

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**RESPUESTA VIROLÓGICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS VIH
POSITIVOS QUE INICIARON POR PRIMERA VEZ
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIAL DE GRAN ACTIVIDAD**

ANALY ELIZABETH MAZATE MAZARIEGOS

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Pediatría**

Febrero 2013



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Analy Elizabeth Mazate Mazariegos

Carné Universitario No.: 100018188

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Pediatría, el trabajo de tesis **"Respuesta virológica en pacientes pediátricos VIH positivo; que iniciaron por primera vez tratamiento antirretroviral de gran actividad"**.

Que fue asesorado: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2013.

Guatemala, 15 de enero de 2012



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



Oficio CPP.EEP/HR 007/2013
Guatemala, 30 de enero de 2013

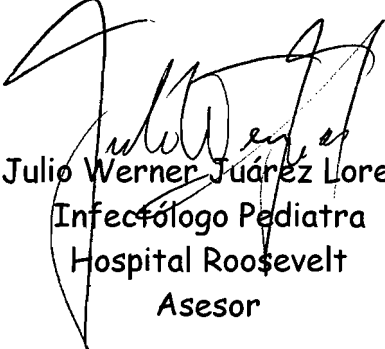
Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR el trabajo de tesis titulado: "Respuesta virológica en pacientes pediátricos VIH positivos q iniciaron por primera vez tratamiento antiretroviral de gran actividad", realizada por la Doctora Analy Elizabeth Mazate Mazariegos, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,


Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana
Infectólogo Pediatra
Hospital Roosevelt
Asesor



c.c. Archivo
ERBB/lai



Oficio CPP.EEP/HR 002/2013

Guatemala, 24 de enero de 2013

Doctor

Luis Alfredo Ruiz Cruz

COORDINADOR GENERAL

Programas de Maestrías y Especialidades

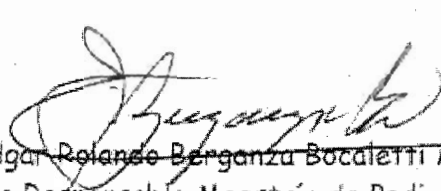
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR el trabajo de tesis titulado: "Respuesta virológica en pacientes pediátricos VIH positivos q iniciaron por primera vez tratamiento antiretroviral de gran actividad", realizada por la Doctora Anely Elizabeth Mazate Mazariegos, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,


Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Docente Responsable Maestría de Pediatría Y

Coordinador Específico de Programas Postgrados

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas

Hospital Roosevelt

Revisor



c.c. Archivo
ERBB/lai

Acto que Dedico:

A Dios: Al Todopoderoso por guiarme en el camino y ser mi lámpara en el sendero. A Ti sea la gloria y la honra.

A Universidad de San Carlos de Guatemala: A mi alma mater por acogerme en su regazo.

A Mis Padres:

Gonzalo Mazate y

Ana Mazariegos

Por su amor incondicional y sabios consejos.

A Mis Hermanos:

Gonzalo Estuardo y

Brandon Fernando

No importa cuántas veces nos tropecemos, lo importante es cuantas veces nos levantemos y no falta esperar que el día llegue, hay que trabajar día a día en ello y ese día llegará.

INDICE

	Resumen	
I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	3
III.	Objetivos	15
IV.	Material y Métodos	16
V.	Resultados	23
VI.	Discusión y Análisis	27
VII.	Referencias bibliográficas	31
VIII.	Anexos	36

Resumen

En Guatemala no se cuenta con suficientes datos de la respuesta virológica a los medicamentos disponibles administrados a pacientes que anteriormente no habían recibido terapia antiretroviral (naïve); por lo que, el objetivo de este estudio fue describir la respuesta virológica en pacientes pediátricos VIH positivos que iniciaron por primera vez TARGA, con seguimiento a lo largo de 144 semanas de tratamiento, de acuerdo a los regímenes de la clínica de enfermedades infecciosas del departamento de pediatría del hospital Roosevelt. Se realizó un estudio longitudinal prospectivo descriptivo cuyos datos fueron obtenidos del registro de 34 pacientes naïve de 0 a 12 años, desde agosto 2005 a agosto 2007 con seguimiento de la respuesta virológica hasta agosto 2010. El inicio de tratamiento antiretroviral se basó en el uso de Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) en este caso efavirenz (EFV) ó en base a Inhibidores de proteasa (lopinavir/ritonavir), más la combinación de 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos (ITRN). Los resultados muestran que 56% de los 34 pacientes presenta carga viral indetectable (CVi) a las 16-24 semanas de tratamiento, 47% de estos pacientes fueron tratados en base al esquema de EFV y 9% en base al esquema de IP. Los pacientes con CVi a las 16-24 semanas continuaron así al final del seguimiento, 95% en el esquema basado en EFV y en 84% en el esquema basado en IP. 44% de los 34 pacientes iniciaron con carga viral basal mayor a $5.69 \log^{10}$ (500,000 copias de ARN viral) por lo que este escenario pudo tener influencia en la respuesta virológica inicial al no presentar CVi después de las 24 semanas, sin embargo estos pacientes tuvieron un descenso de $2 \log^{10}$ en las primeras 16-24 semanas. En conclusión 95% de los pacientes con esquema basado en EFV y 84% de los pacientes con esquema basado en IP se mantuvieron con CVi hasta las 144 semanas; esto último se puede explicar por la carga viral basal mas alta, la edad de inicio (menores de 2 años) y el sabor de lopinavir/ritonavir a pesar de una adherencia adecuada.

I. INTRODUCCION

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).⁽¹⁾ El SIDA caracterizada por la afección del sistema inmunitario especialmente los linfocitos CD4, deja al cuerpo vulnerable a afecciones potencialmente mortales; en general una progresión rápida de la enfermedad guarda relación con una depleción de linfocitos CD4 infectados y una carga viral alta ⁽¹⁾. La infección por el VIH en la edad pediátrica es un cuadro grave y sintomático, cuya evolución natural determina que una cuarta parte de los pacientes cumplan criterios de SIDA antes del año y no sobrevivan más de 3 años, lo que requiere una intervención terapéutica precoz y un control estricto de la efectividad de la terapia. ⁽²⁾ Las personas con altos niveles de ácido ribonucleico (ARN) viral tienen mayor probabilidad de presentar rápido desarrollo de la enfermedad por el VIH;^(1,3). El nivel de virus en la sangre (carga viral) es un factor predictivo del avance de esta patología, por lo que los niveles de carga viral (CV) en pacientes pediátricos con diagnóstico de VIH pueden modificar la evolución de la enfermedad.⁽³⁾ La CV de los niños infectados por VIH es proporcionalmente más elevada que en adultos; en algunos estudios se ha detectado que la CV va disminuyendo a medida que se incrementa la edad.⁽²⁾ La utilización de más de un fármaco permite asociar compuestos con actividad frente a líneas celulares distintas por lo que la combinación de varios fármacos como el tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) retrasa la aparición de resistencia al inhibir de forma más efectiva la replicación viral.⁽⁴⁾ El objetivo del tratamiento antiretroviral es reducir al máximo la replicación del VIH y con ello evitar el deterioro del sistema inmunológico y la progresión de la enfermedad.⁽⁴⁾ Un tratamiento tendría efecto si fuese capaz de disminuir por lo menos 1/3 de la carga viral establecida en la primera evaluación. Con respecto al seguimiento, luego de iniciada la terapia, la disminución de la carga viral se da entre las 16 y 24 semanas siguientes al tratamiento, en distintas magnitudes en función del plan utilizado (desde 0.8 logaritmo₁₀ [log₁₀] hasta 2.0 log₁₀ para planes con nucleósidos más inhibidores de proteasas).⁽⁵⁾ La CV fue indetectable en el 52% y 48% de 50 niños de 1-12 años de la Fundación Innocens Venezuela durante cada año de estudio respectivamente, con la utilización de TARGA; estudio publicado en el 2008.⁽²⁾ En otro estudio en Maharashtra India publicado en 2007 el uso de 2 inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos (ITRN) y 1 inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) fueron efectivos en la disminución de la CV,⁽⁶⁾ resultado similar al de estudios latinoamericanos como el publicado en el 2007 en Lima Perú,

realizado con 453 pacientes, en donde obtuvieron el 85% de éxito virológico durante dos años de estudio⁽⁷⁾

En Guatemala no se cuenta con suficientes datos de la respuesta virológica a los medicamentos disponibles administrados a pacientes que anteriormente no habían recibido terapia antiretroviral (naïve), razón por la cual, este estudio descriptivo se realizó en niños y niñas de 0 a 12 años VIH positivos que iniciaron terapia antiretroviral de gran actividad en la clínica de enfermedades infecciosas de pediatría del hospital Roosevelt desde agosto 2005 a agosto 2007 con seguimiento de 144 semanas consecutivas hasta agosto 2010.

II. ANTECEDENTES

En Guatemala hay pocos estudios de que muestren la situación actual de los niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1); estos estudios serían muy útiles para determinar cómo están nuestros pacientes clínica e inmuno-virológicamente y evaluar las terapias que reciben en la actualidad. ⁽¹⁰⁾

Debido a que la carga viral de VIH 1 es una mejor medida que el recuento de CD4 para predecir la infección VIH y mejor predictor en > 1 año con cargas virales de 100,000 copias, ésta permite el monitoreo del tratamiento del paciente. ^(11,12) Los resultados de la prueba de la carga viral son la determinación más importante cuando se está considerando cambiar un tratamiento. ^(11,13) Se cree que la disminución de la cantidad de CD4 ocurre relativamente tarde en el proceso de la enfermedad, resultante de incrementos de la replicación del VIH, por esta razón, parece ser más beneficioso hacer decisiones sobre el tratamiento antiretroviral basado en la carga viral en vez de sólo el número de CD4, particularmente cuando el número de CD4 es mayor de 500 células por mm₃. ⁽²⁾ Las personas VIH positivas deben hacerse la prueba de la carga viral en el momento del diagnóstico inicial y cada 4-6 semanas a partir de entonces. Los resultados pueden oscilar de 20 copias de ARN del VIH a varios millones de copias por mililitro (ml) de sangre. ⁽¹⁴⁾

El ensayo de carga viral es la técnica apropiada para evaluar el éxito terapéutico, y el impacto de las drogas antivirales. Un tratamiento tendría efecto si fuese capaz de disminuir por lo menos 1/3 de la carga viral establecida en la primera evaluación. Los cambios de carga viral usualmente se describen en escala logarítmica. ⁽³⁾ Los tratamientos combinados ofrecen además la ventaja de utilizar fármacos con acción sinérgica al actuar en diferentes fases de la replicación viral (inhibidores de la transcriptasa e inhibidores de la proteasa), consiguiéndose una mayor actividad antirretroviral con caída de la carga viral entre 2 y 3 log₁₀, frente a 0,5-1,2 log₁₀ de las monoterapias. ⁽³⁾ El VIH-1 posee una elevada cinética de replicación que se mantiene desde el inicio de la infección y es responsable de un gran recambio vírico. Los altos niveles de ARN viral (ej., >299,000 copias/ml) en infantes < de 12 meses han sido correlacionados con la progresión y muerte. Los altos niveles de ARN viral (ej., > 100,000 copias/ml) en niños más grandes con riesgo alto, también están asociados a la progresión de la enfermedad y mortalidad particularmente si tienen CD4 < 15%. Hay datos similares en estudios previos de riesgos de la progresión clínica al síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA o un incremento rápido de muerte cuando el ARN viral excede 100,000 copias/ml (5.0 log₁₀ copias)/ml. ^(15,16)

Cada día se calcula que se producen 1,010 viriones con un índice de mutación de $3,4 \times 10^{-5}$ por nucleótido, con lo cual se garantiza la existencia de prácticamente todas las mutaciones. En ausencia de los antirretrovirales, las variantes resistentes se encuentran en minoría; pero en presencia del fármaco las variantes resistentes pueden ser seleccionadas. Con el fin de reducir la aparición de resistencias, el tratamiento frente al VIH debe incluir más de un fármaco: tratamiento combinado. La combinación de varios fármacos retrasa la aparición de resistencias al inhibir de forma más efectiva la replicación viral. Sin embargo, la terapia combinada presenta entre otros inconvenientes la posible interacción de los fármacos utilizados, que por su perfil de toxicidad o por competir por la misma vía de activación hacen que algunas de las combinaciones posibles no puedan ser administradas.⁽³⁾

Al evaluar el curso clínico, virológico e inmunológico en niños con SIDA en tratamiento antirretroviral en un hospital de tercer nivel de atención del noreste de México, en donde estudiaron en total 26 pacientes de los cuales trece fueron mujeres y trece hombres, edad promedio al diagnóstico fue de 31 meses con límites de 1 mes a 9 años. La carga viral medida a través del número de partículas virales mostró una franca tendencia a la reducción después del inicio del tratamiento antirretroviral, alcanzando el nadir a los nueve meses de tratamiento, después de lo cual se observó un incremento en la carga viral hasta los 24 meses relacionado con fallas en la adherencia al tratamiento en 13 pacientes y posteriormente vuelve a ocurrir una disminución de la carga viral, la cual fue sólo temporal y pudo deberse a múltiples factores como intolerancia a los antirretrovirales y toxicidad. En un alto número de pacientes en este estudio, fue evidente la falla virológica al tratamiento, como consecuencia de una falta de apego al mismo. La adherencia al tratamiento es crítica para el éxito de cualquier régimen de tratamiento.⁽¹⁷⁾

En un estudio publicado en 2008, sobre carga viral en pacientes pediátricos VIH positivos, Venezuela se encontró que de los medicamentos suministrados a 50 pacientes: los antirretrovirales AZT, dT4, 3TC, abacavir, (Ziagen®), nevirapina, nelfinavir, y dos inhibidores de proteasa lopinavir/ritonavir (Kaletra®), solo AZT+3TC+nelfinavir y dT4+nevirapina+lopinavir/ritonavir mantienen la carga viral baja y 3TC+abacavir+nelfinavir y dT4+abacavir+lopinavir/ritonavir carga viral alta; el estudio enfatiza que a los últimos tratamientos, sólo se les cambió un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleótido (ITRN) por otro como el abacavir. Los otros medicamentos no mostraron diferencias significativas ($p > 0.05$).⁽²⁾ En general se considera que una carga viral basal "baja" es la que tiene 500 copias o menos del virus, y una carga viral basal "alta" es la que supera las 40.000 copias.⁽¹⁴⁾

Enfuvirtida (Fuzeon, T-20) un inhibidor de fusión, es una de las drogas que ha sido considerada régimen salvador cuando el tratamiento en niños falla. Se ha encontrado que ha sido bien tolerado, con una potente actividad antiviral (después de las 24 semanas, la carga viral de $-1.53 \log_{10}$ copias/ml) y la reconstitución inmunológica (después de 24 semanas los niveles de CD4 de +182 células/ μ L).⁽¹⁸⁾

En un estudio realizado con 453 pacientes que no habían recibido tratamiento previo (naïve), entre mayo 2004 y abril 2006 en Lima Perú (publicación 2007) se consideró como éxito virológico a la presencia de por lo menos un valor de carga viral indetectable (VIH-1 ARN < 400 copias/mL) entre los 3-6 meses posteriores al inicio de la TARGA. Por otro lado, de los 309 pacientes que cumplieron más de 3 meses de tratamiento, 81% (251/309) tuvo al menos un control de carga viral entre los tres y seis meses de tratamiento: de éstos, 85% (214/251) logró suprimir su carga viral a niveles indetectables (VIH-1 ARN < 400 copias/ml) mientras que 15% (37/251) presentó carga viral detectable. En este último grupo se documentó falla virológica en el 60% (22/37), lo que motivó un cambio de tratamiento a un esquema con un inhibidor de proteasa reforzado.⁽⁷⁾ Los 15 pacientes restantes continuaron el mismo régimen de terapia antiretroviral, observándose en ellos mejoría. Durante los seis primeros meses de tratamiento, 85% de los sujetos en TARGA que contaban con un resultado control de carga viral alcanzaron valores indetectables lo que sugiere que aquellas personas que continúan el TARGA presentan una respuesta al tratamiento similar a la observada en países desarrollados incluso recibiendo fármacos genéricos.⁽⁷⁾

La carga viral después de 4 semanas de TARGA predice el resultado virológico a las 24 semanas de tratamiento en individuos infectados con VIH. Se ha investigado la asociación entre la medida de carga viral temprana o el descenso viral temprano y los resultados virológicos a largo plazo, según los autores se ha producido resultados inconsistentes, sin embargo otros investigadores del Royal Free and University College Medical School, London investigaron que la carga viral medida después de las 4 semana de TARGA podría predecir la supresión virológica debajo de 50 copias/ml después de las 24 semanas de TARGA en más de 650 pacientes sin antirretrovirales.⁽¹⁹⁾ Cerca de la tercera parte de pacientes alcanzaron una carga viral debajo de 50 copias/ml en las 24 semanas de tratamiento y 51 pacientes (8%) alcanzaron este nivel durante las primeras 4 semanas de tratamiento. El reporte indica que en los pacientes que alcanzaron bajos niveles de carga viral a las 4 semanas es más probable la supresión virológica a las 24 semanas que en pacientes con alta carga viral a las 4 semanas. Ochenta y seis por ciento de los pacientes con carga viral debajo de 50 copias /ml a las 4 semanas alcanzaron la supresión virológica a las 24

semanas comparados con el 61% de pacientes con carga viral entre 1,001 y 10,000 copias/ml a las 4 semanas.⁽¹⁹⁾

Desde la introducción de la zidovudina como primer fármaco antirretroviral hasta hoy se han experimentado grandes cambios en el tratamiento antirretroviral y en la evolución de los pacientes. La introducción de ITRN, primero en monoterapia y posteriormente en biterapia, condujo a una mejoría clínica de los pacientes y a un descenso tanto de la mortalidad como de las manifestaciones clínicas específicas de la enfermedad. Sin embargo, hasta la introducción de los inhibidores de proteasa (IP) en 1996 no se produjo realmente un cambio llamativo y esperanzador en la evolución de la enfermedad.⁽¹⁰⁾

En un estudio sobre la efectividad de la terapia antirretroviral en niños con infección por VIH-1 en Madrid, España (2005), se estudiaron 66 niños; la edad media fue 24 meses, la mediana de carga viral fue $3,7 \pm 5,5$ log. Treinta y siete tenían una carga viral inferior a 300 copias/ml ($2,4 \log^{10}$); todos ellos recibieron TARGA. De los que reciben TARGA, la combinación más utilizada fue la compuesta por dos ITRN y un IP (29/61), seguidos de la combinación de un ITRN más un ITRNN más un IP. El 56 % tiene una carga viral indetectable. Se consideró un buen cumplimiento cuando el paciente había recibido al menos el 90 % de las dosis prescritas. Del 88 % de los pacientes que recibían tratamiento antirretroviral, el 61 % presentaba buena adherencia (refieren cumplimiento total en los 7 días previos al control médico y recogen la medicación puntualmente). El 59% de estos pacientes tenían además carga viral indetectable.⁽¹⁰⁾ En cuanto al control virológico, a pesar de que en la mayoría de los estudios se alcanza una proporción de enfermos con carga viral indetectable del 30 o 40 % tras el primer ciclo de TARGA, en ese estudio el porcentaje se elevaba al 56%. Debe tenerse en cuenta, que ese porcentaje no fue comparable con otros estudios observacionales, o ensayos clínicos, dada la heterogeneidad de los pacientes. En esa cohorte, 12 pacientes recibieron tres o más ciclos de TARGA y en 16 niños fue necesario recurrir a combinaciones que incluían más de tres fármacos para su mejoría.⁽¹⁰⁾

Pocos estudios han investigado la eficacia de la terapia antiretroviral entre niños VIH en condiciones pobres tal es el caso de un estudio retrospectivo publicado en el Pediatrics 2007, sobre la eficacia del tratamiento antiretroviral de gran actividad en 29 niños detectados VIH positivos en Kenya, entre abril 2003 - octubre 2004, se dieron a todos los pacientes la misma triple droga genérica utilizando nevirapina (120 mg/m² dos veces al día [BID]) zidovudina (180 mg/m² BID), y lamivudina (4 mg/kg BID) fueron evaluados cada 3, 6, 9, 12 y 15 meses. La edad media de los niños fue 8.5 años; la mayoría de los niños recibieron jarabes aunque los niños mayores fueron tratados con tabletas y cápsulas de adulto.

Encontraron que los niveles medios de carga viral descendieron del nivel basal de 622,712 a 35,369 copias/ml y a los 9 meses el 55% de los pacientes tuvieron cargas indetectables. ⁽²⁰⁾

Los niveles de ARN viral fueron de $3.3 \pm 0.38 \log_{10}$ copias por ml, las cuales fueron satisfactoriamente significativas ($p < 0.0001$). Los niveles de ARN viral descendieron de 50 copias por ml en 16 niños (55.2%), pero 11 (37.9%) de los niños tenían carga viral entre 50 y 30,000 copias por ml y 6.8% de niños tuvieron $> 30,000$ copias por ml. En este estudio el éxito virológico se definió como niveles de ARN viral < 50 copias por ml. ⁽²⁰⁾ Se ha encontrado también que el ARN viral < 500 copias/ml fue predictivo de un subsecuente incremento de células CD4 con un incremento significativo entre estas con un recuento inicial de $CD4 > 300 \times 10^6$ células /l.

Puthanaki y colaboradores, describen el efecto de la Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia en 107 niños Tailandeses con Infección por HIV que participaron en el Programa Nacional de Acceso al Tratamiento Antirretroviral. Los efectos (seguridad, eficacia y viabilidad) del tratamiento antirretroviral se basaron (julio 2005), en el régimen ITRNN en niños con VIH sin tratamiento antirretroviral previo (naïve) en un ámbito de escasos recursos. Los pacientes recibieron regímenes basados en nevirapina o efavirenz. La elección del esquema terapéutico quedó a criterio del pediatra, principalmente sobre la base de la disponibilidad de las drogas. Sin embargo, en los niños menores de 3 años no se prescribieron regímenes basados en efavirenz debido a la ausencia de datos acerca de la dosis apropiada. Para el régimen basado en nevirapina se utilizó la combinación GPO-VIR (30 mg de estavudina, 150 mg de lamivudina y 200 mg de nevirapina en comprimidos). ⁽²¹⁾ La dosificación se calculó para liberar una dosis de 150 a 200 mg/m² cada 12 horas. A fin de minimizar los efectos adversos de nevirapina, se indicó la mitad de la dosis diaria durante los primeros 14 días. El régimen basado en efavirenz consistió en estavudina (comprimidos de 30 mg), lamivudina (comprimidos de 150 mg) y efavirenz (comprimidos de 50 mg y 200 mg). ⁽²¹⁾ Las dosis de estavudina y lamivudina fueron de 1 mg/kg y 4 mg/kg cada 12 horas, respectivamente; la media de edad al inicio del tratamiento fue de 7.7 años, el nivel basal de ARN viral fue de 5.4 log copias/ml, sesenta y un pacientes recibieron el régimen basado en nevirapina y 46 el basado en efavirenz; 5 niños tratados en el inicio con el régimen basado en nevirapina pasaron al basado en efavirenz debido a las reacciones adversas. Las características basales fueron similares en ambos grupos (datos demográficos, clínicos, inmunológicos y virológicos). El porcentaje de pacientes que recibió el 95% o más de la medicación indicada durante el intervalo entre cada visita de seguimiento fue del 86% (85% para los regímenes basados en nevirapina y 86% para los basados en efavirenz, $p = 0.80$). ⁽²¹⁾ Luego de 72

semanas de TARGA, un total de 81 pacientes (76%) tuvieron carga viral de < 50 copias/ml de ARN del VIH (64% en el régimen basado en nevirapina y 91% en el basado en efavirenz, $p = 0.001$) y la media de la disminución del nivel de carga viral plasmática del VIH respecto del valor basal fue de $3.3 \pm 0.9 \log_{10}$ copias/ml. Se manifestó una diferencia significativa en el aspecto estadístico en la media del decremento del nivel de ARN del VIH entre los 2 grupos ($3.1 \pm 1.4 \log_{10}$ copias/ml para los niños tratados con el régimen basado en nevirapina y $3.6 \pm 0.5 \log_{10}$ copias/ml para aquellos tratados con el régimen basado en efavirenz ($p = 0.007$). En el análisis multivariado, el régimen terapéutico y la adhesión al tratamiento fueron factores predictivos estadísticamente significativos de éxito virológico. Luego de 24 semanas de terapia, 14 niños (13%) presentaron > 1 000 copias/ml de ARN del VIH (tratado con el esquema basado en efavirenz y los 13 restantes con los basados en nevirapina). Los patrones de mutación más comunes se asociaron con resistencia a lamivudina y a ITRNN. En 5 pacientes el virus manifestó múltiples mutaciones de resistencia al régimen basado en ITRN.⁽²¹⁾ En conclusión este estudio demostró la eficacia de los regímenes de TARGA basados en ITRNN en el tratamiento de niños y adolescentes con infección por VIH en estadios avanzados, con incrementos en el porcentaje de células CD4 y disminución de la carga viral. La eficacia de estos regímenes de TARGA basados en 2 ITRNN en niños es comparable a la de los adultos. Los niños tratados con regímenes basados en efavirenz indicaron una tasa mayor y significativa de éxito virológico que aquellos tratados con el régimen basado en nevirapina (91% *versus* 64%, respectivamente). En conclusión, el TARGA con regímenes basados en ITRNN fue seguro y efectivo en niños con infección por VIH en estadios avanzados, sin tratamientos antirretrovirales previos en un ámbito con escasos recursos.⁽²¹⁾

En el ensayo internacional y multicéntrico del grupo pediátrico de SIDA (PACTG en sus siglas en inglés) y el grupo europeo para el tratamiento del SIDA (PENTA) 2007 realizó un estudio (fase ii/iii) para el tratamiento actual y elección de combinaciones PACTG 338 (Pediatrics AIDS Clinical Trial Group) con 297 niños, se ha demostrado que una combinación que contiene un IP es más eficaz que una combinación dual de 2 ITRN. El comenzar con una combinación que incluya dos clases de sustancias (2 ITRN + IP o 2 ITRN + ITRNN [inhibidores de la transcriptasa reversa análogos no nucleósidos]) parece útil, con el fin de economizar con una o dos clases de sustancias para un futuro cambio de terapia antirretroviral. Si no hay una supresión viral completa con el tratamiento, el desarrollo de resistencia cruzada a ITRNN y a IP es muy probable. Por lo tanto, el economizar con clases de sustancias puede ser útil para una mejor eficacia a largo plazo. Sin embargo, en

el PACTG 256, una estrategia agresiva que incluía 3 clases de sustancias (ITRN + ITRNN + IP) llevó a una reducción de la carga viral, altamente eficaz y de larga duración (72% de los pacientes a lo largo de 4 años), especialmente si la terapia se había comenzado a temprana edad (< 3 meses) (Luzuriaga 2004).⁽²²⁾ Es altamente recomendable el incluir a todos los niños quienes reciben una terapia antirretroviral en ensayos clínicos multicéntricos, debido a que el número de pacientes infantiles o adolescentes es pequeño. El estudio PENPACT 1 (PENTA [Pediatric European Network for Treatment of AIDS] 9/PACTG 390) se está llevando a cabo actualmente con la participación tanto del grupo PENTA, como del PACTG. Una de las preguntas que se responderán en este ensayo es si la terapia inicial en niños es más eficaz con 2 ITRN + IP o con 2 ITRN + ITRNN. Una buena respuesta al tratamiento se documenta con una supresión permanente de la carga viral, por debajo del límite de detección.⁽²²⁾

No todos los niños logran alcanzar una supresión viral completa y el desarrollo de resistencia no es raro, debido a la presión de selección de la respuesta inmune anti VIH, así como a la terapia antirretroviral. No existe ninguna definición común del fracaso terapéutico en niños tratados con fármacos antirretrovirales. Por consiguiente, tampoco está claro cuándo se debe cambiar de terapia antirretroviral. No hay datos sistemáticos acerca de cómo y cuándo cambiar la terapia en niños infectados con VIH.⁽²²⁾

En un artículo publicado en Pediatrics 2007 sobre la efectividad del TARGA en niños VIH positivos al evaluar a los 12 meses de tratamiento como un programa de rutina en Cambodia Asia, encontraron que el 81% de todos los pacientes tenían carga viral indetectable (<400 copias/ml). Entre los pacientes con carga viral detectable la mayoría de mutaciones fueron asociadas con resistencia a lamivudina e ITRNN según el genotipo que les fue realizado.⁽²³⁾

De las 34 mutaciones 31 mostraron resistencia a ITRN; 27 pacientes tuvieron resistencia a la lamivudina, 9 a la zidovudina y 11 a la estavudina. 32 de los 34 desarrollaron resistencia a los ITRNN, 3 de estos no tenían resistencia a los ITRN y de los 31 pacientes con resistencia a ITRN 2 no mostraron resistencia a los ITRNN. Cinco pacientes desarrollaron extensa resistencia antiretroviral. Entre las características de la población se encontró que ser huérfano era predictor de falla virológica ($P = .001$). El 3.7% de pacientes tenía carga viral entre 400 y 1000 copias por ml y 15.5% de pacientes tenían arriba de 1000 copias por ml.⁽²³⁾

El bajo cumplimiento al tratamiento antiretroviral origina concentraciones sub-óptimas de los fármacos antirretrovirales en los tejidos y por consiguiente dar origen a fallo virológico.^(18, 24)

El hecho de permitir la replicación del VIH-1 por fallo en la TARGA va a tener consecuencias graves en la generación de cuasi-especies resistentes a los fármacos empleados.⁽²⁵⁾ Si la

replicación viral no se suprime completamente, la rápida tasa de replicación viral junto con la alta tasa de mutaciones, incrementará la probabilidad de aparición de cepas mutantes resistentes a los fármacos antirretrovirales con los que está en contacto el virus ocasionado a corto-medio plazo un fracaso de la TARGA ⁽²⁵⁾; sin embargo, en los últimos años han aparecido algunos IP como el lopinavir que necesita un número alto de mutaciones en el gen de la proteasa para perder efectividad en el control de la carga viral. Por el momento no se ha encontrado una mutación específica que se asocie a un fallo virológico a lopinavir. Esto puede ser debido al corto periodo de seguimiento que tienen los niños VIH con este tratamiento. ⁽²⁶⁾ Las células con infección latente que poseen pro-virus integrado constituyen un importante reservorio viral, lo cual supone una importante barrera en el control de la infección y la erradicación del VIH. Durante estos últimos años, el debate sobre si el TARGA era capaz de disminuir el pro-virus integrado ha sido intenso. Las técnicas de laboratorio para determinar este pro-virus integrado solo son capaces de valorar los niveles de ARN del VIH en el interior de la célula (integrado y no integrado). De ahí que se hallan obtenidos datos contradictorios. Además, es conocido que el pro-virus integrado en las células de memoria en reposo puede activarse y generar partículas virales cuando esta célula se activa. De esta forma también podría contribuir a la aparición de un fallo virológico al TARGA y aparición de cepas resistentes. Teniendo en cuenta estas consideraciones, la determinación de la carga viral en niños VIH seguidos durante un largo periodo de tiempo puede aportar información valiosa como factor predictivo de progresión de la infección y de respuesta al tratamiento. ⁽¹⁶⁾

Como se mencionó anteriormente la carga viral es útil para cambio de estrategia terapéutica según el efecto que el TARGA tenga sobre la carga viral; hay situaciones que indican la necesidad de reevaluar el tratamiento según el efecto que produzca: 1. la respuesta incompleta al tratamiento según las guías en niños está definido como el descenso de $< 1.0 \log_{10}$ del ARN viral basal después de 8-12 semanas de terapia o que se repita ARN viral > 400 copias/ml después de 6 meses de terapia. 2. en niños a quienes la replicación viral se ha indetectado previamente en respuesta a la terapia y ha habido un rebote definido como detección de ARN viral > 400 copias/ml. Debe continuarse observando con niveles de ARN viral más frecuentes si el ARN viral incrementa su límite (ej., $< 5,000$ copias/ml) especialmente en niños con opciones de tratamiento limitadas. ⁽¹⁵⁾

Como los niños generalmente tienen niveles basales de carga viral más altos que los adultos, es posible que un régimen con 2 ITRN y 1 ITRNN pueda mostrarse menos eficaz principalmente en los niños más pequeños. Como sea los ITRNN son generalmente más

tolerados que los IP tanto en niños como en adultos. El potencial de descenso puede ser contrarrestado por el incremento de la tolerabilidad y la adherencia. ⁽²⁷⁾

En un estudio retrospectivo que se realizó en 81 niños infectados verticalmente por el VIH entre junio de 1997 y enero de 2002, procedentes de los Servicios de Pediatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, de acuerdo con la declaración de Helsinki. Incluyo a aquellos que: a) iniciar TARGA con un inhibidor de la proteasa o un análogo no nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH; b) alcanzar una carga viral indetectable (CVi < 400 copias/ml), y c) tener al menos 3 valores de CV anteriores a conseguir una CVi. Dándoles un seguimiento a los niños cada 3 meses con entrevistas repetidas, exámenes clínicos y la obtención de muestras de sangre según las pautas establecidas para el seguimiento. La clasificación clínica y los tratamientos se realizaron de acuerdo con las guías del Centers for Disease Control. No hubo un tratamiento antirretroviral uniforme de los niños infectados por el VIH y las modificaciones se realizaron de acuerdo con el criterio del pediatra, que para ello seguía las recomendaciones de las guías internacionales de tratamiento antiretroviral. ⁽²⁸⁾

El punto basal del estudio fue la primera vez que se consiguió una CVi durante la administración de TARGA. Para cada paciente se calculó el valor de la mediana un año antes a conseguir la CVi como medida resumen de todo el año. Los niños se dividieron en 3 grupos según la mediana de carga viral que tuvieron un año antes de alcanzar la CVi: grupo A, constituido por 15 niños con una mediana de carga viral menor de 5.000 copias/ml; grupo B, compuesto por 32 niños con una mediana de carga viral de 5.000 a 30.000 copias/ml, y grupo C, en el que se incluyó a 34 niños con una carga viral superior a 30.000 copias/ml. ⁽²⁸⁾

Los incrementos de la carga viral estudiados como criterio de valoración fueron: más de 500 copias/ml, más de 5.000 copias/ml y más de 30.000 copias/ml después de haber tenido previamente CVi. Así, se consideró fracaso virológico un incremento de la carga viral mayor de 400 copias/ml o carga viral superior a 5.000 copias/ml. Además, la carga viral menor de 30.000 copias/ml se ha asociado a la depleción de células T CD4+, progresión a SIDA y muerte debido a la infección por el VIH. En resumen los resultados demuestran que a 81 niños infectados por el VIH que recibieron TARGA, con una mediana de tiempo de seguimiento desde el punto basal de 36,8 meses las características clínicas, inmunológicas y virológicas basales (en el momento de la CVi) presentaban inmunodeficiencia grave 21 niños (25,9%) y 33 (41%) habían sido diagnosticados previamente de SIDA. ⁽²⁸⁾ Se calcularon los tiempos para tener un rebote de CV por el método de Kaplan - Meier y se encontraron valores estadísticamente significativos entre el grupo A y el resto ($p < 0,05$) presentaron un

rebote de CV mayor de 400 copias/ml 63 niños (77,8%). El tiempo medio de rebote de la CV mayor de 400 copias/ml en el grupo A fue de 21,1 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%), en el grupo B de 6,2 meses (IC del 95%) y en el grupo C de 4,6 meses (IC del 95%). Tuvieron un rebote de CV mayor de 5.000 copias/ml 42 niños (51,8%). La media de tiempo de rebote de la CV mayor de 5.000 copias/ml para el grupo A fue 36,4 meses (IC del 95%), para el grupo B de 28,6 meses (IC del 95%) y para el grupo C de 18,9 meses (IC del 95%). Presentaron un rebote de CV mayor de 30.000 copias/ml 27 niños (33,3%).

El tiempo medio de rebote de la CV mayor de 30.000 copias/ml para los niños del grupo A fue de 40,4 meses (IC del 95%), para el grupo B de 40,9 meses (IC del 95%) y para el grupo C de 25,7 meses (IC del 95%).⁽²⁸⁾

Ninguno de los esquemas terapéuticos utilizados hasta el momento ha logrado erradicar la infección; se plantea entonces que el éxito del tratamiento depende del uso continuado, prolongado indefinidamente en el tiempo, de medicamentos que inhiben la replicación viral. Las dificultades para mantener la adherencia al tratamiento, los efectos adversos no evaluados en el largo plazo y la limitada experiencia en niños, transforman a la población pediátrica en un grupo de interés para el estudio de esta modalidad de tratamiento.⁽²⁹⁾

Los estudios realizados muestran que los niños mayores de un año de edad, asintomáticos, con normalidad de su sistema inmunitario (medido por el porcentaje de linfocitos CD4) y con un número de copias por mililitro de ARN viral plasmático menor a 100.000 ($\log_{10} < 5$) tienen bajo riesgo de progresión de enfermedad aun sin tratamiento. Por el contrario, altos recuentos de ARN viral plasmático (mayores a 100.000 copias/ml), especialmente si se asocian con porcentajes de CD4 menores al 15%, son pronósticos de un alto riesgo de progresión de la enfermedad y óbito en niños no tratados.⁽²⁹⁾

Demostrando que la edad al inicio del tratamiento, la experiencia previa de tratamiento con uno o dos antirretrovirales, o el cambio de esquema TARGA, no influyen en la evolución a largo plazo (mayor de 48 meses) de los niños tratados con TARGA. Y los niños mayores de un año de edad, tienen mayor riesgo de muerte o progresión de enfermedad cuando se comienza su tratamiento en estadio C, con CD4 menor de 15% o recuento menor de 500 células/mm³.⁽²⁹⁾ Los niños mayores de un año, tienen mejor pronóstico cuando empiezan tratamiento en estadios previos al C, con CD4 > 15% o más de 500 células CD4/mm³. Los estudios basados en datos de observación tienen limitaciones importantes, especialmente por la posibilidad de confusores por indicación o adherencia.⁽²⁹⁾ Se ha estimado que la tasa de mortalidad disminuye un 76% con terapia TARGA, en comparación con las terapias no-TARGA, entre niños infectados con VIH, (1996 – 2006).⁽³⁰⁾ La carga viral no sólo es un buen

predictor de progresión de la infección por el VIH, sino que también es un buen predictor de respuesta al TARGA. Su monitorización y la del recuento de linfocitos T CD4+ están aceptadas como las 2 medidas principales para evaluar la eficacia del TARGA. En el manejo de los niños infectados por el VIH que reciben TARGA es crucial descubrir qué factores están asociados con la pérdida de CVi para llevar a cabo las estrategias terapéuticas más eficaces. La mediana de CV un año antes de conseguir la CVi se relacionó con la probabilidad de tener un repunte de la CV después de alcanzar la CVi.⁽²⁸⁾ Un régimen con una potencia sub-óptima, valores altos de CV y la presencia de resistencia a los fármacos antirretrovirales se han asociado con una reducida tasa de supresión de la replicación del VIH. En pacientes infectados por el VIH que tienen supresión virológica debido al TARGA se ha encontrado una relación de los episodios intermitentes de viremia de bajo nivel con la disminución de la tasa de linfocitos infectados latentemente por el VIH y el aumento de los niveles de replicación viral. En este estudio recogieron datos de CV cada 3 meses y es posible que durante el tiempo intermedio entre cada visita la CV aumentara por encima de 400 copias/ml. Además, los incrementos de la carga viral por debajo del umbral de detección que la técnica no detecta (0 a 400 copias/ml) pueden representar una supresión viral menos eficaz. Esta viremia intermitente puede aumentar la evolución de genes del VIH y la emergencia de sub-poblaciones de virus con resistencias a fármacos antirretrovirales.⁽²⁸⁾ El uso de la terapia TARGA entre los niños y adolescentes infectados con el VIH se asoció significativamente con menor mortalidad que fue visto con regímenes TARGA no más de un seguimiento período de hasta 10 años, el apoyo a las directrices actuales de pediatría, recomiendan el uso de la TARGA como inicial la terapia antirretroviral.⁽³⁰⁾ Por supuesto, la iniciación del TARGA debe ser sopesado contra los efectos negativos previstos con su uso y debe ser considerada en paciente. La supervivencia general mejora con el uso TARGA incluyendo la supervivencia de los niños VIH. Como esta población envejece y madura, los efectos del prolongado uso de la TARGA sobre la función inmunitaria, el crecimiento, la maduración sexual, y parámetros de calidad de vida tendrán que ser evaluados.⁽³¹⁾

Se estudió la viabilidad y eficacia de la combinación de dosis arregladas (FDC, en sus siglas en inglés) de lamivudina, estavudina y nevirapina en niños de la India infectados por VIH (2006), esto sigue siendo una propuesta difícil para los niños en los países en desarrollo debido a la falta de formulaciones y el costo de la terapia. Con la llegada de FDC, el problema fue resuelto en cierta medida. La OMS reconoce que, hasta las formulaciones adecuadas de las formulaciones sólidas de adultos pueden hacer más accesibles los antirretrovirales y puede ser la única manera en que un niño gravemente enfermo puede

recibir la terapia, y debe considerarse cuando no se disponga de alternativas. Por lo tanto, se decidió utilizar la misma FDC genérica en los niños usando la mitad o incluso un cuarto comprimido debido a la falta de otras opciones, aunque no propuesta ideal. La distribución de FDC genéricos con la concentración de los fármacos adecuados para la población pediátrica será la alternativa ideal para el tratamiento pediátrico del VIH. La droga se puso a disposición de forma gratuita en ese estudio. Sin embargo, el suministro de medicamentos no estaba garantizado más allá de 6 meses por lo que los investigadores decidieron a seguir los pacientes durante seis meses.⁽³¹⁾

La capacidad del porcentaje de células CD4+ durante el TARGA a largo plazo no ha sido bien definida. Aunque a largo plazo TARGA permitido la restauración de porcentaje de células CD4+, la iniciación TARGA antes de la inmunosupresión severa puede ser más eficaz para la restauración o mantenimiento de un normal porcentaje de células CD4+. Abordar esta cuestión es especialmente importante, porque puede dar una respuesta acerca de si TARGA debe iniciarse en pacientes con un porcentaje de células CD4+ de <15% o >20% o para los pacientes con un porcentaje (<25%) para lograr el mejor resultado clínico. Los aumentos en recuentos de células CD4+ entre los niños VIH-1 infectados sometidos a la terapia TARGA dependerá de recuentos de células CD4+ en la línea de base.⁽³²⁾

Niños VIH-1 infectados que tenía un bajo porcentaje de células CD4+ cuando se inició el TARGA tienen menos probabilidades de lograr acercarse a los porcentajes del rango normal por el sexto año del TARGA. Esto puede ser reflejo del efecto inhibitor del VIH en la función del timo. Además, las células CD4+ son productivamente infectados por el VIH, y pueden someterse a la apoptosis inducida por una activación celular anormal cuando la carga viral no es controlada. Además, la alta carga viral está asociada con activación del sistema inmunológico, y se utiliza como una predicción marcador de fracaso virológico y el aumento del porcentaje de células CD4+. ⁽³³⁾ Aunque a largo plazo (a los 6 años) permitió la restauración TARGA de porcentajes de células CD4 + y el control de la carga viral en niños VIH-1 infectados, después de iniciar el TARGA inmunosupresión grave pueden ser menos eficaces para la restauración o mantenimiento normales de un porcentaje de células CD4 +. Estos datos sostienen en favor de no retrasar el inicio de la TARGA en los niños pequeños. ⁽³³⁾ El efecto a largo plazo (a los 3 años) de TARGA se asocia con un aumento significativo en el porcentaje de células CD4+. Los importantes aumentos en el porcentaje de células CD4+ después de observar el primer año de la terapia TARGA fueron seguidos por menor aumento y continúa durante al menos 5 años después del inicio. ⁽³⁴⁾

III. OBJETIVOS

Describir la respuesta virológica en pacientes pediátricos VIH positivos que iniciaron por primera vez tratamiento antiretroviral de gran actividad con seguimiento a lo largo de 144 semanas de tratamiento, de acuerdo a los regímenes de la clínica de enfermedades infecciosas del departamento de pediatría del hospital Roosevelt.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de estudio: Estudio longitudinal prospectivo descriptivo.

4.2 Población: Pacientes de 0 a 12 años divididos en subgrupos de edad de 0 a 1 año, mayores de 1 año a 5 años y mayores de 5 años a 12 años con diagnóstico de VIH-1 que anteriormente no habían recibido terapia antiretroviral (naïve), desde agosto 2005 a agosto 2007 con seguimiento de la respuesta virológica durante tres años consecutivos (en semanas) de tratamiento hasta agosto 2010 en la clínica de enfermedades infecciosas del departamento de pediatría del hospital Roosevelt.

4.3 Sujeto de estudio: Respuesta virológica (carga viral) obtenidos de los registros de pacientes naïve.

4.4 Muestra: Se tomó la totalidad del universo durante el período de estudio y que cumplieron los criterios de inclusión.

4.5 Criterios de inclusión:

4.5.1 Edad: 0 a 12 años

4.5.2 Pacientes con diagnóstico de VIH-1 confirmado

Para pacientes < de 18 meses: detección de dos cargas virales positivas.

Para pacientes mayores o igual a 18 meses: prueba rápida y/o ELISA (enzimoinmunoanálisis de absorción).

4.5.3 Pacientes que anteriormente no habían recibido terapia antiretroviral (naïve) desde agosto 2005 a agosto 2007 con seguimiento durante tres años consecutivos (144 semanas) de tratamiento hasta agosto 2010, en la clínica de enfermedades infecciosas del hospital Roosevelt.

4.5.4 Los pacientes cumplieron con la adherencia al tratamiento del 95% (estricto seguimiento de un régimen de tratamiento recetado, exige que un paciente tome la dosis correcta de un medicamento, exactamente como se ha recetado) tomando en cuenta la medición de volumen del jarabe y/o el conteo de pastillas por parte del personal de la clínica de infecciosas del hospital Roosevelt.

4.5.5 Seguimiento del tratamiento durante 3 años consecutivos (144 semanas).

4.6 Criterios de exclusión:

- a) Pacientes que fallecieron en el periodo establecido.
- b) Pacientes que abandonaron el régimen de tratamiento durante el año 2005 hasta el 2010.
- c) Pacientes con reacciones adversas al tratamiento.
- d) Pacientes que recibieron tratamiento concomitante con antifímicos (por su interacción con los antirretrovirales.)

4.7 Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Respuesta virológica	Nivel de carga viral (ARN viral), como resultado de la administración de regímenes de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).	Nivel de carga viral en escala logarítmica en respuesta al TARGA, que este anotado en el registro clínico de cada participante. Respuesta virológica adecuada se tomara como pacientes que no presenten falla virológica: a) Que la carga viral haya disminuido > de $1.0 \log_{10}$ después de las 8-12 semanas de tratamiento. b) Que la carga viral sea < de 40 copias/ml los 16-24 semanas de tratamiento. c) Que no presenten rebote viral.	Cuantitativa	Numérica	Escala logarítmica

		descienda a carga viral indetectabl e (CVi) y que reaparezca la detección de ARN en plasma. Bajos niveles de viremia < 1,000 copias/ml son comunes y generalme nte no reflejan falla viroológica en cambio sí se repite o persiste la viremia especial- mente > 1,000 copias/ml representa un rebote viroológico.			
--	--	---	--	--	--

Tratamiento antiretroviral de gran actividad (para dosis ver tabla 2 en anexos).	Nombre dado a los regímenes terapéuticos que suspenden radicalmente la multiplicación del VIH y el empeoramiento de la enfermedad por este virus. El tratamiento normal de este tipo combina tres o más medicamentos antiretrovirales pertenecientes por lo menos a dos clases diferentes.	a) ITRN (Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos): Zidovudina(AZT) Lamivudina(3TC) Estavudina (D4t) b) ITRNN (Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos): Efavirenz (EFV) Neviparina (NVP) c) IP (inhibidores de proteasa): Lopinavir/Ritonavir	Cualitativa	Nominal	-Régimen 1 AZT 3TC Lopinavir/ Ritonavir -Régimen 2 D4t 3TC Lopinavir/ Ritonavir -Régimen 3 AZT 3TC EFV -Régimen 4 D4t 3TC EFV -Régimen 5 D4t 3TC NVP
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o animal, o que ha durado una cosa.	a. 0 a 1 año b. mayores de 1 año a 5 años c. mayores de 5 años a 12 años.	Cuantitativa	Razón	Años/ meses
Paciente pediátricos con VIH	Pacientes detectados con infección causada por el VIH	a. Para pacientes < de 18 meses: detección de dos cargas virales positivas. b. Para pacientes mayores o igual a 18 meses: Prueba rápida para VIH positiva y/o ELISA (enzimoinmunoanálisis de absorción) positivo.	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa

4.8 Proceso de selección de los sujetos:

Se incluyeron los registros de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio y que la extracción de muestra para la realización de la carga viral se haya realizado en la clínica de extracciones de la consulta externa de la clínica de enfermedades infecciosas del departamento de pediatría del hospital Roosevelt; que la muestra haya sido procesada en laboratorio de la unidad de enfermedades infecciosas de dicho hospital; las muestras fueron centrifugadas para obtener el plasma el cual se almaceno a -20° para cuantificar la carga viral del VIH mediante la técnica de COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® VIH-1 ROCHE. Estas determinaciones fueron llevadas a cabo en pacientes naïve para realizar una carga viral basal, luego la primera medición fue tomada en cuenta dentro de las primeras 16-24 semanas del inicio del tratamiento, para seguir con las mediciones cada 24 semanas(6 meses) para seguimiento de la carga viral, según los grupos de edad establecidos. El tratamiento antiretroviral fue suministrado e indicado a los pacientes según las guías para el tratamiento antiretroviral en pacientes VIH pediátricos, (ver anexo 2). La terapia consistió en una combinación de tres tipos de medicamentos simultáneos que incluyeron ITRN, ITRNN e IP. Independientemente del resultado del efecto del TARGA sobre la carga viral se tomó como carga indetectable una carga viral <40 copias por mililitro.

4.9 Descripción del instrumento recolector de datos:

Cada boleta de recolección de datos fue debidamente enumerada en forma correlativa en la parte superior derecha de la hoja, luego fueron descritas las instrucciones de cómo llenar la boleta, en la parte I se llenó con una X o un cheque el año de inicio del tratamiento antirretroviral, este tiene solo una respuesta; para la segunda parte, se completó con la edad en años y se llenó la respectiva casilla de rango de edad que correspondía, en la tercera parte se completó la carga viral basal, la primera medición en las semanas 16-24 y las semanas correspondientes a las casillas con las semanas solicitadas, la cuarta parte tuvo los regímenes establecidos en la clínica de infecciosas del departamento de pediatría del hospital Roosevelt, los cuales estaban numerados de 1 a 5 según lo descrito en el marco operacional de variables. La boleta no tubo identificación del paciente y fue totalmente confidencial y anónima (Ver anexo no. 1).

4.10 Aspectos éticos:

El presente estudio es descriptivo, se realizó en pacientes VIH positivos que iniciaron tratamiento antiretroviral según los regímenes administrados en la clínica de infecciosas del departamento de pediatría, hospital Roosevelt, por lo tanto no se realizó intervención alguna, como decisiones terapéuticas, carga viral basal de inicio de tratamiento, o modificaciones según los resultados de respuesta virológica (carga viral) encontrada en el estudio. Los pacientes recibieron el tratamiento antiretroviral establecido por la clínica de infecciosas que proporciona el hospital Roosevelt independientemente del estudio. Se incluyó a todo paciente que cumplió los criterios de inclusión; La boleta de recolección y los datos obtenidos en ella fueron anónimos.

4.11 Análisis estadístico:

Para las variables de razón se utilizaron medidas de tendencia central y para nominales se utilizó proporción. Programa en Excel para base de datos; recopilación y tabulación de resultados; programa Microsoft Word para la interpretación, presentación y análisis de los resultados.

4.12 Recursos materiales y humanos:

4.12.1 Recurso material: Se utilizó un instrumento de recolección de datos, los cuales fueron obtenidos de los registros médicos (papeletas) y/o base de datos de cada participante, la carga viral fue tomada y procesada en el laboratorio de la unidad de infecciosas del hospital Roosevelt por medio de la técnica de COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® VIH-1 ROCHE.

Para el tratamiento antiretroviral de gran actividad fueron tomados en cuenta los regímenes de tratamiento establecidos por la clínica de infecciosas del departamento de pediatría. Los antirretrovirales utilizados fueron proporcionados por el hospital Roosevelt.

4.12.2 Recurso humano: personal médico (residente de tercer año de la especialidad de pediatría de la universidad de San Carlos de Guatemala), personal de la clínica de infecciosas, asesor y co-asesor de investigación.

4.13 Costos aproximados de la investigación:

Insumos:

• Resma de hojas bond carta 90 gr:	40 quetzales
• Tinta (color y blanco y negro):	140 quetzales
• Encuadernado:	35 quetzales
• Internet inalámbrico (150 horas):	80 quetzales
Total:	295 quetzales
Proceso de realización por carga viral:	332 quetzales (40 dólares, cambio 8.30)

V. RESULTADOS

En este estudio se encontraron 34 pacientes naïve con carga viral basal promedio de $5.5 \log^{10}$ (316,228 copias de ARN viral), para quienes se utilizó uno de los dos esquemas de tratamiento siguientes: 2 ITRN (AZT, 3TC, D4T) más 1 ITRNN (EFV) ó 2 ITRN más 1 IP (lopinavir/ritonavir). El esquema asignado con mayor frecuencia en 65% fue el dado en base a un ITRNN (EFV), no se asignó el esquema con Neviparina a ningún paciente.

56% de los pacientes (19/34) obtuvieron carga viral indetectable (CVi) a las 16-24 semanas de tratamiento. Para las semanas 40-48 el 73% de la población (25/34) llegó a tener CVi.

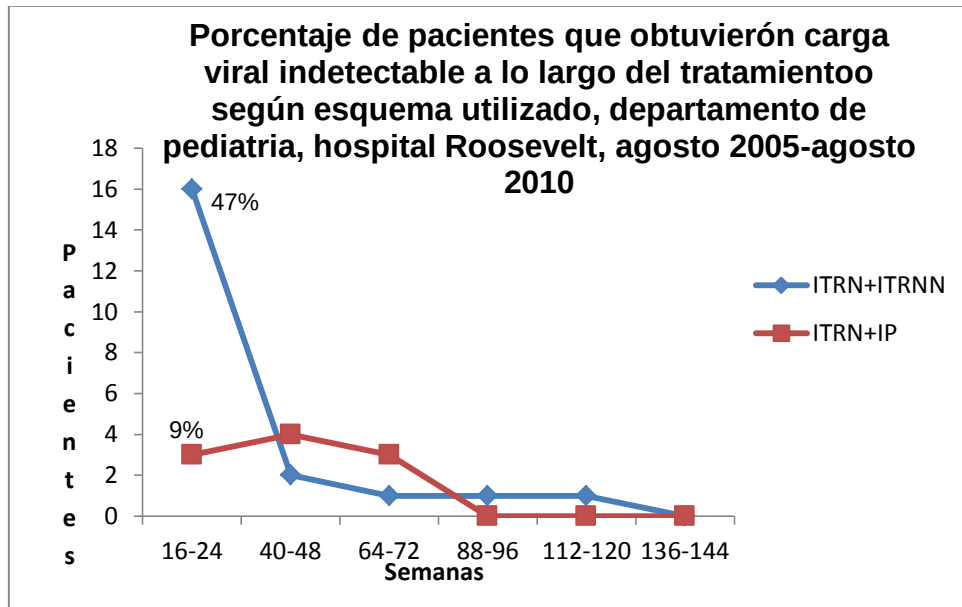
De los 19 pacientes que obtuvieron CVi a las 16-24 semanas de tratamiento, 47% (16/19) corresponde al esquema basado en EFV y 9% (3/19) al esquema en base a inhibidores de proteasa (Ver gráfica no.1)

95% de los pacientes (15/16) mantuvieron CVi durante las 144 semanas del estudio con el esquema basado en EFV y 84% (2/3) con el esquema e inhibidores de proteasa.

De 44% de los pacientes (15/34) que no obtuvieron CVi a las 16-24 semanas, 24% (8/15) fueron tratados con esquema en base a IP, iniciando con carga viral basal mayor a $4.69 \log^{10}$ (50,000 copias/ml, manteniendo niveles más bajos de carga viral a lo largo del tratamiento. Ver gráfica no. 2). De los pacientes que no obtuvieron CVi a las 16-24 semanas independientemente del esquema utilizado, 12% (4/15) eran menores de 1 año con carga viral basal mayor a $5.69 \log^{10}$, 3 de ellos (75%) disminuyeron en $2 \log^{10}$ y 1 (25%) menos de $1 \log^{10}$ a las 16-24 semanas; todos los pacientes menores de 1 año lograron alcanzar CVi al final del seguimiento. 29% (10/15) de los pacientes sin CVi a las 16-24 semanas corresponden a la edad de mayores de 1 año a 5 años de edad con carga viral basal mayor a $4.69 \log^{10}$, de estos pacientes 80% (8/10) lograron disminuir la carga viral en $2 \log^{10}$, 20% (2/10) lo hizo en menos de $1 \log^{10}$; de los pacientes mayores de 1 año a 5 años 50% (4/8) pacientes llegaron a CVi a las 40-48 semanas, 25% (2/8) a las 64-72 semanas y 25% (2/8) nunca obtuvo CVi a lo largo del tratamiento. 3% restante de los que no presentaron CVi a las 16-24 semanas disminuyeron $2 \log^{10}$ llegando a CVi a lo largo de las 144 semanas de tratamiento (Ver gráfica no. 3)

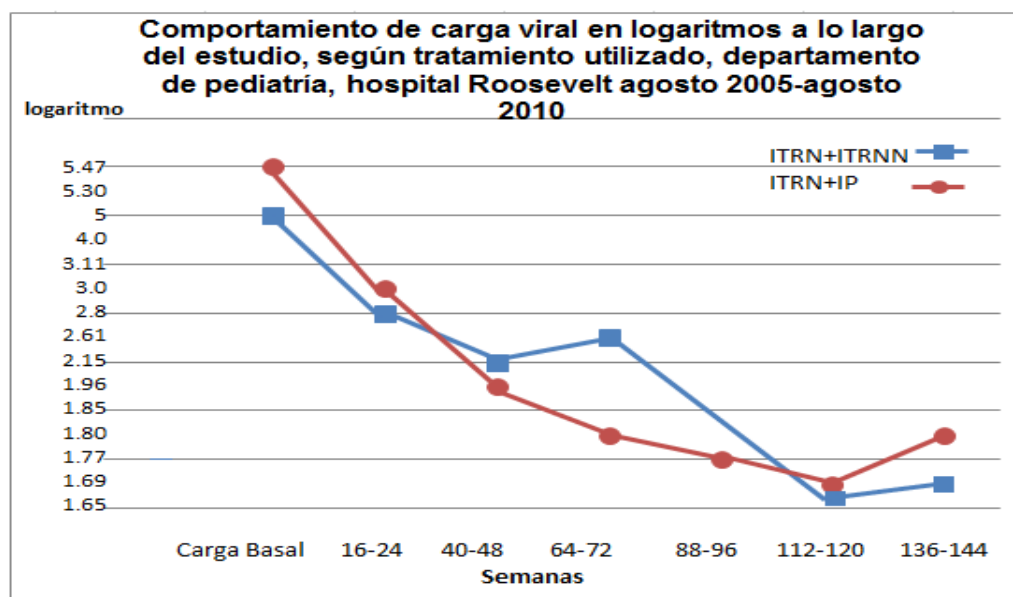
9% (3/34) de la población total no mostró CVi a lo largo del seguimiento. Independientemente del esquema utilizado 91% (31/34) de los pacientes disminuyeron la carga viral en más de 2 logaritmos a las semanas 16-24.

Grafica No. 1



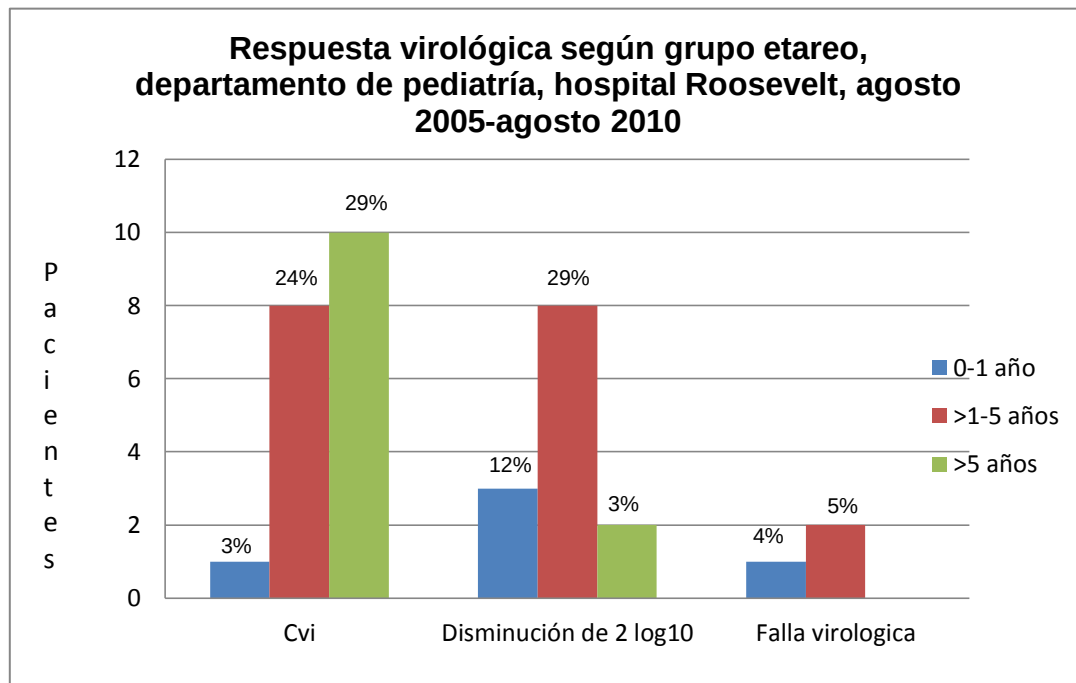
Fuente: Datos obtenidos de las historias clínicas de pacientes con TARGA en la clínica de infecciosas, departamento de pediatría Hospital Roosevelt.

Grafica No. 2



Fuente: Datos obtenidos de las historias clínicas de pacientes con TARGA en la clínica de infecciosas, departamento de pediatría Hospital Roosevelt.

Grafica No. 3



Fuente: Datos obtenidos de las historias clínicas de pacientes con TARGA en la clínica de infecciosas, departamento de pediatría Hospital Roosevelt.

VI. DISCUSION Y ANALISIS

Según las guías para el uso de agentes antiretrovirales en pacientes VIH positivos, está indicado la combinación de al menos 3 drogas para el inicio de tratamiento en pacientes naïve, incluido el esquema de 2 ITRN y 1 ITRNN de preferencia EFV principalmente en niños mayores de 3 años o 2 ITRN y 1 IP. En este estudio el 65% de los pacientes fueron tratados con esquema en base a EFV a criterio de los pediatras de la clínica de infecciosas del hospital Roosevelt según las guías para el uso de agentes antiretrovirales en niños con infección del VIH. La meta de la terapia antirretroviral ha sido mantener supreso al máximo la replicación viral preferiblemente a niveles indetectables siendo en este estudio carga viral indetectable debajo de 40 copias/ml; se obtuvo 56% de éxito virológico en la primera medición entre las 16-24 semanas de iniciado en tratamiento; comparado con otros estudios como el realizado en el Hospital 12 de octubre en Madrid España los resultados fueron similares en donde encontraron que 56% de los pacientes obtuvieron carga viral indetectable. En otro estudio con pacientes naïve en Lima Perú 85% obtuvo CVi a las 24 semanas de seguimiento con esquema basado en 1 ITRNN. En países en condiciones pobres se encontró que 55% de los pacientes tratados con esquema en base a ITRNN (nevirapina) obtuvieron CVi a las 36 semanas de tratamiento, 12 semanas más tarde que en el presente estudio, aunque este retraso se podría deber a la adherencia al tratamiento.

Las guías para el uso de agentes antiretrovirales en pacientes VIH positivos refiere que la combinación de 2 ITRN y EFV tienen una excelente respuesta virológica ya que 70% de los pacientes tratados con este esquema tienen carga viral indetectable a las 48 semanas de tratamiento, dato similar al encontrado en este estudio, en donde se obtuvo que 73% de los pacientes mostraron CVi. Por otro lado, lopinavir/ritonavir (Kaletra®) es considerado un antiretroviral con actividad antiviral potente, obteniéndose con este esquema 9% de éxito virológico a las 24 semanas de tratamiento; ya que 69% correspondía a niños menores de 2 años no debe descartarse la posibilidad que la presentación líquida para niños menores con sabor amargo tenga que ver con el cumplimiento de la medicación y por lo tanto con el control de la replicación viral, aunque los pacientes del estudio tengan adherencia adecuada (mayor o igual a 95%). Además el 75% de los pacientes (6/8) tratados con esquema en base a IP que no llegaron a CVi poseían carga viral alta (mayor de $4.69 \log^{10}$) al inicio del tratamiento manteniendo niveles más bajos de carga viral a lo largo del seguimiento (menor a $1.96 \log^{10}$). Los pacientes que presentaron carga viral detectable después de las 24 semanas iniciaron con carga viral basal mayor a $4.69 \log^{10}$ (500,000 copias de ARN viral) con

descenso de carga viral de $2 \log^{10}$ por lo que este escenario pudo tener influencia en la respuesta virológica inicial.

Una vez alcanzada la CVi el esquema en base a EFV demostró mejor eficacia en el mantenimiento de la CVi a lo largo de las 144 semanas de seguimiento.

Los pacientes que no llegaron a CVi a las 16-24 semanas fueron pacientes con más de $4.69 \log^{10}$ de estos el 9% no obtuvo CVi a las 144 semanas de tratamiento, el 67% (2/3) corresponde a pacientes tratados con esquema en base a IP.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 El tratamiento antiretroviral en base a ITRNN en este caso efavirenz demostró carga viral indetectable en 16 pacientes a las 16-24 semanas de tratamiento mientras que con el tratamiento en base a inhibidores de proteasa fue de 3 pacientes.

6.1.2 95% de los pacientes con esquema basado en EFV y 84% de los pacientes con esquema basado en IP se mantuvieron con CVi hasta las 144 semanas; esto último se puede explicar por la carga viral basal más alta, la edad de inicio (menores de 2 años) y el sabor de lopinavir/ritonavir a pesar de una adherencia adecuada.

6.1.3 Ambos tratamientos mostraron buena respuesta virológica al disminuir $2 \log^{10}$ de carga viral a las 16-24 semanas de tratamiento (91%).

6.2 Recomendaciones

6.2.1 Se recomienda a la institución mantener disponibilidad de mediciones de carga viral en todo momento ya que este es un factor predictivo de la evolución de la enfermedad y con ello permite el monitoreo del tratamiento del paciente.

6.2.2 Se recomienda continuar estudios con seguimiento de carga viral para evaluar el éxito terapéutico y el impacto de los antiretrovirales disponibles en Guatemala, así como mediciones paralelas con recuento de CD4.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aidsinfo, Departamento De Salud Y Servicios Humanos (Department of Health and human services, hhs), "Glosario del VIH/SIDA" [en línea]. Sexta edición, Estados Unidos diciembre 2008, [consulta: 25 agosto 2009]. <[http:// www.aidsinfo.nih.gov/infosida](http://www.aidsinfo.nih.gov/infosida)>.
2. Espinoza, Leticia Porto. "Carga viral en pacientes pediátricos VIH positivos. [en línea]. Rev. Med. Chile 2008; 136: 1021-1026. [consulta: 22 enero 2009]. <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872008000800009.com>.
3. Guasch, Claudia Fotuny. "Tratamiento antirretroviral en pediatría". [en línea]. Infectología. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría.2006. [Consulta: 25 febrero2009] <<http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/36Tratamientoantirretrovi.pdf>>.
4. Gorbea Robles. "El laboratorio en el diagnóstico del síndrome de la inmunodeficiencia humana en niños". [en línea]. Revista mexicana de pediatría. Vol. 73, Núm. 5 Sep.-Oct. 2006 pp 238-244. [Consulta: 22 febrero 2009] <<http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2006/sp065g.pdf>>.
5. Benetti, Silvina. "La medición de la cantidad de virus circulante (carga viral) en el monitoreo de la infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)". [en línea]. Centro de tecnología en salud pública. CTSP. [consulta: 22 febrero 2009]. <http://www.fbioyf.unr.edu.ar/ctsp2/es/c_comunicacion.htm>.
6. S.A. Natu. "Antiretroviral Therapy in Children: Indian Experience". [en línea]. April 24, 2006; Initial review completed: May 31, 2006; Revision accepted: February 6, 2007. [consulta: 26 junio 2009]. <http://indianpediatrics.net/may2007/339.pdf>.
7. Echevarría Zárate Juan. " Efecto de la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes enrolados en un hospital público en Lima-Perú". [en línea]. 184 Rev Med Hered 18 (4), 2007. [consulta: 23 febrero 2009]. <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018130X2007000400002>.

8. Programa Conjunto De Las Naciones Unidas Sobre El Vih/Sida (Onusida) Y Organización Mundial De La Salud (OMS). "Situación de la Epidemia de SIDA". [en línea]. ONUSIDA/07.27S / JC1322S (versión española, diciembre de 2007). [consulta: 20 octubre 2009]. Versión original inglesa, UNAIDS/07.27E JC1322E, diciembre de 2007: AIDS epidemic update: December 2007 Traducción – ONUSIDA. <<http://www.unaids.org>>.
9. Ministerio de Salud Pública Y Asistencia Social Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH Y SIDA. "Informe Nacional sobre los progresos realizados en el seguimiento a la declaración de compromiso sobre el VIH y SIDA - UNGASS Guatemala". [en línea]. Ministerio de Salud 2007. [Consulta: 20 octubre 2009]. <http://guatemala_2008_country_progress_report_sp_es.pdf>.
10. M. ^{al}. González Tomé. "Efectividad de la terapia antirretroviral en niños con infección por VIH-1.Corte transversal". [en línea]. Servicio de inmunodeficiencias. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España. An Pediatr (Barc) 2005; 62(1):32-7. Anales de Pediatría Vol.62 Núm.01.[consulta:2 marzo 2009]. http://www.doyma.es/revistas/ctl_servlet?_f=7012&articuloid=13070178.
11. Gallegos Velasco. "Determinación de carga viral en pacientes VIH". [en línea]. Departamento de Inmunología, hospital Universitario y Facultad de Medicina, U.A.N.L. [consulta: 23 febrero 2009]. <<http://www.respyn.uanl.mx/especiales/2005/ee-12-2005/documentos/conferencias/02.pdf>>.
12. Pena Donati. "Tratamiento antiretroviral, pediatría 2008". [en línea]. Pontifica Universidad, Católica de Chile Comité Nacional Sida Pediátrico. [consulta: 2 marzo 2009]. <http://www.sochinf.cl/documentos/TAR2008/IXANTIRETROVIRAL/TAR2008_17_45_18.30_29_Pena.pdf>.
13. Olaya 1, Carlos A. "Correlación y concordancia de tres técnicas de cuantificación de carga viral del VIH disponibles en Colombia". [en línea]. Comunicación breve, Bogotá Colombia Granados C.A. Biomédica 2006; 26:302-8. [consulta: 30 abril 2009]. <<http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v26n2/v26n2a14.pdf>>.

14. Consejo Guanajuatense para la Prevención y Control del SIDA / VIH. "Recuento de linfocitos y carga viral". [en línea]. [consulta: 30 abril 2009]. <<http://www.guanajuato.gob.mx/ssg/cogusida/linfocitos.htm>>.
15. Resino Salvador. "Respuesta a los tratamientos antirretrovirales en niños infectados por el VIH". [en línea]. Epidemiología molecular de enfermedades infecciosas, noviembre 18, 2008. [consulta: 30 abril 2009]. <http://epidemiologiamolecular.com/respuesta-al-tratamiento-antirretroviral-en-ninos-coinfectados-por-vih-1vhc/>
16. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection". [on line] February 23, 2009; pp 1-139. [consulta: 15 enero 2009]<<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>>.
17. Ayala De La Cruz. M. C. "Sida en pediatría". [en línea]. Revista salud pública y nutrición RESPYN, edición especial no. 6-2006. [consulta: 2 marzo 2009]. <<http://www.respyn.uanl.mx/especiales/2006/ee-06-2006/documentos/04.htm>>.
18. Marie-Louise Newell, MD. "Efficacy and Toxicity of ART in Children". [en línea]. Epidemiology and Biostatistics Institute of Child Health Antiretroviral Treatment of HIV-Infected Children. April 5, 2005. [consulta: 2 marzo 2009]. <<http://www.hivinsite.org/InSite?page=cf12croi-10>>.
19. Boggs MD. "HIV Level After 4 Weeks of HAART Predicts Eventual Virologic Outcome". [en línea]. Reuters, J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 37:1155-1159. [consulta: 26 junio 2009]. <http://www.hivhep.tempdomainname.com/recent/viral/102704_c.html>.
20. Song MDA, "Efficacy of Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-1–Infected Children in Kenya". [en línea]. PEDIATRICS oficial journal of american academy of pediatrics Pediatrics 2007; 120; e856-e861; originally published online Sep 10, 2007. [consulta: 26 junio 2009]. <<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/120/4/e856>>.
21. Puthanakit T, Oberdorfer A, Akarathum N, et al. "Eficacia de la Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia en Niños Tailandeses con Infección por HIV que Participaron en el Programa

Nacional de Acceso al Tratamiento Antirretroviral". [en línea]. INFECTOLOGIA Clinical Infectious Diseases 41(1):100-107, Jul 2005. [consulta: 30 junio 2009]. <<http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/infectoweb395.htm>>.

22. An International, Multicenter Trial of the Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) and the Pediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). PENPACT 1 (PENTA 9/PACTG 390). "A phase ii/iii randomized, open-label study of combination antiretroviral regimens and treatment-switching strategies in HIV- 1-infected antiretroviral naive children > 30 days and <18 years of age". [en línea]. VERSION 3.1 final November 7th 2007. [consulta: 2 marzo 2009]. <<http://www.pentatrials.org/pp1v3web.pdf>>
23. Janssens Bart. "Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Children: Evaluation at 12 Months in a Routine Program in Cambodia. [En línea]. Pediatrics" published online Oct 22, 2007. DOI: 10.1542/peds.2006-3503. [consulta: 30 junio 2009]. <<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/120/5/e1134>>.
24. Descamps D. "Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy". [en línea]. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team). JAMA 2000;283(2):205-11. [consulta: 1 julio 2009]. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10634336>>.
25. Gallego O. "Rate of virological treatment failure and frequencies of drug resistance genotypes among human immunodeficiency virus-positive subjects on antiretroviral therapy in Spain". [en línea]. J Clin Microbiol 2002;40(10):3865-6. [consulta: 1 julio 2009]. <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=130857>>.
26. Resino S. "Positive virologic outcome after lopinavir/ritonavir salvage therapy in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected children. A prospective cohort study". [en línea]. J Antimicrob Chemother 2004; 54(5):921-931. [consulta: 18 mayo 2009]. <<http://gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f=102282259.htm>>.
27. Reyes-Terán. "HIV Medicine 2005". [en línea]. CIENI-INER versión en español, México, D. F. [consulta: 18 mayo 2009]. <http://www.hivmedicine.com/hivmedicine2005_spanish.pdf>

28. Salvador Resino. "Carga viral plasmática en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad". [en línea]. Med Clin (Barc). 2007. [consulta: 18 mayo 2009]. <<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2214600>>.
29. Dra. M. Susana Rodríguez de Schiavi. "Tratamiento antirretroviral de gran actividad en niños VIH positivos. Evolución de la enfermedad relacionada con parámetros clínicos, inmunológicos y virológicos al comienzo del tratamiento". [en línea]. Arch Argent Pediatr 2009; 107(3):212-220 / 212. [consulta: 4 julio 2009]. <<http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v107n3/v107n3a08.pdf>>.
30. Kunjal Patel. "Eficacia a largo plazo de la Terapia antirretroviral altamente activa en la Supervivencia de los niños y adolescentes con infección por el VIH: Estudio de seguimiento de 10 años". [en línea]. HAART and Survival of HIV-Positive Children • CID 2008;46 (15 February). [consulta: 4 julio 2009] <<http://www.aids2006.org/web/WEAB0303>>.
31. S.A. Natu. Antiretroviral Therapy in Children: Indian Experience. [en línea]. April 24, 2006; Initial review completed: May 31, 2006; Revision accepted: February 6, 2007. [consulta: 4 julio 2009]. <<http://indianpediatrics.net/may2007/339.pdf>>.
32. Salvador Resino. "Long-Term Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy in Pretreated, Vertically HIV Type 1–Infected Children: 6 Years of Follow-Up". [en línea]. Clinical Infectious Diseases 2006 (15 March). [consulta: 4 julio 2009]. <<http://www.infodoctor.org:8080/uid=16477566>>.
33. Salvador Resino. Effects of Highly active antiretroviral therapy with nelfinavir in vertically HIV-1 infected children: 3 years of follow-up. Long-term response to nelfinavir in children. [en línea]. BMC Infectious Diseases 2006. [consulta: 4 julio 2009]. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16834769>>.

VIII. ANEXOS

Anexo no. 1

Boleta No. _____

Instrumento de recolección de datos

Instrucciones: A continuación se le presenta una serie de ítems divididos en partes del al IV las cuales deberá llenar según como se le presente lo que se le solicita, para las casillas se deberán llenar con una X o un cheque, para el resto se deberá colocar directamente la respuesta en números, cada ítem deberá tener solo una respuesta según los datos obtenidos por el registro médico (papeleta) de cada participante. La presente boleta es anónima, se respetará la confidencialidad de los datos recolectados.

Parte I:

Año de inicio de tratamiento

2005	
2006	
2007	

Parte II:

Edad: _____

De 0 a 1 año	
De 1 año 1 día a 5 años	
Mayores de 5 años a 12 años	

Parte III:

Carga viral basal: _____

Carga viral (en número y en logaritmos) a las 16-24 semanas: _____

Carga viral		Semana
Número de carga viral	logaritmo	
		40-48
		64-72
		88-96
		112-120
		136-144

Parte IV:

TARGA (tratamiento antiretroviral de gran actividad) utilizado:

Régimen 1	
Régimen 2	
Régimen 3	
Régimen 4	
Régimen 5	

Tabla No. 1

Indicaciones para la iniciación de la terapia antirretroviral en niños infectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) según las guías para el uso de agentes antirretrovirales en infección pediátrica del VIH

Edad	Criterios	Recomendación
<12 meses	• Independientemente de los síntomas clínicos, estado inmune o carga viral.	<i>Tratar</i>
1–<5 años	• SIDA o síntomas significativos relacionados con VIH. ¹	<i>Tratar</i>
	• CD4 <25%, independientemente de los síntomas o niveles de ARN del VIH. ²	<i>Tratar</i>
	• Asintomático o síntomas leves ³ y o CD4 ≥25% y o ARN del VIH ≥100,000 copias/mL	<i>Considerar</i>
	• Asintomático o síntomas leves ³ y o CD4 ≥25% y o ARN del VIH <100,000 copias/mL	<i>Diferir</i> ⁴
≥5 años	• SIDA o síntomas significativos relacionados con VIH ¹	<i>Tratar</i>
	• CD4 <350 cel/mm ³ ⁵	<i>Tratar</i>
	• Asintomático o síntomas leves ³ y o CD4 ≥350 cel/mm ³ y o ARN del VIH ≥100,000 copias/mL	<i>Considerar</i>
	• Asintomático o síntomas leves ³ y o CD4 ≥350 cel/mm ³ y o ARN del VIH <100,000 copias/mL	<i>Diferir</i> ⁴

1. Categorías C y B del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC en sus siglas en inglés) [excepto para las siguientes condiciones de la Categoría B: episodios únicos de infecciones bacterianas serias o neumonitis intersticial linfóide].
 2. Los datos que apoyan esta recomendación son más fuertes para aquellos con un porcentaje de CD4 <20% que para aquellos con porcentaje de CD4 de 20%–24%.
 3. La categoría clínica A o N o las siguientes condiciones de la categoría B del CDC: Episodios únicos de infecciones bacterianas serias o neumonitis intersticial linfóide.
 4. Los datos clínicos y de laboratorio deben ser reevaluados cada 3 a 4 meses.
 5. Los datos que apoyan esta recomendación son más fuertes para aquellos con recuento de CD4 <200 que para aquellos con conteo de CD4 de 200-350 cel/mm³
- Fuente: Guías para el uso de antirretrovirales en infección de VIH en pediatría, 2008.

Tabla No. 2

Dosis recomendadas de Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos a nucleósidos en niños infectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) según las guías para el uso de agentes antirretrovirales en infección pediátrica del VIH

Dosis recomendadas de Azidovudina(AZT)	
Prematuros	1.5 mg/kg.IV o 2 mg/kg.PO cada 12 horas
Neonatos a < 6 semanas	2 mg/kg .PO cada 6 hrs
Pediátrica 6 semanas a <18 años	240mg/m ² .PO cada 12 horas o 160 mg/m ² .PO cada 8 horas
Dosis recomendadas de Lamivudina (3TC)	
< 30 días	2 mg/kg.PO dos veces al día
Pediátrica	4 mg/kg.PO dos veces al día dosis máxima 250mg
Dosis recomendadas de Estavudina (D4t)	
Neonatos a 13 días	0.5 mg/kg. PO cada12 horas
> 14 días (pacientes <30 kg.)	1 mg/kg.PO cada 12 horas

Nota:Las dosis estan dadas en miligramos (mg) por kilo de peso (kg) y en mg por m². PO por vía oral; IV intravenoso.

Fuente: Guías para el uso de antiretrovirales en infección de VIH en pediatría, 2008.

Tabla No. 3

Dosis recomendadas del Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido efavirenz (EFV) en niños infectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) según las guías para el uso de agentes antirretrovirales en infección pediátrica del VIH

Dosis pediátricas (menores o iguales a 3 años y peso mayor de 10 kg): Administrar EFV una vez al día:		
Peso corporal		Dosis de EFV (mg)*
Kilogramos	libras	
10-<15	22-<33	200
15-<20	33-<44	250
20-<25	44-<55	300
25-<32.5	55-<71.5	350
32.5-<40	71.5-<88	400
>igual 40	<igual 88	600

*las dosis representan el máximo recomendado de efavirenz (EFV) para cada peso corporal

¹ Tomado de las guías para el uso de antirretrovirales en pacientes VIH pediátricos febrero 2009.

Fuente: Guías para el uso de antirretrovirales en infección de VIH en pediatría, 2008.

Tabla No. 4

Dosis recomendadas del Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido nevirapina (NVP) en niños infectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) según las guías para el uso de agentes antirretrovirales en infección pediátrica del VIH.

Dosis recomendadas de Nevirapina (NVP)	
Infantes < o iguales a 14 días	El tratamiento no esta definido para < 14 días
Pacientes > 15 días	150mg PO /m ² maximo 200 mg administrados una vez al día por los primeros 14 días, sino aparece rash o efectos secundarios, se puede aumentar la dosis a 150/m ² dos veces al día (máximo 200 mg dos veces al día).
En niños juvenes (ej. < 8 años)	Se pueden requerir altas dosis (ej. 200 mg/m ²). El total de dosis diarias no debe exceder 400 mg.

Fuente: Guías para el uso de antirretrovirales en infección de VIH en pediatría, 2008.

Tabla No. 5

Dosis recomendadas de Inhibidores de proteasa (lopinavir/ritonavir) en niños infectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) según las guías para el uso de agentes antirretrovirales en infección pediátrica del VIH

Dosis recomendadas de lopinavir/ritonavir	
De 14 días a 6 meses	16mg/kg PO de LPV
>de 6 meses a 18 años	< 15 kg: 12mg LPV/3mgRTV >o igual a15kg a 40 kg: 10mg LPV/205mgRTV

LVP:lopinavir; RTV:ritonavir.

Fuente: Guías para el uso de antirretrovirales en infección de VIH en pediatría, 2008.

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “Respuesta virológica en pacientes pediátricos VIH positivos que iniciaron por primera vez tratamiento antiretroviral de gran actividad” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos del autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.