

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**“RESISTENCIA A ANTIRRETROVIRALES EN NIÑOS INFECTADOS
POR VIH/SIDA”**



GUERTHY SUHEIDY LIZAMA AUYON

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**

Enero 2014



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: Guerthy Suheidy Lizama Auyón

Carné Universitario No.: 100020161

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias en Pediatría, el trabajo de tesis **"Resistencia a antirretrovirales en niños infectados por VIH/SIDA"**

Que fue asesorado: Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana

Y revisado por: Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2014.

Guatemala, 14 de enero de 2014

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 CEPP/EEP/HR -95/2013
Guatemala, 29 de agosto de 2013

Dr. Luís Alfredo Ruiz Cruz MSc
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

Reciba un cordial saludo, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

- Resistencia a Antirretrovirales en niños infectados por VIH/SIDA

Realizado por Dra. Guerthy Suheydy, Lizama Auyón, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,

Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana
Pediatra
Departamento de Pediatría
Hospital Roosevelt
Asesor

JWJL/vh
c.c. archivo



Oficio CEPP/EEP/HR -110/2013
Guatemala, 29 de agosto de 2013

Dr. Luís Alfredo Ruiz Cruz MSc
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

Reciba un cordial saludo, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR del trabajo de tesis titulado:

- **Resistencia a Antirretrovirales en niños infectados por VIH/SIDA**

Realizado por Dra. Guerthy Suheidy, Lizama Auyón, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,

Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana
Pediatra
Departamento de Pediatría
Hospital Roosevelt
Revisor

JWJL/vh
c.c. archivo

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Le dedico este paso de mi vida profesional, por darme Virtudes y la fortaleza necesaria, por guiarme y permitirme ser instrumento para ayudar a mis pacientitos, por colocarme en el mejor camino iluminando cada paso de mi vida y bendiciendo cada uno de mis esfuerzos .

A MIS PADRES:

Por su apoyo incondicional, por ser mis guías, Y ser un ejemplo de trabajo, Esfuerzo, lucha y Dedicación. Por ir conmigo de la mano en cada paso de mi vida.

A MI HERMANA:

Por ser mí amiga y apoyo.

A MI ASESOR Y REVISOR:

Por su ayuda, y colaboración en la elaboración del presente estudio.

INDICE DE CONTENIDO

	Páginas
INDICE DE TABLAS	i
RESUMEN	ii
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	4
III. OBJETIVOS	34
IV. MATERIAL Y METODOS	35
V. RESULTADOS	42
VI. DISCUSION Y ANALISIS	52
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	58
VIII. ANEXOS	62

INDICE DE TABLAS

1. Prevalencia Resistencia en Cada Grupo Antirretroviral.....	43
2. Niveles de resistencia y sensibilidad, según Grupo Antirretroviral.....	44
3. Resistencia a los inhibidores de Transcriptasa Inversa.....	45
4. Resistencia a los inhibidores de Proteasa.....	46
5. Resistencia a los inhibidores No Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa.....	48
6. Mutaciones Por Grupo De Antiretrovirales En análisis de Genotipo.....	49
7. Resistencia De Antiretrovirales Por Edad.....	50
8. Resistencia De Antiretrovirales Por Género.....	50
9. Numero De Carga Viral Durante La Toma De Genotipo.....	51
10. Tiempo de Terapia Antirretroviral	51

NOMENCLATURA

ABC	Abacavir
APV	Amprenavir
AZT	Zidovudna
CCR5	Correceptor de los macrófagos
DNAc	DNA complementario
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DDI	Didanosina
DDC	Zalcitabina
D4T	Estavudina
DLV	Delavirdina
EFV	Efavirenz
FDA	Organización federal para la administración de los Medicamentos
HAART	Terapia antirretroviral altamente activa.
HXB2	Virus de la insuficiencia humana cuya secuencia se Utiliza como referencia
INRT	Inhibidores nucleosídicos de la RT
INNRT	Inhibidores no nucleosídicos de la RT
IDV	Indinavir
LPV	Lopinavir
MI	Mililitro
RNA _m	Ácido ribonucleico mensajero
NVP	Nevirapina
NFV	Nelfinavir
ONUSIDA	Organización de las Naciones Unidas y SIDA
P C R	Reacción en cadena de la polimerasa
RTV	Ritonavir
RT	Retrotranscripción
SQV	Saquinavir
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
T-CD4	Linfocito colaborador de la respuesta inmune
VIH	Virus de la insuficiencia humana
3TC	Lamivudina

RESUMEN:

Introducción: La epidemia de la infección ha cobrado relevancia mundial, declarada, "Emergencia de seguridad mundial"(ONU). La infección en niños caracterizada, porque progresa rápidamente, por ausencia de inmunidad previa, y aparición de resistencia secundaria al uso del tratamiento. **Objetivo:** Determinar la resistencia antirretroviral en niños infectados por VIH en la Clínica Infecciosas del Hospital Roosevelt, Guatemala. **Metodología:** Estudio Descriptivo Retrospectivo, se identificaron los pacientes pediátricos con diagnóstico de VIH positivos que cursaban con fallo virológico a quienes se les documentó análisis genotípico, a través del sistema Trugene HIV-Genotyping, en la Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt de Enero 2008 a Diciembre del 2011. Se obtuvo una población total de 41 pacientes, y 45 muestras de genotipificación por encontrarse 4 muestras pertenecientes a 2 pacientes tomadas en diferente año; el grupo etario a estudio niños de 1 a 12 años, se consideró como criterio de exclusión pacientes que presentaran abandono de tratamiento durante el seguimiento. **Resultados:** La resistencia antirretroviral se encontró en 44 de los 45 informes de genotipificación, el 53.6% se encontraban entre los 5 a 8 años de edad, estando un 56% en un tiempo de dos a cuatro años de terapia antirretroviral, no existió género mayoritariamente predominante, El 100 % de los pacientes se encontraba en fallo virológico presentándose un conteo 50,000-100, 000 copias de VIH con la mayor frecuencia en un 32% seguido de >200,000 copias de VIH en un 27%. Se obtuvo en un 55% mutaciones en fármacos Nucleosidos de la transcriptasa inversa (NRTI), este presenta mayor susceptibilidad a la resistencia, siendo las mutaciones encontradas con mayor frecuencia en este grupo antirretroviral la mutación M184V, seguida del grupo No Nucleosidos de la Transcriptasa inversa (NNRTI) en el cual la mutación con mayor frecuencia lo presenta la mutación K103 y la resistencia al grupo antirretroviral IP con un porcentaje de resistencia en un 9 % representada por mutaciones, primarias y secundarias siendo la de importancia clínica L33F. **Conclusión:** Los fármacos antirretrovirales a mayor exposición presentan mayor susceptibilidad a fallo virológico y por consiguiente a presentar mutaciones a terapia antirretroviral, el grupo antirretroviral NRTI posee la mayor prevalencia de resistencia por ser un grupo de fármacos de primera línea (pobre barrera genética) son altamente susceptibles a resistencia, siendo la mutación M184V la que confiere alta frecuencia, resistencia adjudicada a los Inhibidores de Proteasa, presenta mínima resistencia por necesitar estos mayor tiempo para estar en fallo y presentar mejor barrera genética y necesitar más de una mutación para estar en fallo.

I. INTRODUCCION

El Síndrome de inmunodeficiencia (SIDA) Es la expresión patológica última de la infección por el VIH. El virus destruye el sistema inmunológico del portador. ^(2,3) La epidemia de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA) ha cobrado gran relevancia mundial, siendo declarada, en junio de 2001, una "Emergencia de seguridad mundial", por la Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU),

Centro América es la sub-región más afectada, después del Caribe, por la epidemia de VIH/SIDA en la región de Latino América y el Caribe. Cuatro de los seis países de América Latina con mayores tasas de prevalencia de infección por VIH están en Centroamérica, Honduras y Guatemala son dos de los seis países con la prevalencia de infección por VIH más alta en América Latina ^(1,2)

Los casos de SIDA reportados anualmente muestran una tendencia de crecimiento sostenido desde 1996 hasta la actualidad. El número de casos de SIDA entre mujeres ha crecido más, sin embargo cerca del 71% de los casos son en varones. Actualmente, más de 40 millones de personas en el mundo están infectadas con el virus, representa la cuarta causa de muerte en el mundo. Se estiman 14.000 nuevos casos al día, de los cuales, 95% ocurre en países en vías de desarrollo. ^(1, 2,3)

En Guatemala la epidemia actualmente se ha expandido desde la costa sur hacia la zona atlántica del país. Se considera generalizada en algunas regiones, Geográficamente concentrada en los departamentos de Izabal, Suchitepéquez, Escuintla, Guatemala, Retalhuleu y Quetzaltenango, que aportan el 77% de los casos SIDA. En el país se han notificado 27,474 casos desde que la epidemia apareció en 1984 hasta diciembre de 2011. La tasa de masculinidad en los casos acumulados es de 1.64, aunque varía considerablemente a lo largo del ciclo de vida: por debajo de los 29 años de edad, de 1.01 a 1.68; entre 30 y 59 años oscila entre 2.07 y 2.27; a partir de los 60 años va de 3.42 a 6.29 hombres con VIH por mujer. La transmisión es sexual en el 93.84% de los casos; de madre a hijo en 5.08%; el resto representa el 0.99%).^(1,5)

La información existente hasta el momento sobre VIH/SIDA en niños se ha recopilado basándose en estudios realizados en adultos. Los niños infectados difieren de los adultos infectados en varios aspectos: la enfermedad progresa rápidamente, tienen mayores cargas virales, presentan infecciones bacterianas invasivas más frecuentes y por último, las infecciones oportunistas a menudo se presentan como enfermedades primarias con un curso más agresivo, debido a la ausencia de inmunidad previa. En los niños, al igual que en los adultos, la aparición de resistencia secundaria al uso del tratamiento se relaciona con mala adherencia en relación a toxicidad y complejidad de los regímenes anti-retrovirales, junto al uso de tratamientos sub óptimos, contribuyen fuertemente a la selección de especies mutantes resistentes.

La resistencia viral en los niños se puede desarrollar como consecuencia del TARV, la profilaxis infantil con ARV, o probablemente debido a la exposición a concentraciones subterapéuticas de los ARV durante la lactancia en la madre medicada. Se define Farmacorresistencia como capacidad del VIH para mutar y multiplicarse en presencia de medicamentos antirretrovirales (ARV) siendo Farmacorresistencia secundaria o adquirida: resistencia que aparece en personas en TAR (Terapia Antirretroviral), debido a mutación del VIH y selección de variantes resistentes durante la exposición a ARV, y Farmacorresistencia primaria: resistencia en personas sin ninguna exposición previa a ARV a infección con un virus mutante y resistente a los ARV (resistencia transmitida).^(1,4,6)

La resistencia a la TARV según estudios internacionales, se origina principalmente debido a la falta de adherencia al tratamiento, y porque el comportamiento del virus en el grupo pediátrico es distinto, dada su propia biología posee mayor replicación viral.^(2,3)

Recientes estudios internacionales, incluso, han detectado la transmisión de virus con resistencia a más de una familia de drogas (multirresistencia a antirretrovirales) además de ello se estima que el 50% de pacientes bajo TARGA (Terapia Antirretroviral De Gran Actividad) desarrollan mutaciones de resistencia a las drogas administradas (resistencia secundaria) en el contexto de fallo virológico, lo cual puede estar condicionada a la mala adherencia a la terapia antirretroviral o a problemas farmacocinéticos asociados.^(1,2,5)

Datos Estadísticos obtenidos a través de Unidad de Infecciosas Departamento Pediatría Hospital Roosevelt, se observa el crecimiento sostenido con respecto a nuevos casos VIH

positivos Siendo desde el 2003 hasta la fecha un total de 201 pacientes activos correspondiendo a un 48 % al sexo femenino y 51 % al sexo masculino , en el que un 66% le corresponde a los primeros años de vida, por lo que servirá de base para futuros estudios dentro del ámbito hospitalario. ⁽⁹⁾

Ha sido importante desarrollar pruebas de genotipificación que puedan discriminar las mutaciones asociadas con la resistencia a un determinado antirretroviral, estas se convierten en herramientas poderosas para poder diseñar de manera confiable tratamientos terapéuticos más efectivos y que retarden al máximo la aparición de cepas resistentes.

Los principales objetivos se resumen en:

- Determinar La resistencia antirretroviral en niños en niños infectados por VIH en la clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt.
- Establecer los mecanismos y el patrón de resistencia de cada grupo antirretroviral en pacientes en fallo virológico a través de Genotipo.
- identificar a través de genotipificación las mutaciones asociadas a resistencia para cada fármaco.
- Identificar sexo y grupo de edad con mayor prevalencia de resistencia a terapia ARV.

II. ANTECEDENTES

La epidemia de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA) ha cobrado gran relevancia mundial, siendo declarada, en junio de 2001, una "Emergencia de seguridad mundial", por la Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) (1,2)

El Síndrome de inmunodeficiencia adquirida ha cruzado Fronteras, afectando individuos sin discriminación de raza, genero edad, Centro América es la sub-región más afectada, después del Caribe, por la epidemia de VIH/SIDA en la región de Latino América y el Caribe. Cuatro de los seis países de América Latina con mayores tasas de prevalencia de infección por VIH están en Centroamérica, y en dos de ellos las tasas de prevalencia son superiores al 1%. La pandemia ha crecido invariablemente desde el primer caso descrito hace ya 20 años, con 25 millones de individuos fallecidos desde 1981. Actualmente, más de 40 millones de personas en el mundo están infectadas con el virus. En el año 2003 hubo 5 millones de nuevas infecciones y se estima que 3 millones de personas murieron por causas asociadas a la infección VIH/SIDA, representando la cuarta causa de muerte en el mundo. Se estiman 14.000 nuevos casos al día, de los cuales, 95% ocurre en países en vías de desarrollo. (1, 2,3)

La información existente hasta el momento sobre VIH –SIDA En niños se ha recopilado basándose en estudios realizados en adultos, sin embargo la patología en niños es un tanto diferente, Cada día se producen aproximadamente 1.500 nuevas infecciones en niños menores de 15 años y más del 90% de ellas ocurren en el mundo en desarrollo, la mayoría es debido a transmisión materno-infantil.

Los niños infectados por el VIH frecuentemente presentan síntomas clínicos en el Primer año de vida. Se estima que un tercio de los niños habrán muerto al año de edad y aproximadamente la mitad de ellos a los 2 años. Por lo tanto hay una necesidad imperiosa de proporcionar tratamiento antirretroviral adecuado a estos niños. Y sin embargo existen importantes obstáculos para ampliar la atención a la población pediátrica, por ejemplo: las limitaciones para detectar la infección por el VIH, la falta de pruebas diagnósticas sencillas para uso pediátrico, la ausencia de recursos humanos capacitados, el conocimiento insuficiente de la eficacia del tratamiento antirretroviral en niños y su escasa promoción La resistencia a la TARV según estudios internacionales, se origina principalmente debido a la falta de adherencia al tratamiento ,y porque el comportamiento del virus en el grupo pediátrico es distinto, dada su propia biología posee mayor replicación viral.(2,3)

La historia natural de la infección VIH/SIDA ha cambiado radicalmente desde la introducción de la TAR. Este éxito ha tenido, sin embargo, consecuencias: una alta frecuencia de efectos tóxicos asociado a los esquemas de tratamiento y resistencia a las drogas antirretrovirales. Esta última es una de las principales barreras para lograr una supresión mantenida del virus durante la terapia.

El aumento de la resistencia primaria obedece a la transmisión de virus resistente a drogas antirretrovirales correspondiéndole el 10% de las resistencias. A pesar de que muchos factores influyen en las diferencias regionales de resistencia primaria, la tasa de transmisión de virus resistente estaría asociada inversamente a la disponibilidad de tratamientos antirretrovirales óptimos y a la adherencia a ellos. La transmisión de estos virus se ha reportado por diferentes grupos de investigadores. Recientes estudios internacionales, incluso, han detectado la transmisión de virus con resistencia a más de una familia de drogas (multirresistencia a antirretrovirales) además de ello se estima que el 50% de pacientes bajo TARGA (Terapia Antirretroviral De Gran Actividad) desarrollan mutaciones de resistencia a las drogas administradas (resistencia secundaria) en el contexto de fallo virológico, lo cual puede estar condicionada a la mala adherencia a la terapia antirretroviral o a problemas farmacocinéticos asociados.^(1,2,5,)

Datos Estadísticos obtenidos a través de Unidad de De Infecciosas Departamento Pediatría, se observa el crecimiento sostenido con respecto a nuevos casos VIH positivos Siendo desde el 2003 hasta la fecha un total de 201 pacientes activos correspondiendo a un 48 % al sexo femenino y 51 % al sexo masculino , en el que un 66% le corresponde a los primeros años de vida, La magnitud y trascendencia del problema del SIDA que ha surgido en nuestro país, especialmente en los niños hacen justificable esta investigación ya que será de gran importancia como contribución para estudiar los patrones de mutación del virus de inmunodeficiencia humana asociada a la resistencia antirretroviral en pacientes pediátricos con fallo virológico y servirá de base para futuros estudios dentro del ámbito hospitalario. ⁽⁹⁾

MARCO TEORICO

DEFINICION VIH

El HIV es un retrovirus del género Lentivirus de la familia Retroviridae. Ésta se caracteriza por poseer una enzima que cataliza la transcripción de DNA de doble cadena a partir del genoma viral formado por RNA de polaridad positiva. Se conocen dos tipos virales: el HIV-1, de distribución universal, y el HIV-2, aislado en África Occidental en 1985 y endémico en esa región continental. ^(1,2)

DEFINICION SIDA

El Síndrome de inmunodeficiencia (SIDA) Es la expresión patológica última de la infección por el VIH. El virus destruye el sistema inmunológico lo que facilita la aparición de infecciones oportunistas que causan la muerte del enfermo. ^(2,3)

ESTRUCTURA Y GENOMA DEL VIRUS

- **Envoltura externa:** contiene una capa lipídica que contiene 72 prolongaciones glucoprotéicas (gp120 y gp41) que juegan un papel fundamental en la unión con la célula huésped.
- **Nucleocápside:** contiene proteínas (p) y ácido nucleico estructurados de fuera a dentro como una matriz (p17), y un "core". Este último forma una cápside cónica (p24) en cuyo interior se encuentra el genoma viral. El genoma viral contiene al menos nueve genes virales, de los cuales los tres principales son comunes a todos los retrovirus:

gag: La traducción del gen gag da como resultado cuatro polipéptidos que constituyen el core de la partícula del HIV. La proteína precursora se asocia con la membrana celular después de la traducción y se ensambla con el RNA viral para formar cores virales inmaduros, que son clivados por la proteasa viral en cuatro proteínas más pequeñas designadas p17 (o proteína de matriz), p24 (proteína de la cápside), p7 (nucleocápside) y p6.

pol: El gen pol codifica para una poli proteína que sirve como precursor para la proteasa, transcriptasa reversa e integrasa. Pol se sintetiza como una proteína fusionada con Gag. La proteasa viral cliva al polipéptido Pol y lo separa del Gag y lo sigue digiriendo para separar la proteasa (p10), transcriptasa reversa (p66/51) e integrasa (p32).

env: El gen env codifica para la poliproteína gp160, que por acción de la proteasa genera las glicoproteínas de la envoltura gp120 y 41. La gp41 está unida a la membrana por un segmento de transmembrana, mientras que gp120 se conecta a la envoltura a través de uniones no covalentes con gp41. Este complejo media la unión con la proteína CD4 en células blanco. La proteína gp41 contiene un dominio N-terminal fusogénico que promueve la entrada viral. Los otros productos genómicos del HIV: tat, rev, nef y vpr intervienen para regular el ciclo viral (nef también afecta la infectividad viral). Los productos virales vif y vpr tienen que ver con la infectividad viral y la maduración de la partícula viral respectivamente.

(4,5,6)

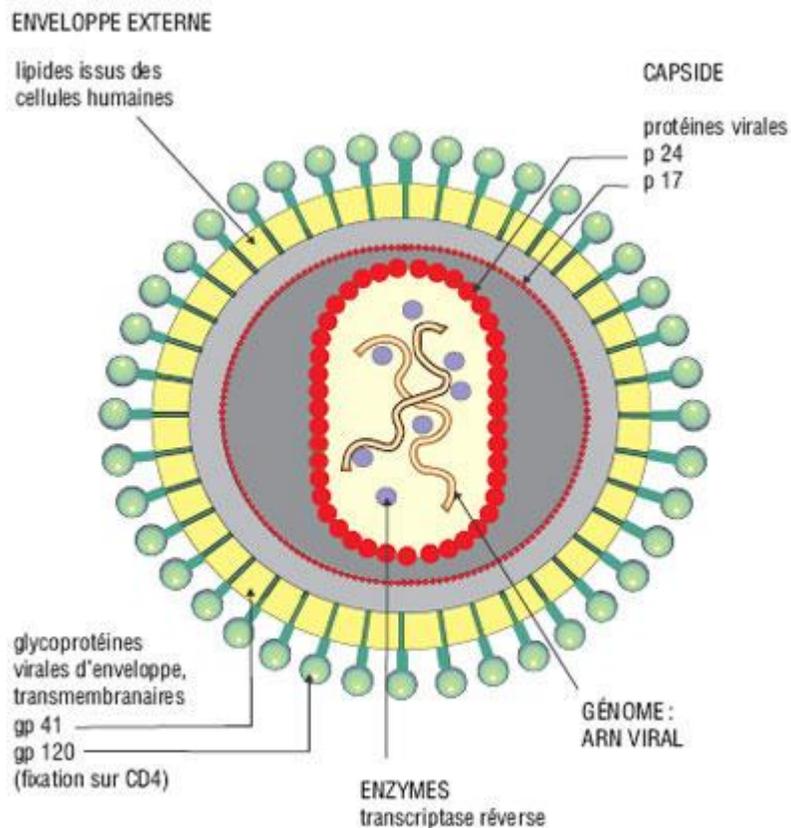


Figura N.1 Estructura Virus VIH (5)

PATOGÉNESIS E HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH

Replicación viral y destrucción linfocitaria La infección por VIH es un proceso crónico que implica una producción elevada y constante de nuevos viriones, acompañada de la consecuente destrucción de linfocitos CD4+, Esta destrucción celular es compensada durante varios años, hasta que las reservas corporales se agotan, lo que desemboca en una depleción de estos linfocitos, razón por la cual se produce una inmunodeficiencia adquirida. El evento cardinal en la progresión a enfermedad es la replicación viral mientras que el evento determinante del desarrollo de inmunodeficiencia es la destrucción celular linfocitaria. En la evolución de esta infección hasta el desarrollo de SIDA, se destaca la presencia de gran variabilidad viral que es originada en una acción enzimática incompleta durante el ciclo viral.

La transcriptasa inversa , la enzima que copia del material genético viral ARN y lo convierte a ADN para poder incorporarse al material genético de la célula huésped, comete un error de copia provocando mutaciones en cada genoma que reproduce generando poblaciones virales cada vez más diferentes de la cepa predominante inicial a la cual se le denomina silvestre. A las diferentes variantes presentes en un individuo se les denomina cuasiespecies, pudiendo existir cientos de miles de variantes coexistentes en un solo organismo dada una producción viral diaria , Al producirse múltiples mutaciones las variantes nuevas pueden cambiar su tropismo diseminando la infección a otras poblaciones celulares, pueden modificar su antigenicidad escapando de la vigilancia y del control del sistema inmune, y pueden originar variantes resistentes a medicamentos antirretrovirales. (5,6)

Las variantes presentes en la mayoría de los individuos al principio de la enfermedad son macrófago-trópicas lo que les da la ventaja de permanecer por largo tiempo y de "escondarse" del sistema inmune, mientras que cuando existe un cambio de tropismo, a mayor afinidad por células T se incrementan los efectos citopáticos en los linfocitos originando la inmunodeficiencia. El huésped participa activamente en la selección natural que se establece de variantes virales a través de la expresión de diversos receptores y co-receptores para el virus, así como de la selección constante de variantes que se escapan de la respuesta inmune generada. Dentro de los co-receptores virales (receptores accesorios al principal o CD4) de mayor importancia se encuentran los receptores de quimiocinas, entre los que destacan CCR5 para cepas con tropismo por macrófagos y CXCR4 para aquellas

con tropismo por linfocitos T. La respuesta inmune generada por el huésped es variada, pero se considera que la más importante es la citotóxica mediada por linfocitos CD8+ (linfocitos T citotóxicos). La generación de una respuesta citotóxica adecuada depende de la presencia de células CD4+ por lo que la disminución de estas células afecta importantemente también la capacidad del organismo de luchar contra el virus. (6,7,8)

VARIACIÓN GENÉTICA DEL VIRUS DEL VIH:

La gran heterogeneidad genética del VIH-1 es el resultado de la elevada tasa de mutación que se genera durante la replicación del ARN viral. La tasa de mutación se define como el número de bases incorrectamente incorporadas por nucleótido y por ciclo de replicación. Representa el número de veces que la ARN polimerasa incorpora un nucleótido erróneo y es del orden de 10^{-3} - 10^{-5} sustituciones/nucleótido/ciclo replicativo en virus ARN. La razón principal de la alta tasa de mutación es que las ARN polimerasas y las retrotranscriptasas (RT) carecen de una actividad exonucleasa 3'-5' denominada actividad editorial, así se incrementa la probabilidad de incorporación equívoca de nucleótidos cuando se compara con las ADN polimerasas que, por lo general, tienen mecanismos de corrección y reparación.

La variación genética en los virus ARN no sólo puede ocurrir por mutaciones puntuales (transiciones y transversiones), sino también por adiciones y deleciones, por recombinación homóloga y no homóloga y por reordenamiento de segmentos genómicos. (5,6)

Las cepas del VIH-1 que circulan alrededor del mundo presentan gran heterogeneidad de genotipos y de subtipos virales. Los análisis filogenéticos obtenidos con base en sus secuencias génicas, principalmente de los genes pol y env, han revelado dos grandes grupos dentro del VIH-1: el grupo M ("main" o principal), subdividido en 10 subtipos hasta el momento (A-J) y el grupo O ("outlier"), con varios aislados muy divergentes entre sí. Para el VIH-2 se han descrito 6 subtipos (A-F). El subtipo A del VIH-1 y en menor medida el B, son los más frecuentes a nivel mundial. Los subtipos C, D y E, y quizá el F, podrían comportarse como no patogénicos en el ser humano. (4, 6,7)

CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL:

El ciclo de replicación del HIV comienza con la unión específica del virión a la célula

huésped, esta unión está mediada por la interacción de la glicoproteína gp120 con el receptor CD4 de la célula.

La fusión de las membranas se completa por la acción de los receptores de quimoquinas CCR5 y CXCR4 presentes en la célula que actúan como co-receptores. Esta unión provoca un cambio conformacional en la glicoproteína gp 41 que permite la exposición e interacción del péptido de fusión, presente en esta proteína, con la membrana celular. Luego de la fusión, se produce la entrada de la cápside viral al citoplasma celular, una vez adentro, las proteínas se mantendrán asociadas al ARN hasta que comience la transcripción. (4, 5,8)

La enzima transcriptasa reversa inicia la síntesis del ADN a partir del ARN viral por el extremo 5' del LTR, copia las regiones U5 y R del 5' LTR, y luego salta al extremo 3' de la cadena de ARN, donde la nueva región R sintetizada de ADN se une a la región 3' LTR. Luego continúa a través de U3 de la región 3' LTR dando lugar a un híbrido ADN/ARN.

El ARN viral parental es degradado por la misma enzima. Posteriormente se genera una segunda cadena de ADN de polaridad positiva, como copia de la primera. A partir del provirus (ADN viral integrado) se sintetizan ARN mensajeros que pueden ser traducidos a proteínas o servir como genomas de la nueva progenie viral. Las proteínas de la estructura se sintetizan como poli proteínas y una vez clivadas y glicosiladas se ubican en la membrana celular. Las proteínas reguladoras se asocian al ARN y adquieren la envoltura durante el proceso de brotación.

La liberación de los viriones puede producirse rápidamente causando la lisis celular (ciclo lítico) o de forma más lenta conservándose la integridad de la célula (ciclo lisogénico). (4, 5,6,7)



Figura N. 2 Pasos Replicacion Viral

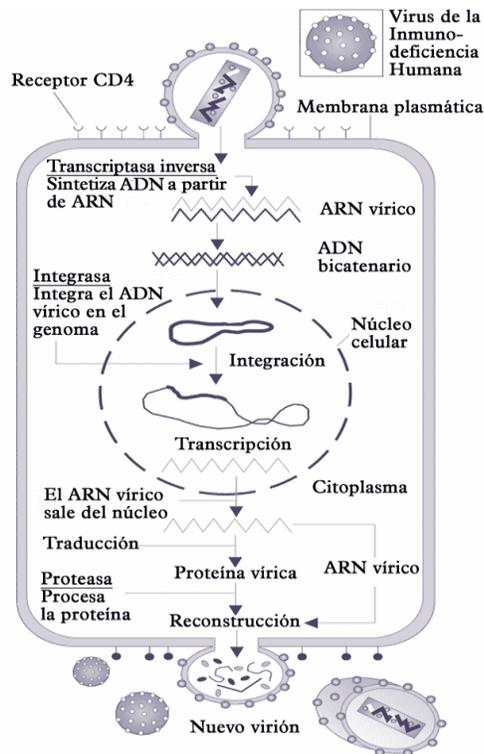


Figura N.3 Ciclo replicación Virus Inmunodeficiencia Humana (5)

SITUACIÓN DEL VIH/SIDA EN GUATEMALA

Guatemala es un país con condiciones socioeconómicas difíciles. La incidencia de pobreza entre la población indígena (formada por el 39% de los guatemaltecos) es del 74%, mientras que entre los ladinos alcanza al 38% (según el método de línea de pobreza. Guatemala se ubica como el país con menor Índice de Desarrollo Humano en Centroamérica, lo cual demuestra que la nación tiene problemas importantes en materia de salud y educación. El estudio de la epidemia de VIH/SIDA en el país identificó algunos importantes aspectos epidemiológicos. (1,9)

- La prevalencia de SIDA es alta, con cifras que superan los 100 casos por 100.000 habitantes en los grupos de alto riesgo Hombres que tienen sexo con hombres, trabajadoras comerciales de sexo (HSH, TCS). La transmisión es preponderantemente sexual.

La epidemia está concentrada en el grupo de edad de 20 a 39 años (67% de los casos) y particularmente en grupos de alto riesgo (prevalencias de infección por VIH de 11,5% en HSH y entre 5-10 % en TCS). (9)

- El número de casos de SIDA en mujeres está creciendo y la razón de casos hombre mujer decrece. Casi el 30% de los casos de SIDA son en mujeres.

- El área geografía de la epidemia se está expandiendo. El departamento de Guatemala ya no es el más afectado, otros 7 departamentos del país (30% del territorio nacional) concentran el 75% de los casos de SIDA. En Guatemala, el primer caso de SIDA fue detectado en 1984. A partir de ese momento, la epidemia se ha expandido. La principal vía de transmisión es la sexual, responsable de un 94% de los casos notificados desde 1984. La otra forma de transmisión más importante es vía madre-hijo, que se pondera en un 4,8% de los casos de SIDA notificados. Los casos de SIDA reportados anualmente muestran una tendencia de crecimiento sostenido desde 1996. Cerca del 50% del total de los casos reportados desde el inicio de la epidemia se notificaron en los últimos 3 años. El número de casos de SIDA entre ha crecido más, sin embargo cerca del 71% de los casos son en varones. Al final de los 80s había más de 3.5 varones con SIDA por cada mujer, pero a partir del 2003 la razón se redujo a 2. Esta es una señal inequívoca de feminización de la epidemia. (1,9,10)

VIH/SIDA EN NIÑOS

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Desde sus inicios el VIH/SIDA ha sido una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo entero; ubicándose en los últimos años entre las primeras 10 causas de mortalidad a nivel mundial.

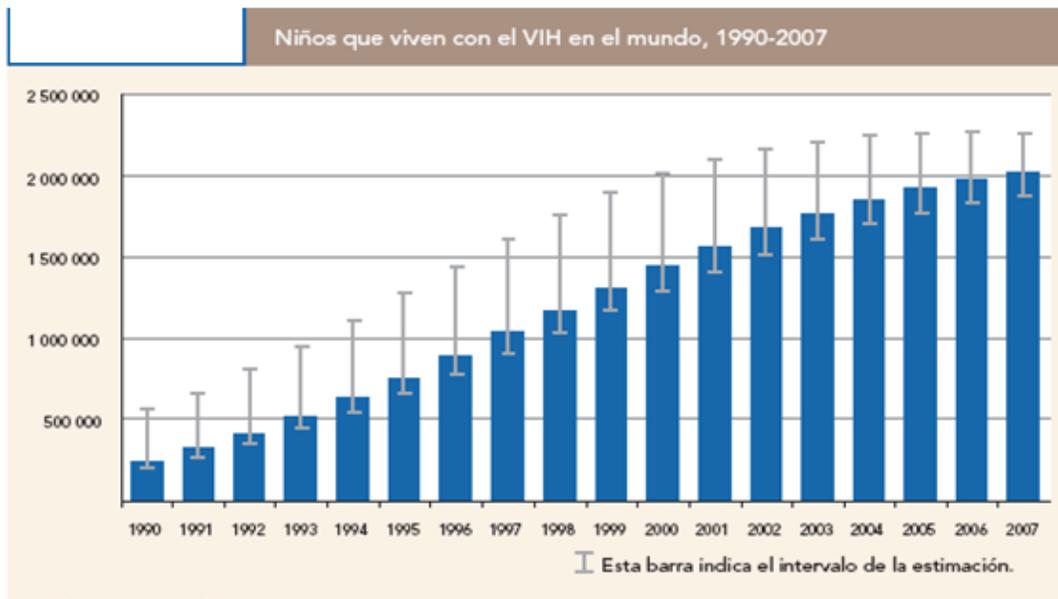
Los primeros casos de VIH en niños aparecieron a finales de los años setenta, pero oficialmente fueron reportados a principios de los años ochenta. La organización Mundial de la Salud y El ONUSIDA estiman que hasta la fecha más de 4 millones de niños menores de 15 años han sido infectados por el virus (cifra que aumenta con la definición dada por la

Convención de las Naciones Unidas sobre los derechos del Niño en la cual el grupo se extendió hasta los 18 años). (1,2,10)

Son pocos los datos obtenidos de vigilancias directas del VIH realizadas en niños. Las estimaciones del VIH para los niños se obtienen a través de modelos basados principalmente en la prevalencia del VIH en mujeres adultas (15–49 años). La frecuencia de infecciones en mujeres ha ido aumentando, por lo que se espera un crecimiento en la incidencia de infección en mujeres embarazadas, y por lo tanto un mayor riesgo de infección perinatal en niños. Esas estimaciones revelan que el número de niños que viven con el VIH en el mundo continúa creciendo de manera sostenida. Se estima que más del 90% de los niños que viven con el VIH contrajeron el virus durante el embarazo, el parto o la lactancia, todas formas de transmisión del VIH que pueden prevenirse. Sólo una pequeña fracción de las infecciones por el VIH en niños es resultado de inyecciones contaminadas, de la transfusión de sangre o productos sanguíneos infectados, del abuso sexual, de relaciones sexuales (siendo este el modo de transmisión importante entre los adolescentes). (1, 2, 3,9)

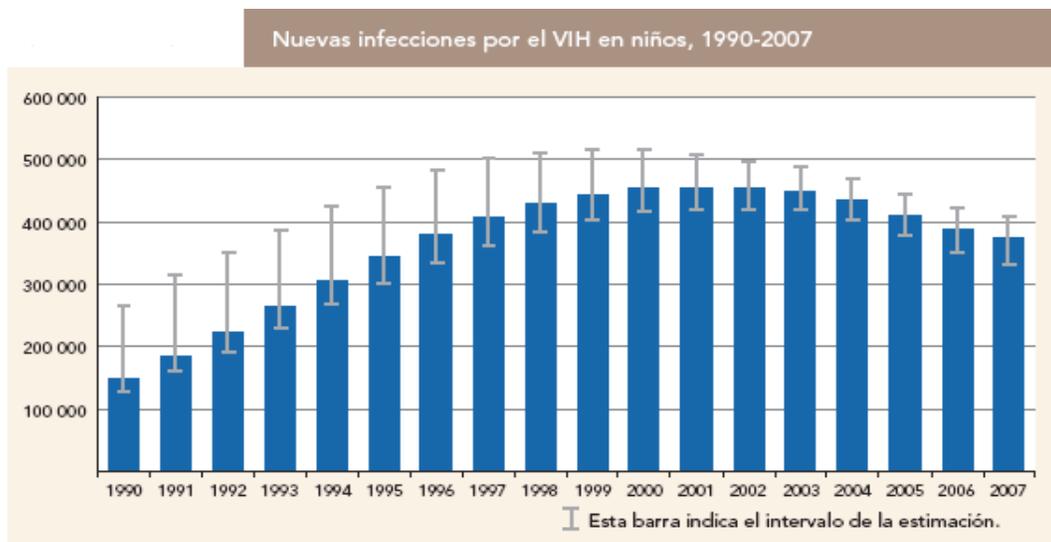
Las nuevas infecciones en niños alcanzaron un punto máximo entre 2000 y 2002. Se cree que esto se debe principalmente a la estabilización de la prevalencia del VIH entre las mujeres en general. Se estima que la cifra de niños menores de 15 años infectados con el VIH que fallecieron a causa del sida en 2007 fue de 270 000; más del 90% de estos niños vivían en África subsahariana. En los países más afectados —como Botswana y Zimbabwe—, el VIH es la razón subyacente de más de un tercio de todos los fallecimientos de niños menores de cinco años. De hecho, sin tratamiento antirretrovírico, el avance de la infección por el VIH en los niños es particularmente agresivo y muchos niños fallecen a temprana edad. El número total de fallecimientos por sida en niños alcanzó el punto máximo cerca de 2003 y ha disminuido desde entonces. Esta disminución refleja principalmente la caída en la cantidad de nuevas infecciones en los niños y también el incremento en el acceso a la terapia antirretrovírica. (1, 4,10)

Grafica N.1 Prevalencia de Niños con VIH en el mundo 1990-2007



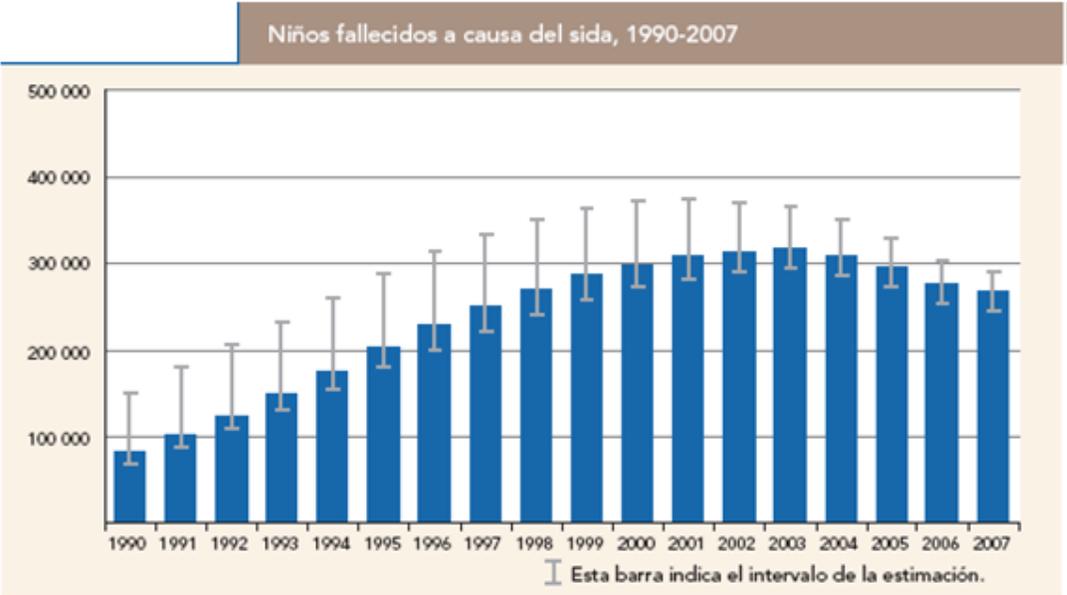
(1)

Grafica N. 2 Nuevas infecciones vih niños 1990-2007



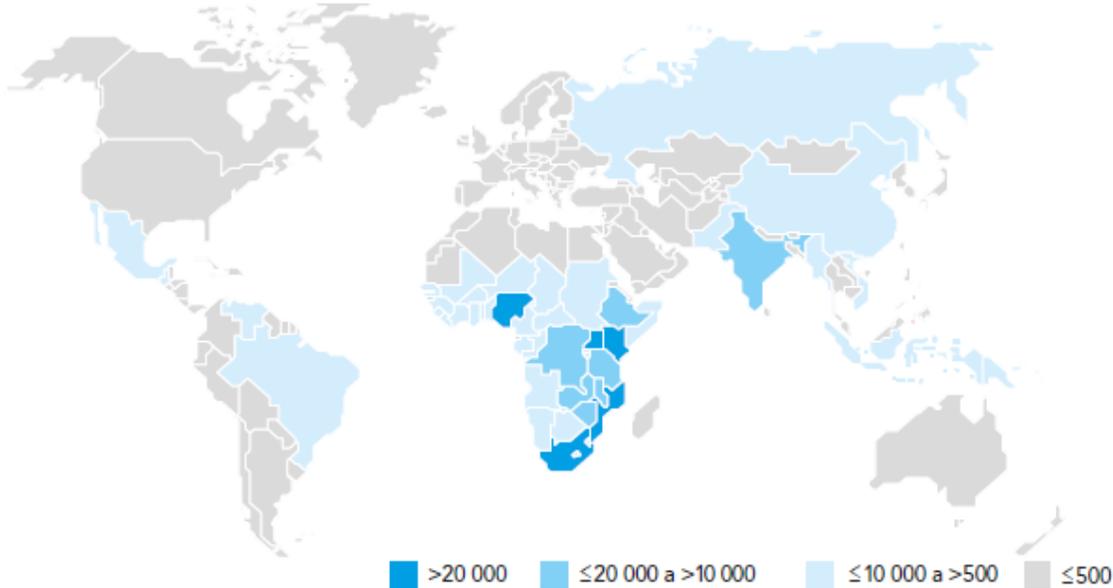
(1)

Grafica N.3 Niños fallecidos de SIDA , 1990-2007



(1)

Cantidad de nuevas infecciones por VIH en niños, 2009



MECANISMOS DE TRANSMISION DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN NIÑOS

Transmisión Perinatal:

a) transmisión in útero:

La transmisión in útero se debe al paso transplacentario del VIH. La permeabilidad al paso del virus aumenta en la presencia de una membrana placentaria inflamada. Se define a un niño infectado por esta vía cuando 48 horas después del nacimiento se le toma una muestra de sangre, y esta resulta positiva a cultivos virales o a reacción en cadena de polimerasa (PCR). Se estima que el porcentaje de niños infectados que adquieren el VIH por este mecanismo oscila entre el 25% y 40 %. Muchos de estos niños adquieren el virus durante el último trimestre del embarazo y se cree que la transmisión temprana del mismo (durante el primer trimestre o segundo trimestre del embarazo) se traduce comúnmente en aborto o en el nacimiento de un niño con un sistema inmunológico en extremo deficiente progresando rápidamente hacia la muerte. ^(11,12 13)

b) Transmisión durante el parto:

La transmisión del VIH durante el parto se da básicamente por medio de transfusión sanguínea materno-fetal. Con algunas variantes, se estima que entre 65 % y 75 % de la transmisión vertical se produce durante el parto, por lo que la mayor parte de medidas preventivas se han dirigido a decrecer este riesgo.

c) Riesgos de transmisión perinatal:

Los estudios para disminuir la transmisión perinatal se basan en factores de riesgo descritos que al no ser controlados incrementan la probabilidad de tener un recién nacido infectado por el VIH. Uno de los criterios inmunológicos que mide la severidad de la enfermedad en pacientes con VIH es el conteo de CD4+. La depleción de linfocitos CD4+ en la mayor parte de los casos es indicativo de progresión de la enfermedad. Se ha demostrado que las

madres con conteos linfocitarios bajos tienen mayor probabilidad de contagiar al niño, el riesgo puede aumentar hasta cuatro veces cuando el conteo de CD4+ es inferior a 400 células/UL. (13,14)

Por otra parte, cuantiosos estudios demuestran que la carga viral materna permite medir el riesgo de transmisión vertical. Según reporta Coll en un estudio realizado en el hospital clínico de Barcelona, cargas virales por arriba de 500,000/ml puede llevar a la transmisión del virus en 73 % de los casos, mientras que cargas virales por debajo de esta cifra tienen un riesgo de 11 %. (12,13)

En cuanto a los riesgos obstétricos mencionados, la ruptura prolongada de membranas y la presencia de corioamnionitis figuran entre los primeros. Otros factores de riesgo que influyen en la transmisión vertical del VIH son amniocentesis, la amnioscopia y la presencia de enfermedades de transmisión sexual durante el embarazo.

d) Lactancia Materna y su rol en la transmisión del VIH:

Desafortunadamente el VIH se encuentra en la leche materna y por ende el recién nacido podría encontrar el virus al exponer la mucosa oral y gastrointestinal a cargas virales considerables. Estudios revelan que 12 a 14 % de los niños que no fueron infectados durante el embarazo o durante el parto tienen el riesgo de infectarse a través de la lactancia materna. A pesar de estos datos, existe aún cierta controversia referente a si el virus puede o no puede ser transmitido por la leche materna. (8, 7, 13,14) Se define que el riesgo podría ser mayor cuando la madre presenta un grado de inmunodepresión elevado, deficiencia de vitamina A o no está sujeta a una terapia antiretroviral adecuada. (13, 14,16)

OTROS MECANISMOS DE INFECCION:

A pesar de representar un porcentaje bajo en las formas de transmisión del virus, no se puede pasar por alto que existe un número significativo de niños que se infectan a través del uso de hemoderivados contaminados, relaciones sexuales y consumo de drogas. Desde

finales de los años ochenta en los países industrializados se han implementado las medidas estratégicas necesarias para eliminar toda fuente de contaminación por medio de hemoderivados, en el resto de países, aun no se notifican casos de infección por transmisión de productos sanguíneos contaminados por el virus.

Por otra parte, existen alrededor del mundo miles de niños expuestos al abuso sexual. El primer congreso mundial contra la explotación sexual de menores con fines comerciales realizado en Estocolmo en el año de 1996, estima que más de un millón de niños son involucrados en comercio sexual cada año, el mayor porcentaje de estos niños son de sexo femenino. En efecto las tasas de infección por el VIH en niñas trabajando en la prostitución y en niños que viven en la calle son elevadas. ^(10, 12,18)

En Guatemala se producen más de 100 casos de abuso sexual en niños de los cuales apenas una cuarta parte son notificados. Estas cifras se traducen en una mayor vulnerabilidad en los niños en contraer el VIH. ⁽⁹⁾

DIAGNOSTICO DE NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

El diagnóstico del niño infectado por el VIH inicia al identificar mujeres embarazadas con VIH. Durante el embarazo, la búsqueda de anticuerpos contra el VIH es necesaria. En ausencia de control prenatal pueden efectuarse en el recién nacido se realizan exámenes para determinar si a sido o no expuesto al virus, o bien estos pueden realizarse en las embarazadas durante el trabajo de parto. En realidad estas medidas nos permiten identificar si el niño ha sido o no expuesto al VIH. Si el niño ha sido expuesto al virus la lucha debe encaminarse a determinar si ha contraído o no la infección. ^(9,16)

El diagnóstico temprano en niños es complicado debido a la presencia de inmunoglobulinas G de la madre en la sangre del niño. A excepción de algunos niños, la mayoría contara con la presencia de igG, la cual puede durar más allá de los primeros 18 meses de vida. Por ende, métodos serológicos diagnósticos estándares como el ELISA y Western Blot son de

poca utilidad durante estos primeros meses y se estima que únicamente permite establecer el diagnóstico en niños mayores de 18 meses.

Los estudios virológicos son ahora el principal arma para la detección de niños infectados y permiten el diagnóstico en los primeros 6 meses de vida. La sensibilidad y especificidad de estos test varía de acuerdo al tiempo y momento de transmisión del virus de la madre hacia el hijo. En general, se estima que al combinarse estudios virológicos la sensibilidad y especificidad puede llegar hasta un 100 % en las primeras 6 semanas de vida.

Como se mencionó, se considera que los niños fueron infectados in útero si los resultados de análisis virológicos son positivos en las primeras 48 horas de vida y análisis posteriores resultan también positivos. Por otro lado, si los resultados son negativos en las primeras 48 horas y posteriormente después de una semana de vida resultan positivos, se considera que la infección se produjo durante el trabajo de parto o durante el parto. Cuando persiste la práctica de amamantar al niño por parte de madres infectadas por el VIH se estima que los análisis virológicos durante los primeros meses de vida son insuficientes y debe efectuarse un monitoreo constante del niño para descartar infección ya que se cree que una buena parte de transmisiones puede darse a través de la lactancia materna. (4, 11,18,)

Existen algunos parámetros importantes a mencionar para el diagnóstico temprano de niños infectados por el VIH expuestos a continuación:

- Se dice que un niño está infectado por el virus de inmunodeficiencia humana cuando se tienen dos resultados positivos de estudios virológicos realizados con el mismo método.
- Las pruebas deben realizarse durante las primeras 48 horas de vida, posteriormente debe realizarse al mes y a los dos meses de vida y una última prueba entre los 3 y 6 meses de vida.

- Para confirmar la prueba positiva se debe efectuar un estudio posterior las dos semanas del último.
- La infección del VIH se descarta en niños mayores de 18 meses que han resultado negativos para pruebas serológicas y virológicas específicas, además de la ausencia de hipogamaglobulinemia y de síntomas de SIDA.

Debido a que el diagnóstico en niños se realiza ahora por métodos virológicos la presencia de subtipos del VIH1 y la presencia de virus recombinados lo dificulta ya que la mayor parte de estudio se han sido desarrollados para la detección del subtipo B del VIH1. ⁽¹⁹⁾

PRINCIPALES METODOS DIAGNOSTICOS:

a) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

El retrovirus, al infectar a la persona transcribe su cadena de ARN en una doble cadena de ADN formando el pro virus que posteriormente es integrado al genoma celular, por lo tanto infecciones por el VIH pueden detectarse al amplificar las secuencias del genoma. ^(17,18,19)

b) Reacción en cadena de la polimerasa para ADN:

La reacción en cadena permite amplificar el ADN, proceso que se produce en aproximadamente 30 ciclos. Para ello se utiliza la polimerasa, enzima que permite que en cada ciclo el ADN sea desnaturalizado para crear cadenas que irán formando híbridos e iniciando la síntesis de dos nuevas cadenas. Método altamente específico y sensible, aunque la sensibilidad se puede ver alterada por el subtipo de VIH, obteniendo falsos negativos. Los resultados falsos positivos pueden observarse en muestras que han sido contaminadas por sangre materna. ^(17,19)

c.) Reacción en cadena de la polimerasa para ARN:

Este método permite la medición de cargas virales extracelulares y mide los niveles plasmáticos de ARN del VIH. La sensibilidad y especificidad del método son similares a los de la PCR para ADN.

d.) Cultivos para VIH:

Los cultivos virales combinados con la PCR permiten un diagnóstico superior al 95 % de la infección por el VIH en niños y lactantes. Este método tiene dos grandes desventajas, la primera es el costo elevado y la segunda es que requiere de 2 a 4 semanas para obtener el resultado.

e) detección del antígeno viral p24:

Estos métodos de detección de VIH son, básicamente, inmunoensayos enzimáticos. Las ventajas de estos son su bajo costo y la rapidez con el cual se obtienen los resultados. Su uso se aconseja en niños que se encuentran por arriba del periodo neonatal.

f) métodos Serológicos:

Estos son útiles únicamente después de los 18 meses de vida del niño. Para la detección de anticuerpos IgG contra el VIH se usa el ELISA o el HIV EIA. Si el resultado es positivo se recomienda su confirmación por medio de Western Blot o ensayos con anticuerpos inmunofluorescentes. ^(18,19)

DIAGNOSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN NIÑOS DE PAÍSES EN DESARROLLO:

Existen varios problemas esenciales que dificultan o retrasan el diagnóstico:

- Pobre detección de mujeres en edad fértil o mujeres embarazadas seropositivas.

- Ausencia de los métodos tecnológicos más avanzados para el diagnóstico.
- Pocos profesionales en medicina y ciencias biomédicas capacitados para el uso de dicha tecnología.
- infección por subtipos no B del VIH en algunos países. (regiones de Brasil).

A continuación se exponen algunos lineamientos elaborados por la Academia Americana de Pediatría para la detección temprana de casos en los cuales existe algún riesgo de infección:

1. Los servicios de atención materna infantil deben de proveer información sobre la infección del VIH y la necesidad de realizar pruebas para descartar la presencia de la misma.
2. Formular programas para la detección de la infección por el VIH en mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas y evaluar las razones por la cual rehúsan las pruebas de detección.
3. Mujeres que son evaluadas por profesionales se recomienda es ese momento efectuar pruebas para la detección del VIH.
4. En los recién nacidos en los que no se conoce el estado materno referente a la presencia o ausencia de infección del virus, la unidad de salud debe de proveer la posibilidad de realizar la prueba para determinar si han o no han sido expuestos a riesgo. (1,3,17,)

DROGAS ANTIRRETROVIRALES

Para comprender en profundidad los mecanismos de resistencia del VIH a los antirretrovirales, es imprescindible definir cada tipo y acción de dichos medicamentos.

NRTI (Análogos Nucleósidos para la Transcriptasa Inversa):

interfieren en el proceso de la Transcriptasa inversa insertando dentro de la copia viral del ADN materiales de construcción falsos, haciendo que el proceso fracase y evitando así que el virus se apropie del núcleo de la célula para poder replicarse.

PI (Inhibidores de la Proteasa):

La fragmentación de las cadenas más largas de proteínas está producida por la enzima Proteasa. El PI, impide que dicha fragmentación tenga lugar. Consecuentemente, las proteínas que resultan son copias defectuosas que si bien pueden destruir la célula que infectó, ya no pueden infectar más células. Al producir nuevos virus defectuosos se logra que la infección no se propague dentro del organismo con la misma rapidez y teóricamente se podría llegar a una "cronificación" de la infección, ya que al haber menos virus, menos células CD4 se infectarían y la persona que vive con el VIH podría combatir mejor las infecciones y vivir más tiempo.

NNRTI (Análogos No Nucleósidos para la Transcriptasa Inversa):

Interfieren en la misma etapa de los NRTI, pero utilizando un proceso químico diferente. Tienen una estructura química heterogénea. Actúan de un modo no competitivo, a diferencia de los análogos de los Nucleósidos, sobre la Transcriptasa inversa. Causan una ruptura en el sitio catalizador de la enzima. In Vitro, actúan sinérgicamente con los NRTI y son activos frente a las cepas de VIH resistentes al AZT. (1, 12 17, 20,21)

FRACASO DEL TRATAMIENTO:

El fracaso del tratamiento se clasifica como virológico, inmunológico y fracaso clínico. (17,20)

a. Fracaso virológico:

El fracaso virológico se produce como una respuesta incompleta a la terapia o un rebote viral después de lograr la supresión virológica.

Aunque la causa más importante de falla virológica es la presencia de mutaciones asociadas a resistencia (generalmente ocasionadas por mala adherencia a la toma de los medicamentos o por la incapacidad de estos para inhibir la replicación viral), existen otros factores que pueden contribuir a la elevación de la CV, como son la falta de apego al

tratamiento, el no tomar los fármacos a las dosis o en los horarios prescritos o en determinadas condiciones específicas, la presencia de interacciones farmacológicas y las alteraciones en la absorción intestinal. Es importante insistir en que a su vez, cualquiera de los factores antes mencionados puede contribuir a generar resistencia viral. Otras situaciones como son la vacunación y en algunos casos las infecciones intercurrentes pueden contribuir a elevar transitoriamente la CV

a.1 Respuesta incompleta a la terapia viral:

La respuesta virológica incompleta a la terapia se define para todos los niños con una disminución de $<1,0 \log_{10}$ del número de copias de ARN del VIH desde la basal después de 8-12 semanas de tratamiento, el ARN del VIH > 400 copias / ml después de 6 meses de tratamiento, o Prueba de ARN del VIH mayor que el nivel de detección mediante la técnica más sensible después de 12 meses de tratamiento. Los niños con mayores niveles de ARN del VIH al inicio del tratamiento, especialmente los bebés, puede tomar más tiempo para alcanzar una carga viral indetectable.

a.2 Rebote viral:

Para los niños que ya han alcanzado la carga viral en plasma indetectable en respuesta a la terapia, un rebote viral se define como posteriores a la prueba control de la detección de ARN plasmático del VIH en los ensayos de PCR ultrasensible. En los que se reportan episodios poco frecuentes de viremia baja (<1.000 copias / mL) son comunes y generalmente no reflejan el fracaso virológico, mientras que la viremia repetida o persistente (sobre todo si > 1.000 copias / mL) más probable que se trate de rebote viral.

b. Fallo inmunológico:

Evaluación de la respuesta inmune en niños se ve complicado por los cambios normales relacionados con la edad en el recuento de células CD4. Por lo tanto, la disminución normal de CD4 en los valores con la edad hay que tener en cuenta al evaluar la disminución de los parámetros de CD4. Los valores absolutos de CD4 en niños se aproximan a las de los

adultos a los 5 años de edad. En consecuencia, los cambios en el recuento absoluto puede ser utilizado en niños ≥ 5 años de edad.

b.1 Respuesta inmunológica incompleta a la terapia:

Se define como un fracaso para mejorar los valores de CD4 en ≥ 5 puntos porcentuales en un niño menor de 5 años de edad con la supresión inmune grave (porcentaje de CD4 $<15\%$) o como un fracaso para mejorar los valores de CD4 por ≥ 50 células / mm³ encima del valor inicial en el primer año de tratamiento en una edad de 5 años de edad o más con la supresión inmune grave (CD4 <200 células/mm³).

b.2 Depresión Inmunológica:

Se define como una disminución sostenida de 5 puntos porcentuales en el porcentaje de CD4 por debajo de línea de base pre-tratamiento en cualquier edad o descender por debajo del de referencia pre-tratamiento en el recuento absoluto de linfocitos T CD4 + en los niños que son ≥ 5 años de edad. La disminución que representan un cambio a una categoría más avanzada de la inmunosupresión en comparación con la línea base (por ejemplo, desde porcentaje de CD4 de 28% a 23% o del recuento de CD4 de 250 células/mm³ y 150 células/mm³).

c. Fallo clínico:

La aparición de nuevas infecciones oportunistas y / o progresión de la enfermedad clínica en general representa la mayor urgencia y según el tipo de fracaso del tratamiento y debe conducir a una evaluación inmediata. Los hallazgos clínicos debe considerarse en el contexto de la respuesta inmunológica y virológica al tratamiento, en pacientes con virológica estable y los parámetros inmunológicos, el desarrollo de los síntomas clínicos pueden no representar el fracaso del tratamiento. Por ejemplo, el desarrollo de una nueva infección oportunista en un paciente que tenía la supresión inmune severa en el momento de la apertura reciente de la terapia puede no reflejar el fracaso de la supresión virológica, pero si la persistencia de la disfunción inmune a pesar de la respuesta virológica adecuada. Además, el síndrome de reconstitución inmune inflamatoria (IRIS) deben ser excluidos como una posible causa de los síntomas clínicos antes de que se concluye que la respuesta clínica al tratamiento es subóptimo.

Aunque los eventos clínicos que ocurren en los primeros meses tras el inicio antirretroviral no necesariamente debe interpretarse como el fracaso del tratamiento antirretroviral, la aparición de la progresión de la enfermedad clínica significativa, se debe tener en cuenta los siguientes hallazgos lo cual indica que el régimen de tratamiento actual está fallando:

- Deterioro progresivo del desarrollo neurológico: La presencia de dos o más de los siguientes hallazgos documentados: el deterioro en el crecimiento del cerebro, la disminución de la función cognitiva documentada por pruebas psicométricas, o disfunción motora clínica.
- El retraso del crecimiento: la disminución persistente de la velocidad de crecimiento de peso a pesar del apoyo nutricional adecuado y sin otra explicación.
- Una infección severa o recurrente o enfermedad: recurrencia o persistencia de las condiciones que definen el SIDA u otras infecciones graves.(17, 20, 21,22,23 24)

RESISTENCIA DEL HIV A DROGAS ANTIRRETROVIRALES :

La resistencia en sentido amplio se define como cualquier cambio que mejore la replicación del VIH en presencia de un inhibidor. Es importante tener en cuenta que el concepto de resistencia es relativo, porque si se parte de un inóculo lo suficientemente pequeño y se usa un fármaco en concentración suficiente, un virus resistente podría presentarse como sensible. En términos específicos, la resistencia del VIH al tratamiento antirretroviral consiste en un fenotipo alterado como resultado de un cambio en el genotipo viral que se puede detectar tanto in vitro como in vivo. (17,25)

Epidemiológicamente, se puede hablar de resistencias primarias y secundarias. Son resistencias primarias cuando se encuentran en virus de pacientes que no han sido tratados previamente, lo que implica que la infección se ha adquirido a partir de cepas de VIH resistentes. Por el contrario, se trata de resistencias secundarias, cuando aparecen en la población viral de un paciente como consecuencia de la presión selectiva ejercida por la exposición a fármacos antirretrovirales.

MECANISMOS DE RESISTENCIA:

El mecanismo por el cual el HIV se torna resistente a las drogas antirretrovirales varía con el tipo de droga, dado que cada fármaco actúa mediante un mecanismo de acción diferente.

En general, los cambios asociados a resistencia se localizan en las regiones codificantes para las enzimas blanco de la acción de la droga. Sin embargo, se han evidenciado también cambios co-evolutivos en los sustratos virales de las enzimas del HIV afectadas. (17, 18,)

A NRTIs:

Hasta el momento han sido caracterizados tres mecanismos de resistencia a las drogas de la familia de los NRTIs. El primer mecanismo es mediado por mutaciones en la RT que permiten discriminar entre el sustrato natural (desoxinucleótido trifosfato) y el NRTI, impidiendo la adición del inhibidor a la cadena de ADN en elongación. El segundo mecanismo es el reposicionamiento del complejo templador-cebador. El tercer mecanismo es mediado por mutaciones que aumentan la tasa de remoción del NRTI terminador de cadena por pirofosforólisis (mediado por pirofosfato o ATP); esta reacción es llevada a cabo por la RT y permite la continuación de la síntesis de ADN.

A NNRTIs:

La resistencia a los NNRTIs puede desarrollarse rápidamente cuando se suministran en forma de monoterapia, fundamentalmente por la selección de mutaciones alrededor del sitio de unión del sustrato en la enzima. Estos cambios están asociados con una menor afinidad de la droga por la RT.

A PIs:

La resistencia a PIs está mediada por cambios estructurales en el sitio de unión al sustrato que resultan en una reducción de la afinidad por el sustrato. También pueden ocurrir cambios fuera del sitio de unión al sustrato, e involucrarían distintos mecanismos, como la

alteración de la catálisis enzimática, efectos en la estabilidad del dímero, alteraciones en la cinética de unión del inhibidor o cambio de la estructura del sitio activo a través de perturbaciones estructurales a larga distancia. (17, 26, 27,28)

FENÓMENOS ASOCIADOS A LA RESISTENCIA

El fenómeno de la resistencia en el contexto de la infección por HIV es muy complejo, y se complica aún más por la existencia de factores tales como ser la resistencia cruzada, la reversión de la resistencia y la resistencia a múltiples drogas.

RESISTENCIA CRUZADA:

Ocurre cuando la resistencia a una droga causa resistencia a otro u otros fármacos dentro de la misma clase de drogas. En el marco de las opciones terapéuticas actuales, es de sumo interés considerar que cualquier tratamiento elegido debe proveer un beneficio clínico máximo en el presente y flexibilidad en el futuro, en caso de que el esquema inicial fallara. Este tipo de resistencia se puede encontrar en las tres principales familias de drogas. **Reversión de la resistencia:** tiene lugar cuando las mutaciones asociadas a resistencia a una droga, revierten el efecto de las mutaciones asociadas a resistencia a otra droga. Son numerosos los intentos de utilizar este fenómeno para la identificación de combinaciones de antirretrovirales más efectivos en el uso clínico.

RESISTENCIA A MÚLTIPLES AGENTES:

Es el fenómeno asociado a drogas que actúan mediante mecanismos distintos. Este es un problema que surge en el tratamiento del HIV dado el uso creciente de los esquemas terapéuticos combinados, así como el extensivo uso secuencial de los agentes. Se postula que la recombinación es uno de los factores más importantes relacionado al rápido desarrollo de variantes del VIH con alto grado de resistencia a múltiples drogas. (17, 25, 29, 30,

31,32,)

RESISTENCIA PRIMARIA Y SECUNDARIA

Se denomina *resistencia primaria* a aquella que se encuentra antes de utilizar el tratamiento ARV y se asocia en la mayor parte de los casos a la transmisión de cepas resistentes en el momento de la adquisición de la infección. Existen algunas mutaciones de resistencia que se pueden generar espontáneamente en un individuo infectado, pero que son de pobre relevancia clínica. Por otra parte, la *resistencia secundaria* es aquella generada como consecuencia del uso de ARV y que sucede gracias a la presión selectiva del medicamento sobre el virus.

RESISTENCIA PRIMARIA:

La resistencia primaria o transmitida es un fenómeno conocido hasta hace poco. Implica una falla en la adecuada prevención en pacientes seropositivos en tratamiento, a la que se le ha llamado *prevención secundaria*. Es claro que la indetectabilidad en plasma no necesariamente se relaciona con la indetectabilidad en secreciones genitales, favoreciendo la transmisión de cepas resistentes en individuos en tratamiento que tienen relaciones sexuales sin protección. Este fenómeno es muy variable a nivel mundial, con una prevalencia promedio de 15%, pero con variaciones importantes, en especial a no nucleósidos por su amplio uso y baja barrera genética. En los países en desarrollo el incremento es sostenido y en relación al tiempo de uso de ARV y al inadecuado apego multicausal. ^(11,33,34)

RESISTENCIA SECUNDARIA:

Se evidencia Posterior al uso de ARV y al ocurrir la falla se genera una resistencia paulatina y creciente frente a cada uno de los miembros de un esquema dado de ARV. Primero, será aquella de más baja barrera genética, como lamivudina o emtricitabina y efavirenz o nevirapina y, posteriormente, ocurrirá con el resto. Mientras que la resistencia a las primeras se puede generar en semanas o meses, la resistencia a los ARV de más alta barrera genética puede tardar más de seis meses. Como se dijo antes, algunos medicamentos se hacen resistentes con una sola mutación, pero algunos otros requieren de una combinación incluso de más de 10 mutaciones para que disminuya claramente su actividad. Es por ello

que ha sido necesario generar algoritmos de interpretación de acuerdo con la experiencia acumulada. (30, 33,35)

CONSIDERACIONES RESPECTO A LA FARMACORRESISTENCIA EN LOS NIÑOS

Los niños contraen un virus resistente o desarrollan resistencia debido a la exposición a los ARV durante la profilaxis o el tratamiento. En la adquisición perinatal el lactante puede contraer un virus resistente de la madre durante el embarazo, en el parto o en el postparto (mediante la lactancia materna). La transmisión de un virus resistente puede ocurrir:

- 1) de una madre que no ha recibido ARV previamente pero que se infectó por una cepa resistente a estos fármacos;
- 2) de una madre expuesta a los ARV antes de embarazarse; o
- 3) de una madre que haya estado expuesta a los ARV durante el embarazo por su propia salud o para la PTMI.

En los niños, al igual que en los adultos, la aparición de resistencia secundaria al uso del tratamiento se relaciona con el uso de regímenes supresivos subóptimos o con concentraciones subterapéuticas de los medicamentos debido a una escasa adherencia o a problemas farmacocinéticos y además constituye uno de los principales motivos del fracaso terapéutico. La resistencia viral en los niños se puede desarrollar como consecuencia del TARV, la profilaxis infantil con ARV (como parte de la PTMI), o probablemente debido a la exposición a concentraciones subterapéuticas de los ARV durante la lactancia materna (de mujeres que reciben TARV). (4, 17,38)

APEGO AL TRATAMIENTO

“Adherencia” o “apego”, se define como la capacidad de un individuo para cumplir con las indicaciones médicas. Esto también aplica para la eficacia en el cumplimiento de otras indicaciones médicas, como atender a sus citas de seguimiento, respetar las recomendaciones dietéticas o practicar ejercicio físico. Desafortunadamente en el caso del tratamiento antirretroviral se ha demostrado que una adherencia subóptima lo cual puede impactar de manera significativa la eficacia de la terapia, reduciendo la probabilidad de éxito

en la supresión viral sostenida y generación de mutaciones de resistencia. Por lo tanto, el apego adecuado mejora la calidad de vida e incrementa la sobrevida del paciente. La adherencia deficiente puede ser:

- Dificultades para iniciar el tratamiento, suspensión momentánea o abandono definitivo.
- Cumplimiento incompleto o insuficiente de las indicaciones, olvido de tomar los medicamentos, de dosis, de tiempo, de propósito (equivocación en el uso de uno u otro medicamento);
- Falta de cambios de hábitos y estilos de vida necesarios para el mejoramiento de la salud y,
- Automedicación. (4, 5)

PANORAMA GENERAL DE LAS DROGAS VIH RESISTENCIA y ENSAYOS DE RESISTENCIA

La Replicación del VIH es un proceso continuo en pacientes no tratados la mayoría, lo que la producción diaria de miles de millones de partículas virales. El objetivo de la terapia antirretroviral es suprimir la replicación del VIH lo más rápida y completa como sea posible, indicada por una reducción en plasma de ARN del VIH por debajo del límite de detección de las pruebas más sensibles disponibles (<50-70 copias / mL). Por desgracia, las mutaciones en el ARN del VIH rápidamente surgen durante la replicación viral porque la transcriptasa inversa del VIH es una enzima altamente propensa a errores. En consecuencia, la replicación continua en presencia de fármacos antirretrovirales con facilidad y de forma progresiva selecciona para las cepas del VIH con mutaciones que confieren resistencia a los medicamentos.

Los métodos de detección de drogas de resistencia varían dependiendo de la clase de agentes antirretrovirales. Ambos análisis de genotipo y fenotipo se utilizan para detectar la presencia del virus que es resistente a los inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH (RT) y la proteasa (PR). Correceptor viral (tropismo). (39,40)

ANÁLISIS GENOTÍPICO

Análisis de genotipo de la PR y los inhibidores de RT se basan en la amplificación por PCR y análisis de la RT un análisis de genotipo análisis de genotipo de la PR y los inhibidores de RT se basan en la amplificación por PCR y análisis de la RT y PR secuencias codificadoras de ARN del VIH presentes en extraer del plasma.

El análisis de genotipo pueden detectar mutaciones asociadas a resistencia en muestras de plasma que contiene aproximadamente 1.000 copias / mL o más de ARN del VIH, y los resultados están generalmente disponibles dentro de 1-2 semanas de la toma de muestras. Interpretación de los resultados de las pruebas requiere conocimientos de las mutaciones seleccionadas por diferentes medicamentos antirretrovirales y el potencial de resistencia cruzada con otros fármacos que confiere ciertas mutaciones.

Para algunos medicamentos, hay una barrera baja genética para el desarrollo de resistencia, y una mutación de un solo nucleótido es suficiente para conferir resistencia de alto nivel suficiente para eliminar cualquier utilidad clínica. Ejemplo de ello es la resistencia a la nevirapina como resultado de mutaciones en la transcriptasa reversa del VIH. Otras mutaciones conducen a la resistencia de drogas, pero al mismo tiempo poner en peligro la replicación del VIH. Clínicamente actividad útil del agente antirretroviral puede seguir siendo, como lo demuestra la evidencia de beneficio clínico continuo de lamivudina en pacientes con evidencia de la resistencia de alto nivel generada por la M184V ([mutación de la transcriptasa).

Otras mutaciones tienen poco efecto directo sobre la resistencia, sino que surgen durante la evolución del VIH a alto nivel de resistencia o mejorar la replicación del virus de mutaciones que confieren teniendo alto nivel de resistencia a un agente antirretroviral. (4, 8,30)

LOS ENSAYOS FENOTÍPICOS

Ensayos de resistencia fenotípica su objetivo es proporcionar una evaluación más directa del impacto de las mutaciones adquiridas por la mezcla de cepas de virus presentes en un individuo. La replicación de este virus recombinante en diferentes concentraciones de los

fármacos se controla por la expresión de un gen reportero y se compara con la replicación de una cepa de referencia del VIH. La concentración de fármaco que inhibe la replicación viral en un 50% (es decir, la concentración inhibitoria media, o IC50) se calcula, y la relación de la IC50 de prueba y los virus de referencia se reporta como el aumento de veces en la IC50 . Las pruebas fenotípicas están disponibles comercialmente con resultados disponibles en 2-3 semanas, pero son más costosos que los análisis de genotipo. Además, la interpretación de los resultados del ensayo fenotípico a veces es complicada por la escasez de información acerca de los resultados con niveles específicos de resistencia. (4,36)

TROPISMO (USO CORRECEPTOR VIRAL) ENSAYOS

El VIH entra en las células por un proceso de múltiples pasos que implica interacciones complejas secuenciales entre las moléculas de proteína del VIH y sobre el receptor CD4, ya sea con el correceptor CCR5 o correceptor CXCR4 lo que cuales culminaron en la fusión de las membranas viral y celular. Los virus en la mayoría de las personas no tratadas, incluso los bebés y niños infectados por transmisión de madre a hijo del VIH, son inicialmente CCR5 trópico. Sin embargo, un cambio en el tropismo del correceptor a menudo se produce con el tiempo, desde el uso de CCR5 o CXCR4 a cualquiera de los dos CCR5 y CXCR4 tropismo (doble o con tropismo mixto,). (4, 6, 36,40.)

:

III.OBJETIVOS

3.1 .Objetivo General.

- 3.1.1 Determinar La resistencia antirretroviral en niños en niños infectados por VIH en la clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt.

3.2. Objetivos Específicos

- 3.2.1. Correlacionar los mecanismos, el patrón de resistencia y prevalencia de cada grupo antirretroviral en pacientes en fallo virológico a través de Genotipo.
- 3.2.2 Identificar a través de genotipificación las mutaciones asociadas a resistencia para cada fármaco.
- 3.2.3 Caracterizar la población, grupo etareo, género, con mayor prevalencia de resistencia a terapia ARV.

IV. MATERIAL Y METODOS

METODOLOGIA

4.1. Tipo diseño de la investigación

Estudio Descriptivo Retroprospectivo, se identificaron los pacientes con diagnóstico de Infección por el VIH/SIDA con fallo virológico a quienes se les documento análisis genotípico, que llevan seguimiento en la Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt de Enero 2008 a Diciembre del 2011 con el objetivo de identificar a través de análisis de genotipificación a través del Sistema TruGene HIV- Genotyping (Bayer ®) las mutaciones asociadas a resistencia para cada fármaco el cual interpreta el genotipo VIH-1 mediante una secuencia de tipo salvaje como referencia. Indicando la posición y la mutación específica en los sitios de mutación reconocidos, y mutaciones inesperadas en los lugares de resistencia de los cambios guiados por el test de resistencia genotípica.

4.2. Unidad de Análisis y población:

Resultados obtenidos de análisis genotípico de pacientes pediátricos con terapia antirretroviral en fallo virológico en seguimiento en la clínica de infecciosas Del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.

4.2.1. Población y Muestra:

- **Población:**

La Población está formada por todos los pacientes Pediátricos Infeccionados con VIH que presenten fallo virológico con seguimiento en la clínica de Infecciosas del Departamento de pediatría Hospital Roosevelt Guatemala

- **Muestra o Universo:**

Para el estudio se tomará el Universo de pacientes pediátricos infectados por VIH de la clínica de Infecciosas con fallo virológico Del Hospital Roosevelt, tomando en cuenta que se realiza un aproximado de seis a siete análisis genotípica en pacientes caracterizados con

fallo virológico al año en promedio en pacientes bajo seguimiento, según datos proporcionados por la Clínica de Infecciosas Pediatría del Hospital Roosevelt, siendo un aproximado de 20- 30 pacientes tomados bajo estudio aproximadamente, los cuales representarían el cien por ciento de los pacientes que cumplan con la definición de población a estudiar durante el año 2008 a 2011, que cumplan con la definición de Población y con los criterios de inclusión .

4.3. Criterios de Inclusión y Exclusión

4.3.1. Criterios e Inclusión:

Niños bajo TARGA que tengan más de 6 meses de terapia y presenten una o más de las siguientes condiciones:

- Fallo virológico
- Fallo inmunológico
- Fallo clínico
- Documentación de Realización de análisis genotípica.

4.3.2. Criterios de Exclusión:

- Pacientes que presenten abandono de tratamiento durante el seguimiento

4.4. Definición y Operacionalización De Variables

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo de variable.	Escala de Medición	Unidad de Medida
Edad	Tiempo de una persona vivido desde su nacimiento hasta el momento actual.	Edad en años documentado en expediente clínico. Uno a diecisiete años.	Cuantitativa	Razón : Discreta	Años
Sexo	Condición orgánica de una persona.	Genero documentado en revisión de expediente clínicos.	Cualitativa Dicotómica.	Nominal	Masculino Femenino
Mutación Del Virus VIH.	Alteración o cambio en la información genética (genotipo) del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	Resultado tipo de mutaciones en análisis genotípico realizado en la clínica de infecciosas de pediatría del Hospital Roosevelt.	Cualitativa	Nominal	Codificación de las mutaciones por Genotipo
Resistencia Antirretroviral	Cambio definido que promueve la replicación del Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH) en presencia de un inhibidor,	Resultado análisis genotípico. 1.Resistencia Análogos Nucleosidos de la transcriptas inversa (NRTI)	Cualitativa.	Nominal	Afirmación de la resistencia o su negación Si /NO

	analizado a través de una constitución genética asociadas a resistencia a Fármacos de TARGA.	2. Resistencia Inhibidores de proteasa (PI) 3. Resistencia Análogos no nucleosidos para la transcriptasa inversa (NNRTI).			
Terapia antiretroviral	Tratamiento de la infección por el Retrovirus VIH * causante del SIDA.*	Tratamiento Médico administrado a pacientes que asisten a clínica de infecciosas de Pediatría Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH positivos con fallo clínico, fallo virológico e inmunológico: 1. Análogos Nucleosidos de la transcriptas inversa ;(NRTI) 2. Inhibidores de proteasa (PI). 3. Análogos no nucleosidos para la transcriptasa inversa (NNRTI).	Cualitativa	Nominal	1. Análogo Nucleosidos de la transcriptasa inversa ; (NRTI) 2. Inhibidores de proteasa (PI); 3. Resistencia Análogos no nucleosidos para la transcriptasa inversa (NNRTI).

*VIH Virus Inmunodeficiencia Humana; SIDA Síndrome Inmunodeficiencia Adquirida

4.5. Técnicas Y Procedimientos e Instrumentos a utilizar.

4.5.1. Técnicas y Procedimiento: Revisión de Expediente Clínico:

Se realizara una revisión documental de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos a estudio (obtenidas en el lugar donde se ejecuta la investigación) con la finalidad de recabar los resultados de resistencia antirretroviral, analizados por genotipificación realizados en pacientes que previamente hayan sido clasificados con fallo virológico.

4.5.2. Procedimiento:

El procedimiento para recabar la información se obtendrá de la siguiente manera:

- Se obtuvo la autorización del Jefe de Departamento de Infecciosas para realizar el estudio.
- Se realizó la revisión del expediente clínico.
- La recolección de datos se llevó a cabo durante las mañanas a horario de 8:00 a 12:00 horas durante días hábiles de la Clínica de Infecciosas Del Hospital Roosevelt.
- Se tabularon los datos utilizando la ficha de recolección de datos, que incluyo el registro médico del paciente, edad, sexo, terapia antirretroviral actual, tiempo de terapia antirretroviral y resistencia antirretroviral y resultado de mutaciones reportada según el análisis de genotipificación y carga viral en el momento de la muestra.

4.6. Plan De Procesamiento Y Análisis De Datos.

Se tabularon los resultados según la ficha de recolección de datos y se Realizó un análisis estadístico descriptivo o deductivo en la que se construyó una tabla de frecuencias, a través de programa de base de datos Excel y se presentara Resultados obtenidos en grafica de Histograma, para su posterior interpretación y análisis.

4.7. Recursos:

4.7.1. Humanos:

Médicos para establecer el diagnostico.

Investigador Residente de Especialidad de Pediatría.

Pacientes pediátricos infectados con VIH que presenten criterios bajo estudio.

4.7.2. Materiales Físicos:

Hoja de tabulación de registro de datos.

Material de oficina: hojas, lapiceros, Lápiz, folders, etc.

Computadora

Impresora.

4.7.3. Económicos:

Luz eléctrica 400.00 Quetzales

Tinta impresión 500.00. Quetzales

Hojas 100.00 Quetzales.

Fotocopias 250 .00 Quetzales.

Análisis genotípico Recurso a cargo de Hospital Roosevelt De Guatemala.

4.8. Aspectos Éticos de La investigación:

La presente investigación es considerada Categoría I (sin riesgo) donde se utilizara la revisión de Expedientes clínicos, no afectando la integridad de la persona, considerando la importancia de mantener los principios éticos de la investigación la cual se fundamenta en actitudes éticas correctas. La conducta que se practica en la investigación tiene como referente el postulado de confidencialidad en el que no se revelaran datos personales que identifican al paciente.

Se respetara el derecho del niño a la confidencialidad e intimidad respecto a su condición de seropositividad, no se sometió conductas perjudiciales, el estudio pretende por el contrario, aportar datos de beneficio para el manejo adecuado de los niños infectados por VIH.

4.9. Alcances y Limites de la investigación:

4.9.1. Alcances:

El conocimiento de resistencia antirretrovirales en pacientes pediátricos infectados por VIH de suma importancia ya que generalmente los estudios recopilados se basan en estudios realizados a la población adulta, por lo que se a través del presente estudio se identificara través de Genotipificación mutaciones asociadas a resistencia para cada fármaco de terapia de resistencia antirretroviral. Lo cual servirá de base para seguimiento de pacientes pediátricos en estudio.

4.9.2. Límites:

La limitación de este estudio es la exclusión de pacientes infectados por VIH que no se definen en el contexto de fallo virológico, definido como fallo clínico e inmunológico asociado.

V. RESULTADOS

Se describe los principales resultados obtenidos del Estudio Descriptivo Retrospectivo En Niños En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt, Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011, en el presente se identificaron los pacientes con diagnóstico de Infección por el VIH/SIDA que cursaban con fallo virológico a quienes se les documento análisis genotípico. Se identificó a través del Sistema TruGene HIV- Genotyping (Bayer ®) las mutaciones asociadas a resistencia para cada fármaco se clasificaron en base a su principio activo

La población la constituyo todos los pacientes Pediátricos Infeccionados con VIH catalogados con fallo virológico en seguimiento durante el tiempo estimado para el estudio, obteniéndose una población de 41 pacientes (n=41) , y 45 muestras de genotipos adjudicándose que se encontraron 4 muestras pertenecientes a dos pacientes realizado cada una en diferente año del periodo a estudio.

El primer cuadro corresponde a la prevalencia de Resistencia de cada grupo Antirretroviral, en la población de estudio: En 44 de las de las 45 muestras analizadas de niño/as, se obtuvo resistencia hacia uno o más de los tres grupos de antirretrovirales, representando el 97%, Todos ellos con fracaso virológico de causa multifactorial, Lo cual explica este alto porcentaje.

Se presentó una mayor prevalencia de Resistencia En Nucleosidos de Transcriptasa Inversa con un 55 %, para los Inhibidores No Nucleosidos de transcriptasa Inversa 36% y para los Inhibidores de Proteasa 9 % del total de genotipos con resistencia; Reportándose uno de los análisis genotípico estudiado sin ninguna evidencia de resistencia en algún grupo de los fármacos antirretrovirales.

Cuadro N.1

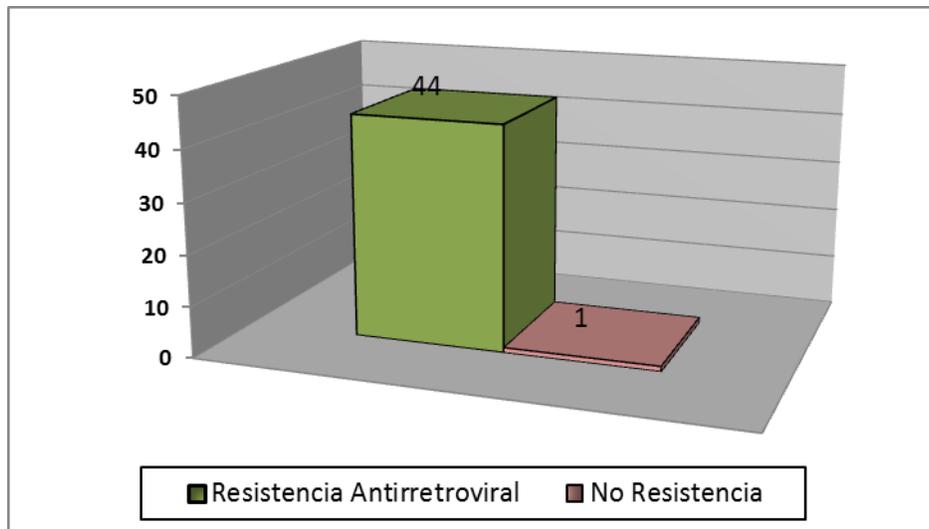
Prevalencia Resistencia en Cada Grupo Antirretroviral En Análisis de Genotipificación En Niños En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt, Periodo de Enero de 2008 a Diciembre 2011

Grupo Antirretroviral			Porcentaje Resistencia (%)
	Resistencia	No resistencia	
NRTI	24	1	55%
PI	4		9 %
NNRTI	16		36.%
Total resistencias	44	1	
Total genotipos	45		100

Fuente: Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011.*

Grafica N.1

Prevalencia Resistencia Análisis de Genotipificación En Niños En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt, Periodo de Enero de 2008 a Diciembre 2011



Fuente: Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011.*

En el Cuadro N. 2 se presentan los resultados de niveles de Resistencia obtenidos por tipo de medicamento. Los niveles de resistencia se clasifican en los análisis de genotipificación como Sensible o no evidencia de Resistencia, Resistente, y Posible resistencia, se encontró 61 % de resistencia y susceptibilidad de resistencia en los NRTI, EL 45% a los NNRTI y 14% para los IP.

Cuadro N.2

Niveles de resistencia y sensibilidad, según Grupo Antirretroviral En Análisis de Genotipificación En Niños en La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt, Periodo de Tiempo de Enero de 2008 a Diciembre 2011

Grupo de Fármacos Antirretrovirales						
Niveles de Resistencia	IP	%	NRTI		NNRTI	
Sensible (No Evidencia de resistencia)	40	90%	17	38%	24	55%
Resistente	4	10%	24	61%	16	45%
Posible Resistencia			3		4	
Total genotipos con reporte de resistencia	44					

Fuente :Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Informe de Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011.*

Los Cuadros No. 3 a No. 5 se representan la identificación de cada uno de los Fármacos afectados en los análisis de Genotipificación en los que se evidencio resistencia en cada grupo de antirretrovirales (IP, NRTI, NNRTI), el mayor Grupo de resistencia son Inhibidores Nucleosidos de Transcriptasa Inversa en los cuales prevaleció la Resistencia en Emtricitabine y lamivudina siendo afectada en 24 de las 45 muestras de genotipos analizados de las mutaciones encontradas en este grupo antirretroviral. Y en el cuadro No. 6 se detalla las mutaciones encontradas en cada uno de los grupos de fármacos antirretrovirales se resalta las que presentan relevancia clínica.

Cuadro N.3

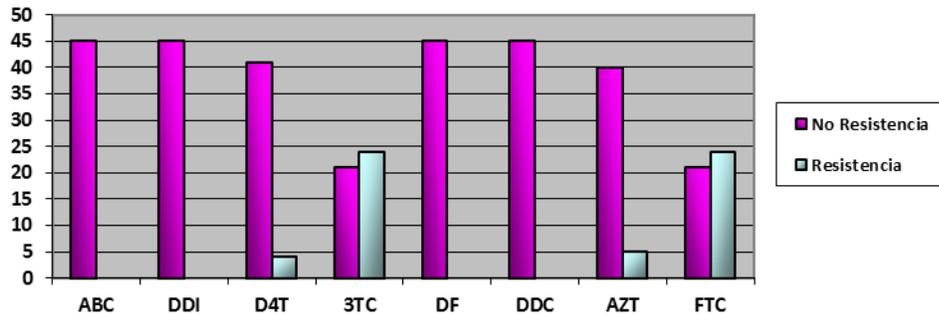
Resistencia a los inhibidores de Transcriptasa Inversa *En Análisis de Genotipificación En Niños En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt, Durante el Periodo de Enero de 2008 a Diciembre 2011*

FARMACOS NRTI								
	ABC	DDI	D4T	3TC	DF	DDC	AZT	FTC
No Resistencia	45	45	41	21	45	45	40	21
Resistencia	0	0	4	24	0	0	5	24
TOTAL GENOTIPOS	45							

Fuente: Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Informe de Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011.*

Grafica N. 2

Resistencia a los inhibidores de Transcriptasa Inversa *En Análisis de Genotipificación En Niños En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt, Durante el Periodo de Tiempo de Enero de 2008 a Diciembre 2011*



Fuente: Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Informe de Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011.*

Cuadro N.4

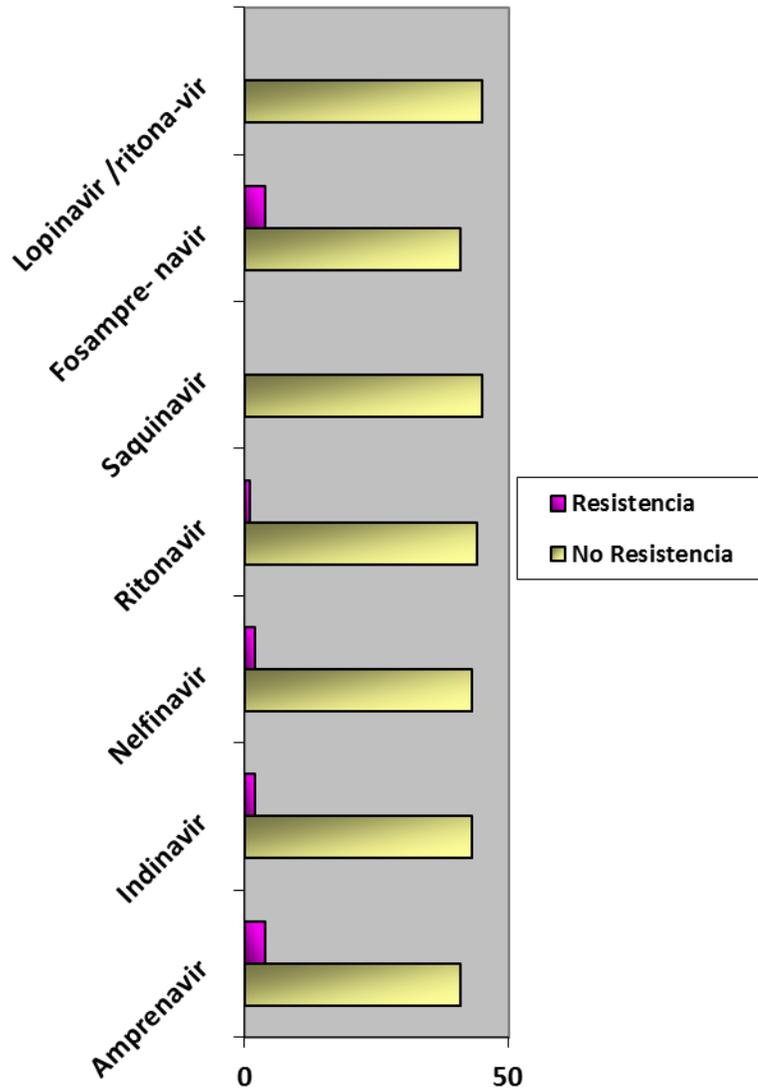
Resistencia a los inhibidores de Proteasa *En Análisis de Genotipificación En Niños*
En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt,
Durante el Periodo de Tiempo de Enero de 2008 a Diciembre 2011

INHIBIDORES DE PROTEASA							
	Amprenavir	Indinavir	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Fosamprenavir	Lopinavir /ritonavir
No Resistencia	41	43	43	44	45	41	45
Resistencia	4	2	2	1	0	4	0
Total Genotipos	45						

Fuente :Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Informe de Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011.*

Grafica N.3

Resistencia a los inhibidores de Proteasa
En Análisis de Genotipificación En Niños En La Clínica De Infecciosas
Del Hospital Roosevelt,
Durante el Periodo de Tiempo comprendido
Entre Enero de 2008 a Diciembre 2011



Fuente: Datos obtenidos expedientes clínicos de Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Informe de Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011.

Cuadro N. 5

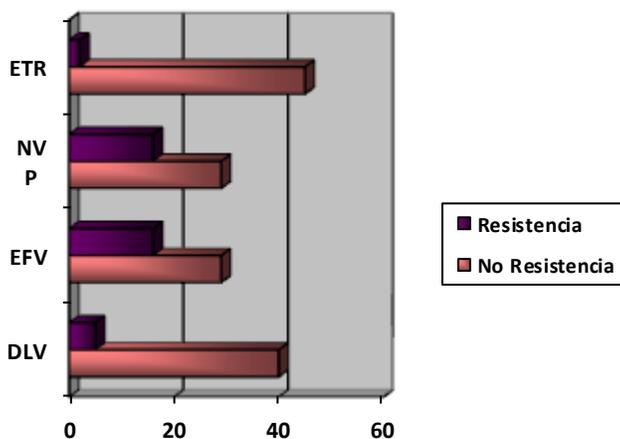
Resistencia a los inhibidores No Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa *En Análisis de Genotipificación En Niños En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt, Durante el Periodo de Enero de 2008 a Diciembre 2011*

FARMACOS NNRTI				
	DLV	EFV	NVP	ETR
No Resistencia	40	29	29	43
Resistencia	5	16	16	2
TOTAL GENOTIPOS	45			

Fuente: Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Informe de Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011*

Grafica N.4

Resistencia a los inhibidores No Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa *En Análisis de Genotipificación En Niños En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt, Durante el Periodo de Enero de 2008 a Diciembre 2011*



Fuente :Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Informe de Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011*.

Cuadro N.6
Mutaciones Por Grupo De Antiretrovirales En análisis de Genotipos

GRUPO ANTIRETROVIRAL	MUTACION	FRECUENCIA
NNRTI	K101P	2
	K103N	14
	V90I	3
	A98G	1
	V108I	1
	V179 E	3
	Y181C	3
	Y188L	1
PI	L33F	3
	I13V	1
	L101I	3
	K55R	1
	L63P	3
	V77I	3
	L10I	2
	L90M	1
	M46I	1
	NRTI	M184V
K219E		2
D67N		1
V118I		4
M41L		4
T215Y		2
T215F		1
K70R		1
TOTAL	25	87

Fuente: Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Informe de Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011.*

En los siguientes cuadros se detalla prevalencia de edad y sexo en los análisis de Genotipo analizados, así como una referencia de valor de carga viral asociada en el momento de la toma de análisis de Genotipificación y tiempo de terapia antiretroviral de los pacientes tomados bajo estudio.

Cuadro N.7

Resistencia De Antiretrovirales Por Edad En Análisis De Genotipificación En Niños En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt Durante el Periodo de Enero de 2008 a Diciembre 2011

EDADES	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
0 -1	1	2.4%
2 -4	12	29.2 %
5 – 8	22	53.6%
9 -12	5	12.0 %
Mayor 12	1	2.4%
TOTAL	41	100 %

Fuente: Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Informe de Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido de Enero de 2008 a Diciembre 2011*

Cuadro N. 8

Resistencia De Antiretrovirales Por Genero En Análisis De Genotipificación En Niños En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt Durante el Periodo de Tiempo entre Enero de 2008 a Diciembre 2011

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
MASCULINO	19	46. %
FEMENINO	22	54.%
TOTAL	41	100 %

Fuente: Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Informe de Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011*

Cuadro N. 9

Numero De Carga Viral Durante La Toma De Genotipo *En Niños En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt Durante el Periodo de Tiempo entre Enero de 2008 a Diciembre 2011*

NUMERO DE CARGA VIRAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
< 50, 0000	9	22%
50,0000-100,000	13	32%
100,000-200,000	8	19%
> 200,0000	11	27%
TOTAL PACIENTES	41	100

Fuente: Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Informe de Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011*

Cuadro N. 10

Tiempo de terapia Antirretroviral *En Niños En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt Durante el Periodo de Tiempo entre Enero de 2008 a Diciembre 2011*

Tiempo de terapia	Frecuencia	Porcentaje
6m. a 11m.	1	2.5 %
1 a- 1 ano 11meses	1	2.5 %
2- 4 años	23	56 %
mayor a 4 años	16	39 %
TOTAL	41	100

Fuente: Datos obtenidos expedientes clínicos de *Clínica De Infecciosas de Pediatría Del Hospital Roosevelt, Informe de Genotipos Realizados Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011*

VI. DISCUSION Y ANALISIS

El presente estudio se constituye como un reporte sobre la resistencia de los antirretrovirales en niños infectados por el virus de inmunodeficiencia (VIH), Hay varios factores involucrados en el éxito de la TARV en pacientes con infección por VIH. Uno de los principales inconvenientes asociados a falla virológica, además de las toxicidades, es la resistencia a los fármacos anti-retrovirales (ARVs).

La resistencia es un problema no sólo en pacientes con falla virológica, sino también en pacientes naïve (vírgenes a tratamiento) debido a transmisión de virus resistentes. Llama la atención que en nuestra serie de pacientes observamos 2 niños (4%) de la población de 41 niños que tenían mutaciones de resistencia a fármacos antirretrovirales sin haber estado expuestos a dichas drogas ellos de forma directa, más si la madre, Lo cual indica el paso de cepas mutantes de la madre al hijo por mala adherencia materna. El restante correspondía a mutaciones secundarias.

El presente estudio representa el primer Reporte Estadístico sobre Resistencia en Antirretrovirales en la población Pediátrica, ya que la información existente hasta el momento se ha basado en estudios realizados en Adultos, la patología del virus en niños es diferente. En el estudio El 100% de ellos adquirió el virus por transmisión vertical, no se reportó pacientes con otro tipo de trasmisión, considerándose como criterio los pacientes con Fallo virológico detectados con Análisis de genotipaje.

La población estudiada oscilaba entre un rango de edades de los cuales se les determinó el genotipaje fue de 1 a 12 años, el 53.6. % se encontraban entre los 5 años a los 8 años de edad, para una media de siete años. Considerando que los pacientes comprendidos en ese rango de edad presentaban mayor tiempo de terapia antirretroviral, estando un 56 % en un periodo de dos a cuatro años de terapia antirretroviral, lo cual probablemente se puede adjudicar secundario a factores como la falta de adherencia y apego al tratamiento intolerancia a medicamentos. En el momento de la toma de muestra, se estableció que 100 % de los pacientes se encontraba en fallo virológico; a los pacientes bajo estudio se les efectuó carga viral que presentaron un mínimo de cinco mil quinientos cincuenta y tres copias del virus y con un mayor porcentaje (32%) el rango constituido entre las 50,000 y 100,000 copias , seguido de esta se presenta con poco rango de diferencia mayor de 200, 000 copias de virus VIH (27%), los cuales correlacionan con el momento de toma de

muestra de genotipificación; lo cual establece la susceptibilidad a la presencia de resistencia a fármacos antirretrovirales, en la población estudiada. Uno de los niños bajo estudio reporto en resultado de genotipo no presentar mutación asociada a algún fármaco antirretroviral lo cual se justifica por motivo que este paciente presentaba menos de 1 año de tratamiento antirretroviral , por lo que no se encontró mutaciones existentes en el reporte por el tiempo corto de exposición a los fármacos .

Se reporta que del total de la población estudiada por resistencia a los antirretrovirales el 54% % fue de sexo femenino, correspondiéndole al sexo masculino un 46% de resistencia en reportes de genotipificación.

De los datos obtenidos a través de los expedientes clínicos de la unidad de infecciosas del departamento de pediatría del Hospital Roosevelt, se estima que los pacientes bajo TARGA (Terapia Antirretroviral de Gran Actividad) desarrollan mutaciones de resistencia a las drogas administradas (resistencia secundaria) en el contexto de fallo virológico, lo cual puede estar condicionada a la mala adherencia a la terapia antirretroviral o mala tolerancia a los medicamentos. Y en un menor porcentaje evidenciado por la resistencia primaria evaluándose en dos pacientes del estudio tomándose la trasmisión vertical de virus resistentes como causa de la misma. (4%)

La variación genética en los virus ARN no solo puede ocurrir por mutaciones puntuales (transiciones y transversiones) sino también por adiciones y deleciones, por recombinación homóloga y no homóloga y por reordenamiento de segmentos genómicos. De esa cuenta se evidencia que la lamivudina (3TC) Y la Emtricitabine, (FTC), perteneciendo al grupo de fármacos nucleosidos de la transcriptasa inversa, presenta la mayor susceptibilidad a la resistencia sin embargo se reportan mutaciones asociadas a Timidina como lo son la M41L, T215 Y/F afectando a fármacos como AZT y D4T presentándose en número de 5 y 4 muestras respectivamente, correspondiéndole en porcentaje global de resistencia al grupo antiretroviral NRTI un 53 %, aduciendo la mayor prevalencia de resistencia por representar este un fármaco de primera línea en la terapia Antiretroviral, (Pobre barrera genética), Siendo una mínima resistencia adjudicada a los Inhibidores de Proteasa ya que estos tienen la cualidad de presentar una mejor barrera genética y la necesidad de presencia de varias

mutaciones para conferir resistencia motivo por el cual necesitan mayor tiempo para estar en fallo.

De las Mutaciones encontradas del total de genotipos analizados para Cada Grupo de Antirretroviral, el grupo de mayor presencia de mutaciones lo representa el grupo de antirretrovirales NRTI presentándose la mutación M184V con una frecuencia de resistencia en 24 genotipos analizados, el segundo en frecuencia lo representa el grupo antirretroviral NNRTI en el cual se plantea la mutación de K 103 con una frecuencia de 14 y el grupo de IP el cual se asocia en un menor porcentaje por su cualidad de alta barrera genética a mutaciones siendo la de mayor relevancia clínica en el estudio la mutación L33F, sin embargo cabe mencionar que se presentan en este grupo antirretroviral mutaciones mayores o primarias las cuales son las que se presentan precozmente como lo son la L90M Y M461.

6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1. En cuanto a la resistencia de los antirretrovirales por edad el 53.6. % de las personas pertenecen a la edad comprendida entre los 5 a 8 años de edad, seguido por el 26.7 % dentro de la edad comprendida entre los 2 a 4 años de edad y el 12% se encuentra entre las edades de 9 a 12 años concluyendo entre más tiempo de exposición a fármacos antirretrovirales hay mayor predisposición de presentar resistencia a los fármacos y por consecuencia presencia de mutaciones.
- 6.1.2. El 97% de los pacientes bajo estudio presentaron resistencia antirretroviral hacia uno a mas grupo antiretroviral, se presentó una mayor prevalencia de Resistencia En Nucleosidos de Transcriptasa Inversa con un 55 %, se concluye que por ser este un grupo de fármacos de primera línea y tener pobre barrera genética son altamente susceptibles a Resistencia antirretroviral, correspondiéndole a los Inhibidores No Nucleosidos de transcriptasa Inversa un 36% y para los Inhibidores de Proteasa 9 % adjudicándose que son los que poseen mejor barrera genética y necesitan más de una mutación para estar afectados.
- 6.1.3. La mutación que se presentó con mayor frecuencia en el grupo antirretroviral NRTI fue la mutación M184V, seguida del grupo NNRTI en el cual la mutación con mayor frecuencia lo presenta la mutación K103 y la resistencia al grupo antirretroviral IP se ve representada por el acumulo de varias mutaciones, primarias y secundarias siendo la de importancia clínica L33F.
- 6.1.4. Los fármacos mayormente afectados por grupo antiretroviral fueron para los NRTI destaca un alto grado de resistencia para 3TC y FTC, la M184V fue la más comúnmente encontrada, Esta mutación confiere altos niveles de resistencia a lamivudina (3TC) y para Emtricitabine (FTC) para NNRTI se presentan con mayor frecuencia los fármacos EFV y NVP siendo la mutacion K103 la que confiere la resistencia y para IP Amprenavir y Fosamprenavir.
- 6.1.5. La prevalencia de resistencia a los antirretrovirales en cuanto al género no se evidencio una mayoría absoluta, ya que los indicadores correspondían con que el

sexo masculino presentaba un 46% y el sexo femenino un 54%, no se encontró relevancia clínica

- 6.1.6. La información que se recaba a través de Análisis de genotipificación proporciona una herramienta crucial en la clínica a la hora de instaurar el tratamiento más apropiado (porque se notificaron 2 pacientes con resistencia primaria) y de probabilidad de cambiar terapia en casos de fallo virológico (resistencia secundaria)

6.2. RECOMENDACIONES

- 6.2.1. Fortalecer los servicios de prevención primaria, capacitación a personal de salud acerca de conocimiento del VIH para garantizar que las mujeres en edad reproductiva y sus parejas eviten la infección, tomar medidas (como ofrecer anticonceptivos y asesoramiento) para cubrir las necesidades de planificación familiar no atendidas de las mujeres que viven con el VIH.
- 6.2.2. Facilitar pruebas del VIH, asesoramiento y medicamentos antirretrovíricos, en áreas Departamentales, para garantizar servicios adecuados y oportunos de atención, tratamiento y apoyo.
- 6.2.3. En todas Unidades de Atención debería estar disponible estudio de genotipos para la Realización de cambios tempranos de esquemas de Antirretrovirales y evitar que se agoten las opciones Terapéuticas De Tratamiento Antirretroviral.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ONUSIDA . "informe de 2008 sobre la epidemia mundial de SIDA" . http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp . Retrieved March 1, 2010
2. VIH/SIDA y salud pública. Manual para personal de salud , en los talleres de Producción Groppe, Hospital 2295 B, Col. Ladrón de Guevara, C.P. 44650, Guadalajara, Jalisco abril de 2010
3. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH Secretaría de Salud Consejo Nacional para la Prevención y Control del Sida CONASIDA 4ª ed.- ISBN México 2009.
4. CEVIHP. Fortuny C. Manual Práctico de la Infección VIH pediátrica. 2ª ed. De. Prous. Barcelona 2000.
5. El Informe Nacional sobre los progresos realizados en la lucha contra el VIH y SIDA para el año 2012 ONUSIDA Guatemala Marzo 2012.
6. Renjifo B, Mwakgile D, Msamanga G, et al. Common genetic arrangements among human immunodeficiency virus type 1 subtype A and D recombinant genomes vertically transmitted in Tanzania. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18(13): 947-56.
7. Smith PD, Li L, Meng G. Mucosal events in the pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1999; 179(Suppl 3): S436-S40
8. Kijak G, Pampuro S, Avila M, Zala C, Cahn P, Wainberg M. Resistance profiles to antiretroviral drugs in HIV-1 drug-naive patients in Argentina. *Antiviral Ther* 2001; 6: 71-7.
9. Guatemala , Ministerio de Salud Publica y Asistencia Social Centro Nacional de epidemiologia Programa Nacional de prevención y Control de ITS, VIH y SIDA informe de notificación de casos de SIDA Enero 1984- Marzo 2007 Guatemala MSPAS
10. Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente Organización Panamericana de la Salud “Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en niños en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal. Recomendaciones para un enfoque de salud pública.” Washington, D.C.: OPS 2008
11. Barrueco, N Castillo, I, Ais , Martinez C, Sanjurjo M. Programa de atención Farmaceutica a pacientes pediatricos en tratamiento antiretroviral Servicio de

Farmacia . Hospital General Universitario Gregorio Marañón 8 Madrid 9 2005, 367-374

12. CDC. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal H I V-1 transmission in the United States. MMWR 1998;47(no. RR-2).
13. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. Clin Infect Dis. 2007;45(7):918-924.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Reduction in perinatal transmission of HIV infection - United States, 1985-2005. MMWR. 2006;55(21):592-597
15. Centers for Disease Control and Prevention. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral and revised recommendations for HIV screening of pregnant women. MMWR. 2001;50(RR-19):1-110.
16. Persaud D, Palumbo P, Ziemniak C, et al. Early archiving and predominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected infants born in the United States. J Infect Dis. 2007;195(10):1402-1410.
17. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009; pp.139<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf> .
18. Fortuny C. Infección VIH en el niño. En Gatell JM^a; Clotet B; PodzamczarD; Miro JM yMallolas J. Guía práctica del tratamiento antirretroviral del SIDA. 6^a ed..-. Masson. Barcelona 2000.
19. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. AIDS. 1995;9(9):F7-11.
20. Moore DM, Hogg RS, Chan K, et al. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. AIDS. 2006;20(3):371-377.
21. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. Clin Infect Dis. 2007;44(3):441-446.

22. Kuritzkes DR, Lalama CM, Ribaud HJ, et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis.* 2008;197(6):867-870.
23. Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med.* 2002;347(6):385-394.
24. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS.* 2000;14(18):2857-2867.
25. Brindeiro R, Díaz R, Sabino E, Morgado M, Pires I, Brigido Dantas M Et Al. Brazilian Network For Hiv Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS* 2003; 17: 1063-9.
26. Dumans A, Soares M, Pieniazek D, Kalish M, De Vroey V, Hertogs K Et Al. Prevalence of Protease and Reverse Transcriptase Drug Resistance Mutations over Time in Drug-Naive Human Immunodeficiency Virus Type 1-Positive Individuals in Rio de Janeiro, Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3075-79.
27. Gona P, van Dyke R, Williams PL, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA.* 2006;296(3):292-300.
28. Luzuriaga K. Management of vertical HIV-1 infection: the role of early therapy. 2ª Jornadade tratamiento Antirretroviral en Pediatría. Fundación Lucía. Noviembre de 2006 Barcelona.
29. Hirsch M, Conway B, D'aquila R, Johnson V, Brunvezinetf, Clotet B Et Al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection. Recommendations of an International AIDS Society USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 2417-26.
30. Weinstein M, Goldie S, Losina E, Cohen C, Baxter J, Zhang H Et Al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: Clinical impact and costeffectiveness. *Ann Intern Med* 2001; 134: 440-50.
31. Little S. Transmission and prevalence of HIV resistance among treatment-naïve subjects. *Antiviral Ther* 2000; 5: 33-40.
32. Little S, Holte S, Routy J, Daar E, Markowitz M, Collier A Et Al. Antiretroviral-Drug Resistance among patients recently infected with HIV. *NEngl J Med* 2002; 347: 385-94.
33. Persaud D, Palumbo P, Ziemiak C, et al. Early archiving and predominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected infants born in the United States. *J Infect Dis.* 2007;195(10):1402-1410.

34. . Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med.* 2007;356(2):135-147.
35. Green H, Gibb DM, Compagnucci A, et al. A randomized controlled trial of genotypic HIV drug resistance testing in HIV-1-infected children: the PERA (PENTA 8) trial. *Antivir Ther.* 2006;11(7):857-867.
36. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, et al. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS.* 1999;13(18):F123-127.
37. Verhofstede C, Wanzele FV, Van Der Gucht B, et al. Interruption of reverse transcriptase inhibitors or a switch from reverse transcriptase to protease inhibitors resulted in a fast reappearance of virus strains with a reverse transcriptase inhibitor-sensitive genotype. *AIDS.* 1999;13(18):2541-2546.
38. Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. *J Infect Dis.* 2006;194(9):1309-1318.
39. Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, et al. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis.* 2006;194(7):926-930.
40. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis.* 2005;41(2):236-242.
41. Stevenson M. HIV-pathogenesis. *Nature Medicine* 2003; 9: 853-60.

VIII. ANEXOS

Boleta de Recolección de Datos

Edad: 0-1 año _____

2-4 años _____

5-8 años _____

Sexo: M _____ F _____

8-12 años _____

>12 años _____

Resistencia Antirretroviral

1. Resistencia Análogos Nucleosidos de la transcriptas inversa (NRTI) _____

2. Resistencia Inhibidores de proteasa (PI) _____

3. Resistencia Análogos no nucleosidos para la transcriptasa inversa (NNRTI). _____

Suceptibilidad

	Ip	NRTI	NNRTI
Resistente			
No evidencia Resistencia			
Posible Resistencia			

Mutaciones Presentes

Grupo Antirretroviral Afectado

Terapia Antirretroviral Actual. _____

Tiempo de Terapia Antirretroviral 6 meses -11 meses _____

1 año – 1 año 11 meses _____

2 años – 4 años _____

Carga Viral _____

Mayor 4 años _____

Genotipificación Método VIH-1 TRUGENE (Bayer)

Principio resistencia a los antirretrovirales es un factor importante que determina el resultado del tratamiento en pacientes infectados por el VIH. El genotipo VIH de un paciente infectado refleja la presencia o ausencia de mutaciones en el ARN viral asociadas a resistencia a los antirretrovirales.

Una de las principales causas del fracaso del tratamiento antirretroviral (TAR) es la aparición de resistencias a fármacos. Varios estudios han demostrado que los test de resistencia genotípica mejoran la respuesta virológica en pacientes cuyo TAR ha de ser modificado tras el fracaso. La evidencia obtenida de estos estudios apoya la recomendación actual del uso del test de resistencia para todos los pacientes que no responden al tratamiento.

TRUGENE VIH de Bayer ® ™ sistema de Genotipificación es una técnica semi-automatizado utilizado para la secuenciación del ADN y el genotipado del VIH. El ARN extraído a partir de plasma se transcribe a ADNc y amplificación en una reacción de un solo tubo de RT-PCR. El producto de amplificación de ADN es secuenciado con una técnica modificada de Sanger, usando colorantes fluorescentes marcados con láser y detección automática. Antes de la extracción de ARN, se procederá a la concentración de las muestras de plasma de acuerdo siguiente protocolo: las muestras de pacientes serán enviadas a Asociación Salud Integral Laboratorios ASI, la cual colabora con la realización de Genotipos del Hospital Roosevelt estos están son sometidas a tres ciclos de ultra centrifugación para reconocimiento de mutaciones de los TAR (terapia antirretroviral). El Módulo interpreta el VIH-1 genotipo mediante una secuencia de tipo salvaje como referencia. La interpretación de Informática de la secuencia de prueba se obtiene un informe de genotipo de VIH, indicando la posición y la mutación específica en los sitios de mutación reconocidos, así como las mutaciones sinónimas, polimorfismos y mutaciones inesperadas en los lugares de resistencia

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "RESISTENCIA A ANTIRRETROVIRALES EN NIÑOS INFECTADOS POR VIH/SIDA. Estudio Descriptivo Retrospectivo En Niños En La Clínica De Infecciosas Del Hospital Roosevelt, Durante el periodo de Tiempo comprendido entre Enero de 2008 a Diciembre 2011 para propósitos de consulta académica sin embargo quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.