes en cada categoría, (grafico 2) lo que traduce que el empeoramiento de la categoría clínica está en relación al desarrollo del estado de sepsis, lo que aumenta la morbimortalidad en los pacientes.

TRATAMIENTO ARV PREVIO		
	Frecuencia	%
PACIENTE NAIVE	10	20%
2 INI + 2 IP	1	2%
1 IP potenciado + 2 ITRN	39	80%
Total	50	100%

Tabla 2. TRATAMIENTO ARV PREVIO. FUENTE: 50 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

MOTIVO DEL CAMBIO DE TAR

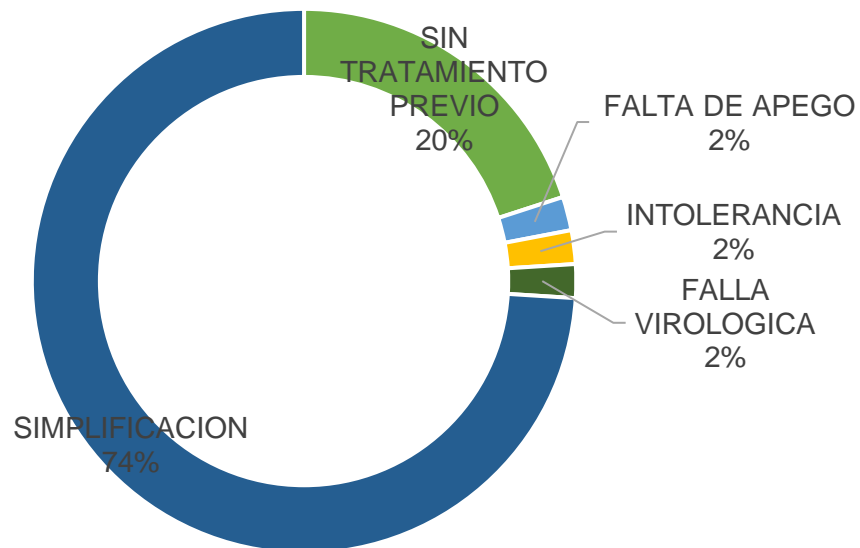


Gráfico 4. MOTIVO DEL CAMBIO DE TAR. FUENTE: 50 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

40 de nuestros pacientes tuvieron al menos 1 esquema TAR previo con al menos 2 componentes de las diferentes familias de ARV de los cuales 1 inhibidor de las proteasas potenciado más ITRN e incluso esquemas combinados de IP + INI de primera generación con Raltegravir (tabla 2) que se migraron a esquemas simplificados de alta barrera genética a base de DTG, ABC, 3TC, de los cuales 37 pacientes (74%) migraron por motivo de simplificación de TAR a coformulados de una sola pastilla, 2% representado por 1 paciente en falla virológica con TAR previo a base de IP + INI de primera generación (Raltegravir), otro 2% por falta de apego, un 2% más por intolerancia a Triumeq y 10 pacientes naive (20%) (no TAR previo). (Gráfico 4).

SUPRESION VIRAL.

GRUPO 1. Pacientes con TAR previo, que migraron.

	CARGA VIRAL DIAGNÓSTICO	CV 2 (CAMBIO ARV)	CV (CONTROL)
Media	572,854	4,603	1,760
Numero	40	40	40
Desviación estándar	1,684,842	17,607	8,431
Mediana	102,361	40	40
Mínimo	39	19	19
Máximo	9,999,999	101,000	51,452

Tabla 3. SUPRESIÓN VIROLOGICA pacientes que migraron. FUENTE: 40 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

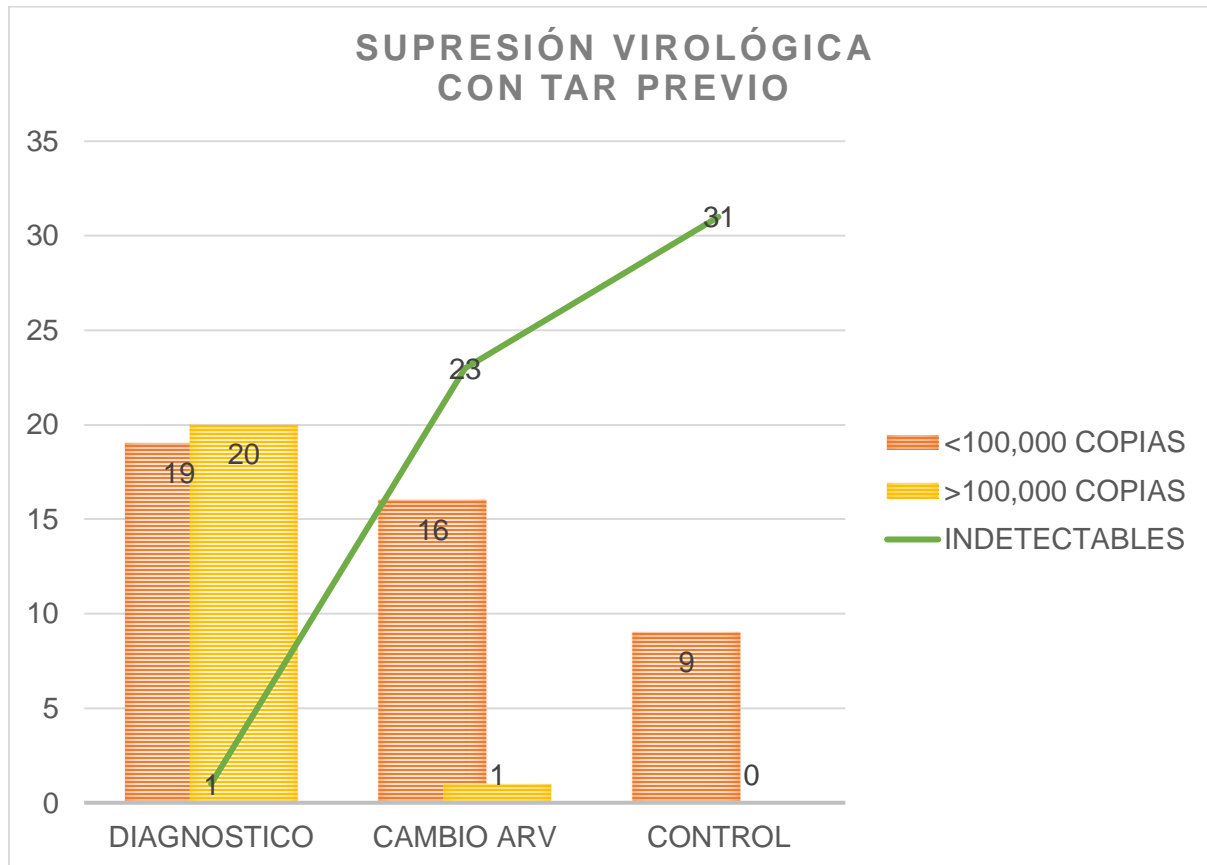


Gráfico 5. SUPRESIÓN VIROLÓGICA pacientes con TAR previo. FUENTE: 40 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

GRUPO 2. Pacientes Naive (sin TAR previo)

	CV NAIVE DIAGNÓSTICO	CV NAIVE CONTROL
Numero	10	10
Media	1,382,575	683
Desviación estandar	2,642,493	2,041
Mediana	183,393	40
Minimo	14,902	20
Maximo	7,460, 550	6,494

Tabla 4. SUPRESIÓN VIROLOGICA pacientes naive. FUENTE: 10 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

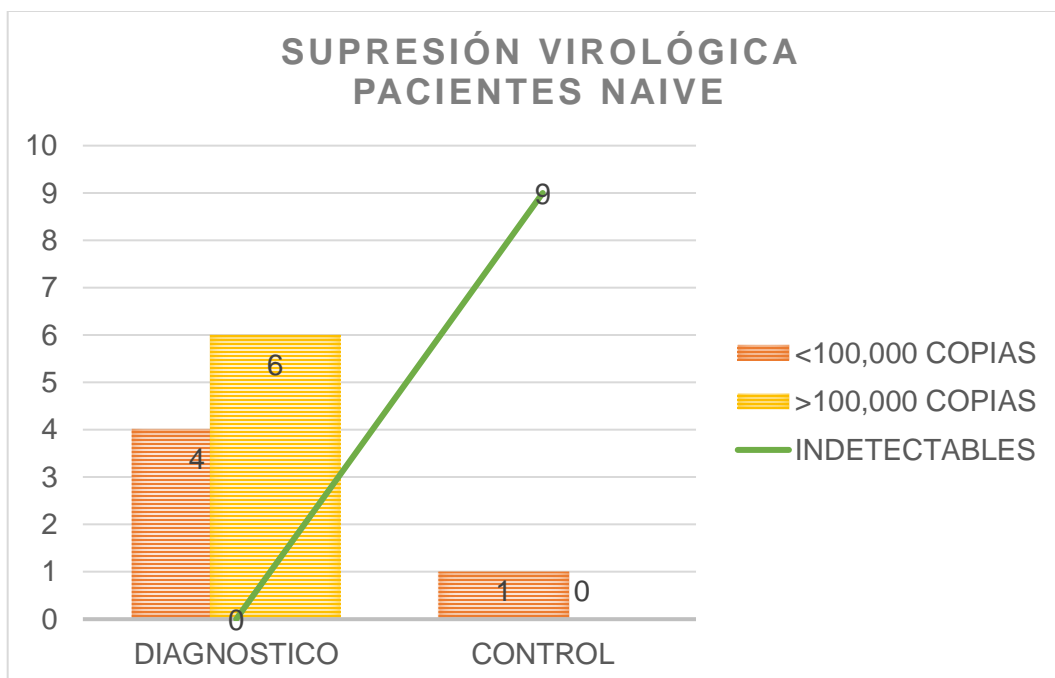


Gráfico 6. SUPRESIÓN VIROLÓGICA pacientes naive. FUENTE: 10 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

La carga viral representa la cuantificación de copias de virus del VIH y su proceso de replicación. En base a la determinación de la carga viral se analizó la evolución hacia la supresión virológica en 2 grupos, el grupo 1 incluye los pacientes que migraron al esquema actual simplificado y grupo 2, los pacientes naive (que no recibieron TAR previo), se consideró la carga viral inicial en todos nuestros pacientes, en el grupo 1 con 40 pacientes, se obtuvo una media de ingreso de 572,854.1 copias/ml, 4,603.68 copias/ml previo a la migración y 1,760 copias/ml en el control a los 3 meses del tratamiento con el nuevo esquema que incluye DTG, este grupo de paciente incluye el 80% de los pacientes en seguimiento a través de los años por la clínica, por lo tanto el impacto previo a la migración con DTG, donde 1 paciente, continuaba aún con carga mayor a 100, 000 copias/ml, 16 pacientes con carga viral menor a 100,000 copias/ml y solo 23 pacientes habían alcanzado el estado de indetectables incluso a través de los años, su control posterior al inicio con esquemas que incluyen DTG a 3 meses mostró que 31 pacientes, de los cuales 8 pacientes más alcanzaron el estado indetectable en tan solo 3 meses, los que representan el 20% del grupo 1, comparado con el 57.5% de los pacientes previamente indetectables a la migración del tratamiento, lo que traduce mayor porcentaje de pacientes en menor tiempo para lograr supresión virológica. (Tabla 3, Grafico 5)

Considerando las medias de ambos grupos, y partiendo que los pacientes del grupo naive debutaron con cargas virales más altas superiores al millón de copias, la reducción es significativamente mayor en estos pacientes comparada con el grupo que recibió TAR previo con una media de ingreso de 1,382,575 copias/ml y de control en 683 copias/ml, lo que representa una disminución del 99.4% (Tabla 4). El 90% (9 pacientes) del grupo 2, se encuentra indetectable a los 3 meses del inicio del TAR con esquemas a base de DTG y solo 1 paciente, continua con una carga viral menor a 100,000 copias/ml. (Grafico 6)

RESTITUCIÓN INMUNE.

GRUPO 1. Pacientes con TAR previo, que migraron.

	CD4 INGRESO	(CD4 2) CAMBIO ARV	(CD4 3) CONTROL
Media	980	1,071	1,087
Número Total	40	40	39
Desviación estándar	967	530	461
Mediana	689	989	1,079
Mínimo	68	76	150
Máximo	5,000	2,788	2,512

Tabla 5. RESTITUCIÓN INMUNE paciente con TAR previo. FUENTE: 50 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

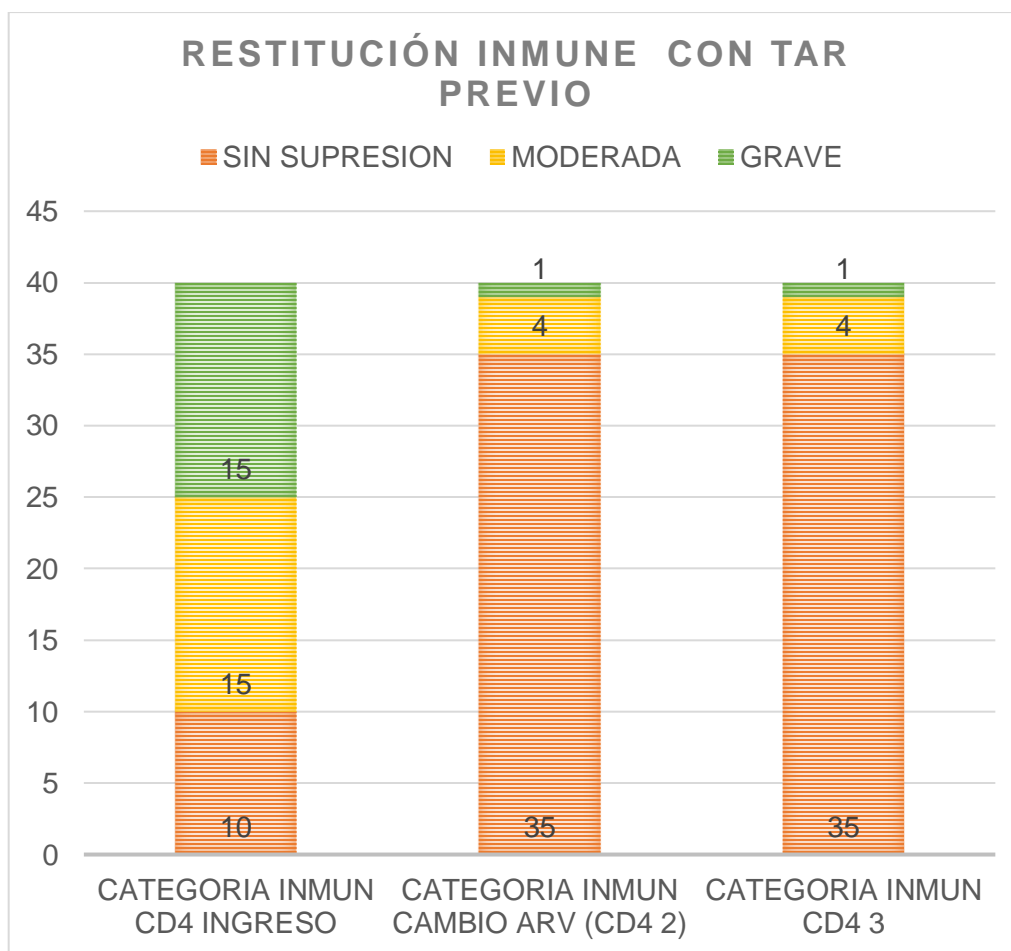


Gráfico 7. RESTITUCIÓN INMUNE con TAR previo. FUENTE: 40 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

GRUPO 2. Pacientes Naive (sin TAR previo)

	CD4 NAIVE ING	CD4 NAIVE
Media	479	952
Número Total	9	10
Desviación estándar	467	587
Mediana	240	753
Mínimo	124	352
Máximo	1,347	2,322

Tabla 6. RESTITUCIÓN INMUNE paciente naive. FUENTE: 50 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

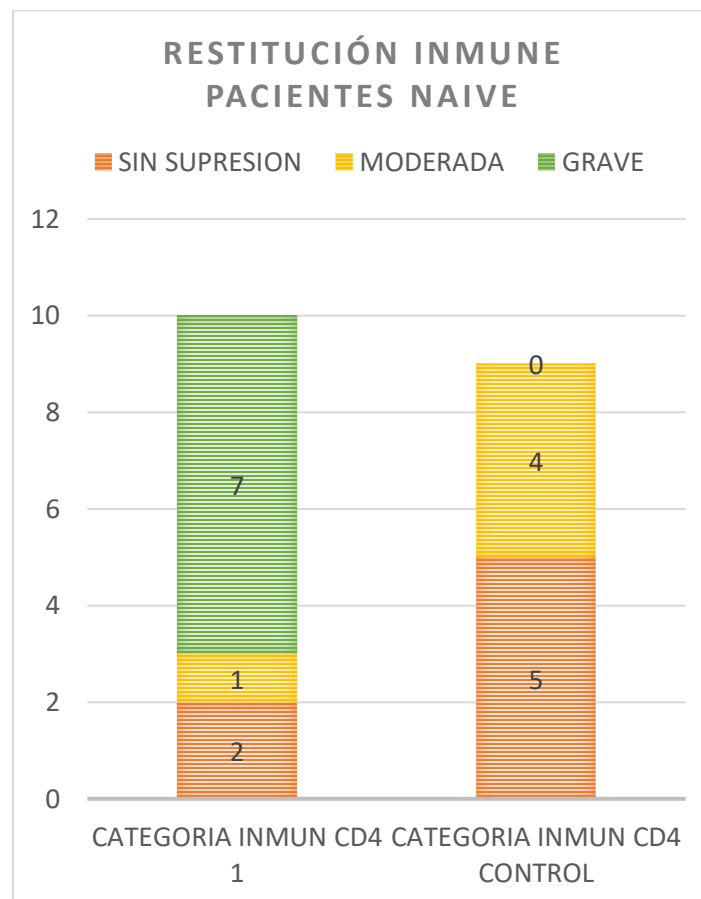


Gráfico 8. RESTITUCIÓN INMUNE paciente naive. FUENTE: 50 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

La categoría inmunológica representa el estado de inmunosupresión en el que se encuentra el paciente durante la infección por VIH. Se realizó a través del conteo de CD4 de manera simultánea a la carga viral, analizando los datos en los mismos 2 grupos, se obtuvo la cuenta total de CD4 inicial en todos nuestros pacientes y se clasificó de acuerdo a la edad en 3 grupos: edad menor de 1 año, entre 1 año y 6 años; y mayores de 6 años, en 3 categorías: sin supresión, supresión moderada y supresión grave, clasificación recomendada por la guía de ARV 2021. Grupo 1 con 40 pacientes, se obtuvo una media de CD4 de 980 cel/ml, con una desviación estandar cerca de la media en 967 cel/ml, de los cuales 15 pacientes en cada categoría para moderada y grave, con un recuento total mínimo de CD4 68 cel/ml y solo 10 de nuestros pacientes se encontraban sin supresión inmune en los que se encontró como recuento total máximo de CD4 5,000 cel/ml, posteriormente se analizaron previo a la migración del esquema, donde se obtuvo una media de 1,071 cel/ml, 4 pacientes en categoría moderada y 1 paciente en categoría grave, con un recuento total mínimo de CD4 76 cel/ml, 35 pacientes se encontraron sin supresión inmune previo a la migración de TAR con recuento total máximo de CD4 2,788 cel/ml; en su control a los 3 meses con inicio de INI, se mantuvieron sin modificaciones en la clasificación inmunológica de los pacientes, con mismos porcentajes en cada categoría, sin embargo con la cuenta más alta de CD4 mínimo reportado en 150 cel/ml desde el inicio del TAR con una media de 1,087 cel/ml, con modificación de la media modificada solo entre el 10% y el 2% respectivamente entre cada control de cuenta de CD4.

En el grupo 2, se encontró a su ingreso 70% (7 pacientes) de los pacientes en inmunosupresión grave, el 10% (1 paciente) en inmunosupresión moderada y solo el 20% (2 pacientes) inmunocompetentes, (gráfico 8) con una media de 479 cel/ml, con un recuento total mínimo de CD4 124 cel/ml, el control a los 3 meses, el 50% de los pacientes con restablecimiento del sistema inmune, con una media en 952 cel/ml, modificada en el 190% con respecto al diagnóstico, lo que traduce un restitución inmunológica de manera paulatina, con ningun paciente incluido en la categoria grave en el control a los 3 meses y con mayor representación de pacientes inmunocompetentes.

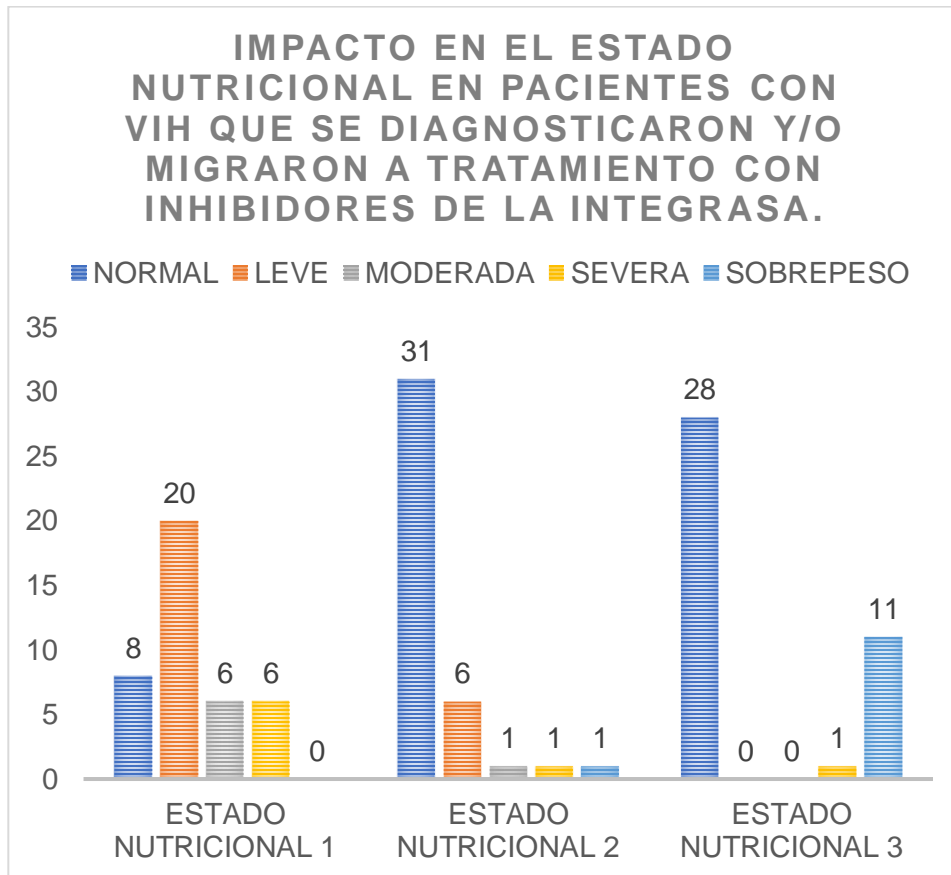


Gráfico 9. IMPACTO EN EL ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES CON VIH QUE SE DIAGNOSTICARON Y/O MIGRARON A TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA INTEGRASA. FUENTE: 50 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

Dentro de las variables se analizó el estado nutricional en base al peso para la edad de acuerdo a la OMS; en los 3 diferentes momentos del análisis de los datos; al diagnóstico de todos los pacientes, en la migración de esquema TAR y posterior al inicio con inhibidor de integrasa.

En el grupo 1, al diagnóstico se observaron 8 pacientes, que se encontraba en peso normal y 32 pacientes, estaban incluidos en al menos un estado de desnutrición con mayor incidencia en desnutrición leve, previo a la migración del esquema TAR a inhibidores de la integrasa, se encontraron 31 pacientes con peso normal y solo 6 pacientes con desnutrición leve y solo 1 paciente en sobrepeso, actualmente durante la visita este año a la clínica CLIVIN de VIH en el HRAEN RNP y posterior al inicio de inhibidores de la integrasa con DTG, se encontraron 28 pacientes en peso normal, 1 paciente con desnutrición severa, sin embargo existen 11 pacientes en sobrepeso (gráfico 9), de los cuales 1 de ellos esta asociada a hipertrigliceridemia aumentando su riesgo cardiovascular.

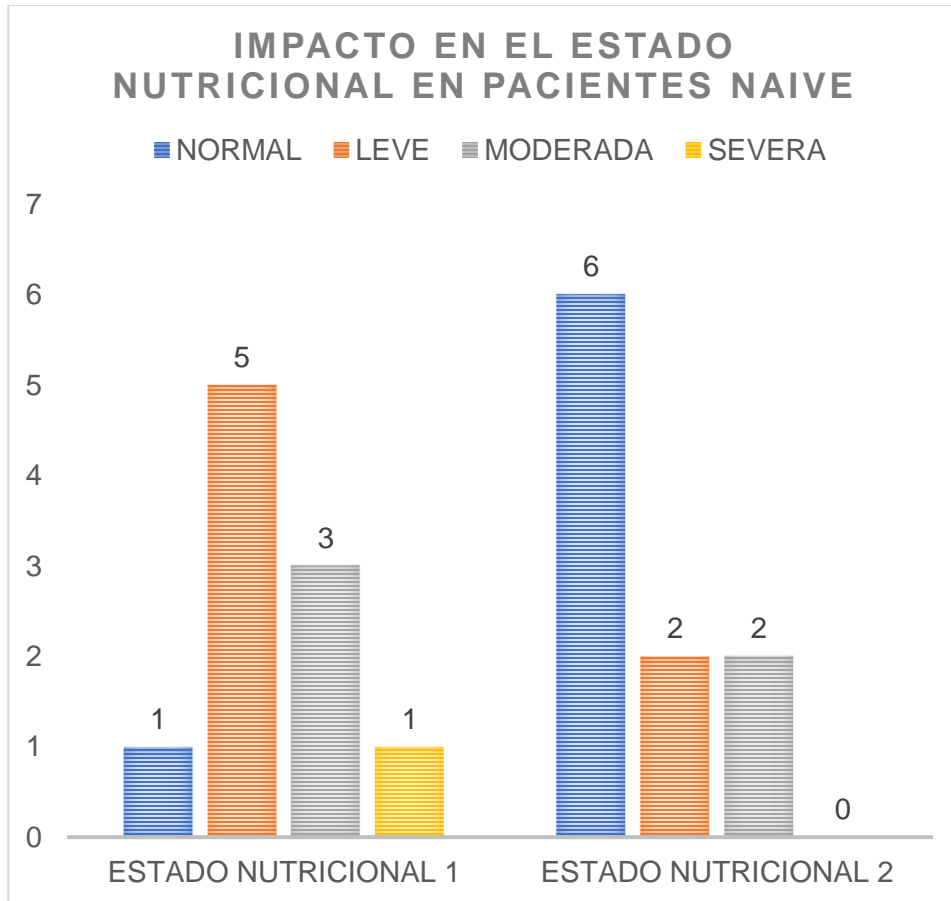


Gráfico 10. IMPACTO EN EL ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES NAIVE. FUENTE: 50 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

En el grupo 2 de los pacientes analizados, mostrados en el gráfico 10, se observa como los paciente tienen mayor ganancia de peso con re categorización de los estados de desnutrición, hacia o predominantemente a un estado nutricional normal, lo que demuestra que a los 3 meses de la estadificación del peso, ninguno de nuestros pacientes incluidos en esta grupo se encuentra con desnutrición grave.

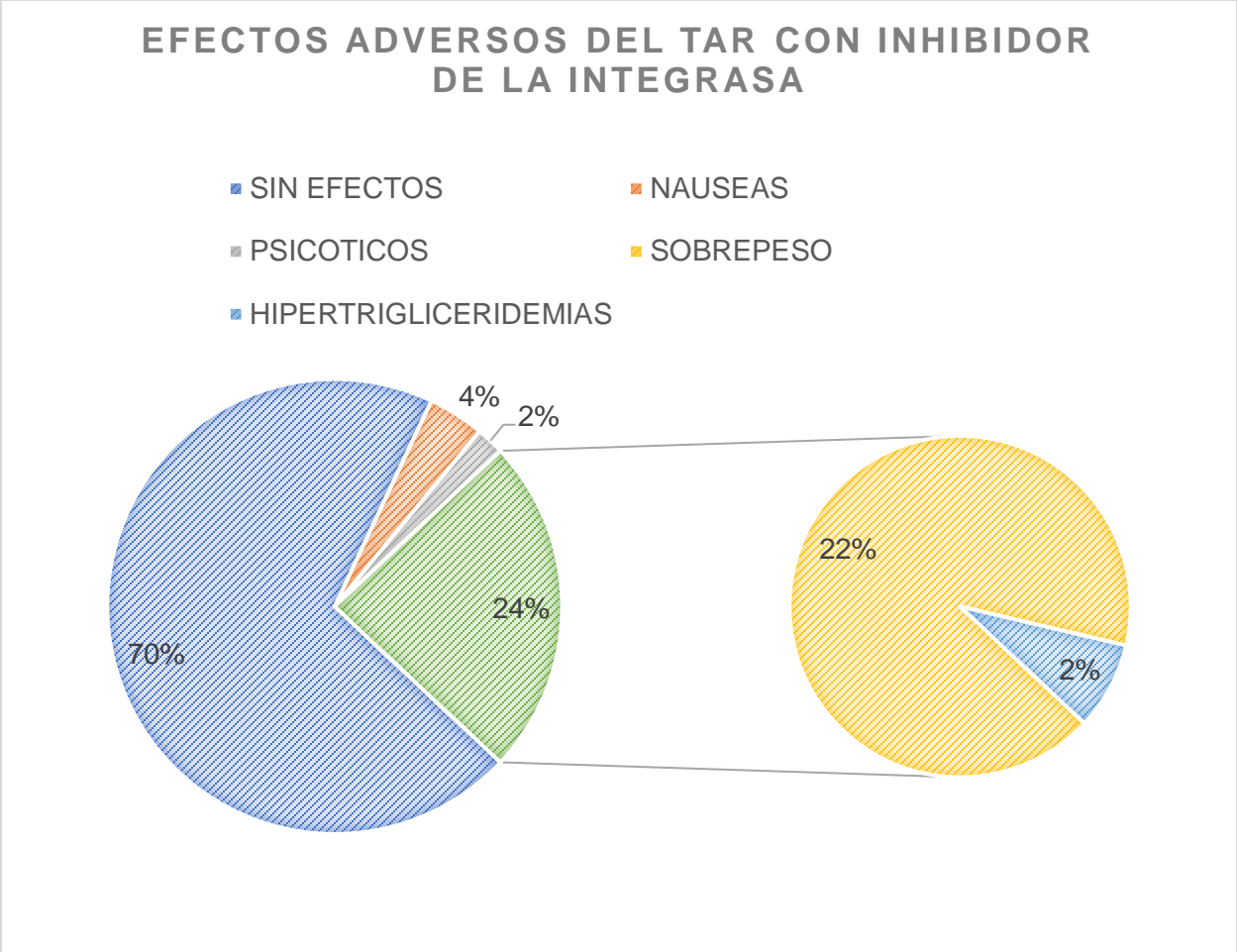


Gráfico 11. EFECTOS ADVERSOS DEL TAR CON INHIBIDOR DE LA INTEGRASA. FUENTE: 50 pacientes del HRAEN RNP Junio 2021- Mayo 2023.

El impacto en la ganancia del peso en los pacientes, es uno de los principales factores de riesgo para complicaciones cardiovasculares, que a largo plazo aumentan la morbilidad de los pacientes, asociado a otros efectos adversos frecuentes que se reportarán como síntomas gastrointestinales, náuseas y un episodio depresivo con alteración de la conducta (gráfico 8).

X. DISCUSION Y COMENTARIOS.

Este estudio se realizó con el objetivo de analizar la experiencia del tratamiento con inhibidores de la integrasa y su eficacia en pacientes con VIH del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Rodolfo Nieto Padron en el periodo junio 2021 – Mayo 2023.

Considerando que el TAR está recomendado en todo paciente pediátrico y adolescente que vive con VIH, independientemente de la CV, CD4 y de la presencia o no de síntomas ya que es capaz de preservar o restaurar la función inmune y de retardar la progresión de la enfermedad. El tratamiento de elección debe incluir tres ARV de dos diferentes grupos basados en dos INTR más un INI, IP o ITRNAN, sin embargo de acuerdo a lo recomendado y superando el umbral de resistencias mayor al 10% establecido por la OMS como punto de corte para un cambio en el tercer fármaco de los esquemas de TAR preferentes a nivel nacional, recomienda utilizar como tercer componente el Dolutegravir y desplazar como esquema alternativo el IP. ²

Se recomienda el inicio rápido de TAR en todas las personas que viven con el VIH, independientemente del estadio clínico y con cualquier recuento de células CD4 y el uso de esquemas con dolutegravir para el tratamiento de primera línea. ⁵

En la selección del TAR estándar de primera línea en niños con esquema previo se debe acelerar la transición a TAR de primera línea no basado en ITRNAN, por lo que se recomienda tratamiento basado en dolutegravir. ⁷

Se realizó la modificación de las Guías de TAR nacionales y a la procuración de esquemas de TAR de última generación basados en inhibidores de integrasa (INI) de alta barrera genética para su uso preferente en todos los nuevos inicios de tratamiento, así como en la simplificación de esquemas complejos y con menor eficacia. ⁹

La edad habitual de aparición de los síntomas es aproximadamente entre los 12 y los 18 meses de edad para lactantes y niños no tratados, la vía de transmisión es vertical predominantemente cerca del parto.

La supresión sostenida del virus a niveles indetectables y la recuperación de la inmunidad es el objetivo deseado. Se debe considerar un cambio en la terapia ARV si hay evidencia de progresión de la enfermedad (falla virológica, inmunológica o clínica), toxicidad o intolerancia a los medicamentos, desarrollo de resistencia a los medicamentos. ¹⁰

Actualmente el TAR se acerca más al tratamiento ideal antirretroviral con medicamentos más efectivos, con menos efectos adversos, amables con el perfil lipídico y metabólico, que no ocasionen riesgo de interacción farmacológica. Los INI han propiciado un avance sobre su seguridad y eficacia en población infantil, en base a su tolerabilidad y coformulaciones. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el tratamiento son náuseas, diarrea y cefalea. ¹¹

La complejidad del régimen de TAR debe considerar la cantidad de píldoras, la frecuencia de la dosis, las interacciones y potenciales efectos adversos, se sabe que esto influye en la adherencia al tratamiento, el cual determina un tratamiento exitoso a largo plazo. Al reducir la complejidad del régimen de TAR, la dosis fija se han creado combinaciones con DTG que permiten la coadministración de al menos dos medicamentos antirretrovirales en una sola tableta.¹²

Existe evidencia de aumento de peso anormal en pacientes que siguen una terapia antirretroviral basada en INI, observado tanto en pacientes sin tratamiento previo como experimentados, es posible que DTG provoque un aumento de la masa corporal.¹³

La adherencia es un factor crítico para lograr y mantener la supresión virológica, con la simplificación se reducen la carga de píldoras.¹⁵

Se observó moderado y autolimitado cambios de humor tras la implementación del tratamiento con dolutegravir y solo se identifica la tendencia suicida como un evento grave. Por lo que se sugiere el seguimiento psicológico estrecho de niños y adolescentes que reciben dolutegravir.¹⁷

XI. CONCLUSIONES

Todos los pacientes incluidos con infección con VIH que migraron de tratamiento antirretroviral a base inhibidores de la proteasa o pacientes naive de reciente diagnóstico, que iniciaron inhibidores de la integrasa de última generación con DTG, lograron la supresión virológica sostenida con carga viral indetectable, preservación del sistema inmunológico con mayor incremento de linfocitos CD4, en menor tiempo como sucedió en todos los pacientes naive que iniciaron TAR con DTG/ABC/3TC, en los que el control a 3 meses demostró mayor cuenta total de CD4 en comparación con esquemas previos complejos administrados durante años. La simplificación del tratamiento con co-formulaciones en una sola tableta, propicio mayor adherencia, y por lo tanto se reducen los efectos adversos, así como el riesgo cardiovascular, no existe evidencia de resistencia al dolutegravir en nuestro centro de trabajo, ni interacción medicamentosas reportadas, en general los inhibidores de la integrasa como el DTG es un fármaco bien tolerado por los pacientes pediátricos, con un excelente perfil de lípidos y de tolerabilidad digestiva, son pocos los pacientes reportados con efectos adversos, sin embargo con un impacto en la ganancia de peso con mayor incidencia del sobrepeso posterior al inicio o migración a esquemas con dolutegravir, por lo que a pesar de esta consideración, el tratamiento a base de inhibidores de la integrasa que incluye a dolutegravir logra reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas, mejora la calidad de vida de los pacientes pediátricos con VIH disminuyendo los eventos de sepsis y las hospitalizaciones, sin embargo deberán tener seguimiento por un equipo multidisciplinario.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Terapia Antirretroviral - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud www.paho.org. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/terapia-antirretroviral>.

2.- Guía de manejo Antirretroviral de las personas con VIH 2021; Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida; DECIMA PRIMERA EDICIÓN, 2021, PRIMERA EDICIÓN, ISBN 970-721-012-5

3.- UNICEF. En 2020, un niño se infectó con el VIH cada dos minutos. Unicef.org. Noviembre 2021. Disponible en: <https://www.unicef.org/es/comunicados-prensa/en-2020-un-nino-se-infecto-con-vih-cada-dos-minuto>.

4. DOF - Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2023, para la prevención y control de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Junio 2023. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5690938&fecha=02/06/2023#gsc.tab=0

5. Organización Mundial de la Salud. La OMS publica nuevas Directrices consolidadas sobre el VIH para la prevención, el tratamiento, la prestación de servicios y el seguimiento. 16 Julio 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/16-07-2021-who-publishes-new-consolidated-hiv-guidelines-for-prevention-treatment-service-delivery-monitoring>.

6. Ávila-Rios S, Garcia-Morales C, Valenzuela-Lara M, Chaillon A, Tapia-Trejo D, Perez-Garcia M, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line ART in eight regions of Mexico: a sub-nationally representative survey. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(4):1044-55.

7. HIV Drug Resistance Report 2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.21). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.21>

8.- Boletín de atención integral de personas que viven con VIH; Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida · Boletín Día Mundial del sida 2022 · Volumen 7, No. 1 / enero marzo 2023.

9.- Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. Décima Edición. México. CENSIDA/Secretaría de Salud, 2019 Available from: <https://www.gob.mx/censida/documentos/guia-de-manejo-antirretroviral-de-las-personas-con-vih>.

10.- American Academy of Pediatrics. Human Immunodeficiency Virus Infection In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021 [page 427-433].

11.- A. Sierra. La era de los inhibidores de integrasa en el tratamiento del VIH/Sida. *Infectio* 2019; 23(S1):58-60

12.- Greig, S. L., & Deeks, E. D. (2015). *Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Single-Tablet Regimen: A Review of Its Use in HIV-1 Infection*. *Drugs*, 75(5), 503–514; Switzerland (2015). <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0361-6>.

13.- Arturo Ciccullo, Gianmaria Baldin, Alberto Borghetti & Simona Di Giambenedetto (2020): Dolutegravir plus lamivudine for the treatment of HIV-1 infection, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, DOI: 10.1080/14787210.2020.1729742.

14.- European AIDS Clinical Society (EACS). European guidelines for the treatment of HIV-positive adults in Europe. Versión 10.0; 2019 nov. Disponible en: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf

15.- Scott LJ. Dolutegravir/Lamivudine Single-Tablet Regimen: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*. 2020 Jan;80(1):61-72. Doi: 10.1007/s40265-019-01247-1. PMID: 31865558.

16.- Ansett K, Brenner B, Misplead T, et al. Resistencia a los medicamentos del VIH contra los inhibidores de la integrasa de transferencia de cadena. *Retrovirología*. 2017; 14:36.

17.- Dolutegravir plus abacavir/lamivudine works in adolescents, but size matters; Ferran Bossacoma Busquets¹, Antoni Noguera-Julian^{2–5}, Emilia Sanchez⁶ and Claudia Fortuny^{2–5*}; *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2958–2960; 26 July 2017

18.- Lopera-Rodríguez JA, LópezQuiceno L. Perfil lipídico e inhibidores de integrasa: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev CES Med*. 2021; 35(2): 77-97. 10.21615/cesmedicina.6017

XIII. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS

a) Responsable del estudio:

Dra. Jeany Brigida Ponce Luna.

Medico residente del tercer año de Pediatría.

b) Directores de la tesis:

Dr. Carlos Humberto Aguilar Argüello

Medico Asdcrito al Servicio de Infectología del HRAEN RNP.

Dr. Jose De Jesus Ramirez De Los Santos.

Medico Asdcrito al Servicio de Infectología del HRAEN RNP.

Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

Medico Asdcrito al Departamento de Investigación del HRAEN RNP.

RECURSOS MATERIALES

- a) Físicos
 - I. Expedientes clínicos
 - II. Registro SALVAR CENSIDA.
 - III. Base de datos
 - IV. Computadora
 - V. Internet
- b) Financieros
 - Los propios de la unidad y del investigador

XIV. EXTENSION

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA INTEGRASA EN PACIENTES CON VIH EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DR "RODOLFO NIETO PADRÓN" 2021-2023.											
ACTIVIDADES	2/11/2021	2/01/2022	2/02/2022	1/03/2022	1/04/2022	2/5/2022	2/6/2022	7/2/23	4/7/2023	7/7/2023	8/4/23
DISEÑO DEL PROTOCOLO											
ACEPTACION DEL PROTOCOLO											
CAPTACION DE DATOS											
ANALISIS DE DATOS											
DISCUSION											
CONCLUSIONES											
PROYECTO DE TESIS											
ACEPTACION DE TESIS											
EDICION DE TESIS											
ELABORACION DE ARTICULO											
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA											

ANEXO 1

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	NOMBRE	SEXO	EDAD	FECHA DE DIAGN	EDAD DIAGNOSTICO	LUGAR DE ORIGEN	ESTADO NUTRICIONAL1	ESTADO NUTRICIONAL2	ESTADO NUTRICIONAL3	TIENE FAMI	¿QUIEN?	MECANISMO DE TRASMISIO	DEFUNCION DE FAMILIAR
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													

	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
1	CATEGORIA CLINICA INGRES	CARGA VIRAL ING CD4	INGRESO SEPSIS AL INGRESO	RECIBIO TRATAMIENTO PREVIO	CARGA VIRAL 2	CD4 2	FECHA CONTROL A LOS TRES MESE	CARGA VIRAL 3	CD4 3	MOTIVO DEL CAMBIO AR	EFECTOS_ADVER	
2												
3												
4												
5												
6												
7												

	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG
1	CATEGORIA INMUN CD4 1	CATEGORIA INMUN CD4 2	CATEGORIA INMUN CD4 3	TRATAM ARV PREVIO	RIESGO CARDIOVASCULAR		
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							