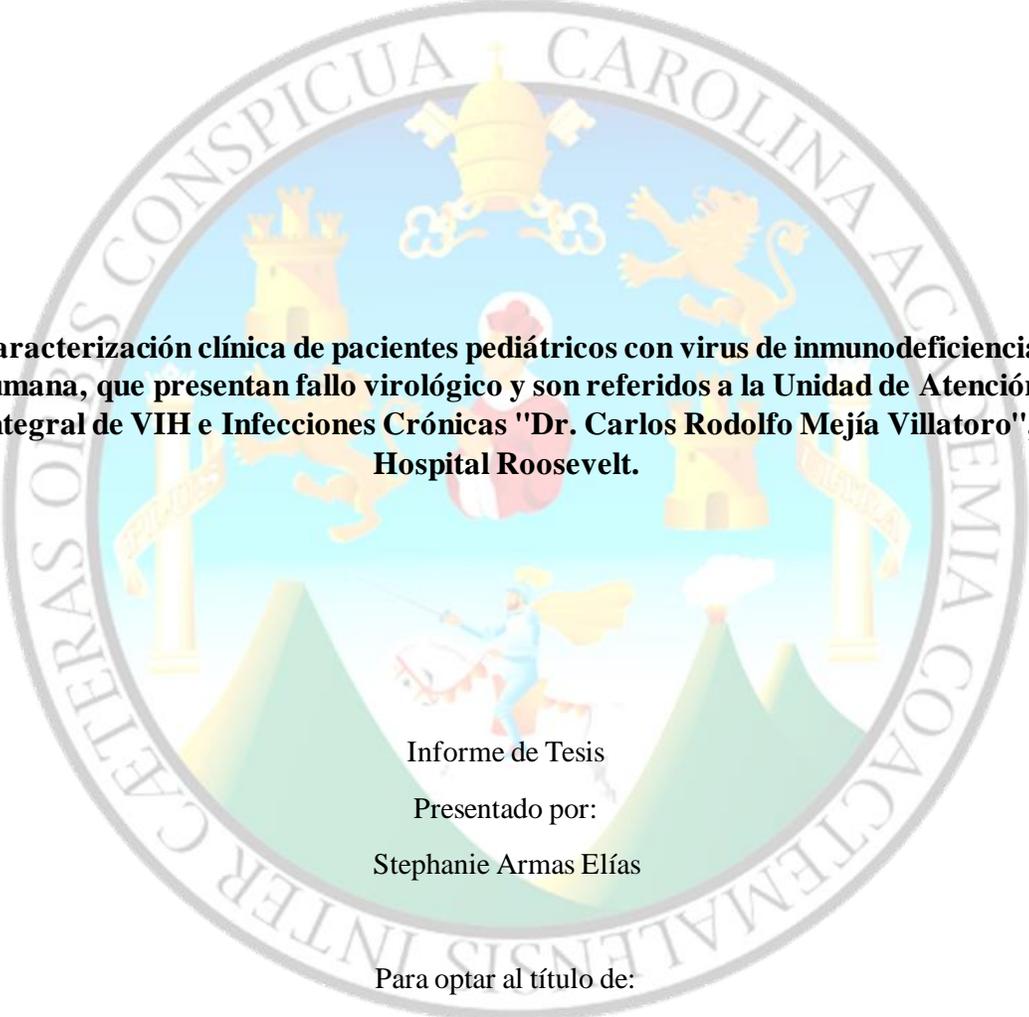


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a saint, likely St. Charles, seated on a throne. Above the figure is a golden crown. To the left is a golden castle and to the right is a golden lion. Below the figure are two golden columns. The background is a landscape with green hills and a blue sky. The Latin motto "CETERAS OIBUS CONSPICUA CAROLINA ACCADEMIA COACTEMALENSIS INTER" is inscribed around the perimeter of the seal.

Caracterización clínica de pacientes pediátricos con virus de inmunodeficiencia humana, que presentan fallo virológico y son referidos a la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", Hospital Roosevelt.

Informe de Tesis

Presentado por:

Stephanie Armas Elías

Para optar al título de:

Química Farmacéutica

Estudiante de la carrera de

Química Farmacéutica

Guatemala, Octubre de 2021

Junta Directiva

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Carmen Amalia Rodríguez Ortiz	Vocal IV
Br. Paola Margarita Gaitán Valladares	Vocal V

AGRADECIMIENTOS

- A la Universidad de San Carlos de Guatemala.** Por brindarme la mejor formación profesional y humana, por enseñarme que el sentido de mi carrera siempre será el bien de la población guatemalteca.
- A la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", Hospital Roosevelt.** Especialmente al departamento de pediatría, por la brindarme la oportunidad de realizar el presente trabajo de investigación.
- A mi asesor** Dr. Julio Juárez, por su valioso aporte y guía en esta investigación.
- A mi coasesor** Lic. Ricardo Peralta, por tus aportes en esta investigación y la disposición de recibirme siempre en la clínica.
- A mi coasesora** Lic. Eleonora Gaitán por sus valiosos consejos en esta investigación.
- A mi revisora** Licda. Raquel Pérez por la asesoría en esta investigación, así como su apoyo y amistad.
- A mi asesor estadístico** Dr. Jorge Luis de León, por siempre estar a la disposición de ayudar y enseñar, le agradezco mucho su asesoría en esta investigación.
- Al área de Anatomía y Fisiopatología, Escuela de Química Farmacéutica** Agradezco a la Licda. Gloria Navas y Licda. Lucía Arriaga por permitirme trabajar con ustedes como auxiliar de cátedra y por el apoyo que siempre me brindaron. A Luisa Liu por ser una excelente compañera de trabajo.
- A todos los catedráticos de la Escuela de Química Farmacéutica** Siempre tendré presente sus innumerables enseñanzas, consejos y experiencias que me hicieron la mejor profesional posible.
- Al Hospital General San Juan de Dios** Especialmente a la farmacia interna del hospital, donde me brindaron la oportunidad de aprender, crecer y compartir con personas muy especiales.

DEDICATORIA

- A Dios** Por todas las bendiciones y oportunidades que me brindó en la vida.
- A mis padres** Por su apoyo y amor incondicional, por todos los sacrificios que hicieron para que yo pudiera tener siempre la mejor educación.
- A mi familia** Mis abuelitos (q.e.p.d), abuelitas y a mis hermanos.
- A mis amigas de toda la vida** Ceci y Wendy, gracias por siempre estar al pendiente de mí y por su amistad a lo largo de los años.
- A mis QF's** Dina, Fab, Jacky, Joss, Jass y Naths, gracias por todo su apoyo y las experiencias universitarias, incluyendo las risas, los llantos, las fotos vergonzosas, y los consejos. Sin ustedes la U no hubiera sido lo mismo.
- A mis tuki-tukis** Mis amigos desde primer año de U. Eli, Jerry y Wicha gracias por su amistad, su apoyo y las palabras de ánimo siempre que las necesitaba.
- A Aarón** Por haberme apoyado tanto desde que te conocí, darme consejos, ánimos y estar siempre para mí. Nunca te lo voy a terminar de agradecer, siempre vas a ser muy especial para mí.
- A todos los pacientes** En los hospitales públicos donde estuve, les dedico este trabajo de investigación porque me hicieron ver el sentido de esta profesión.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
ANTECEDENTES.....	4
2.1 Virus de inmunodeficiencia humana (VIH).....	4
2.2 Ciclo biológico del VIH.....	6
2.3 Transmisión vertical de VIH.....	8
2.3.1 Transmisión <i>in útero</i>	9
2.3.2 Transmisión durante el parto.....	10
2.3.3 Lactancia materna.....	10
2.4 Transmisión horizontal de VIH en niños.....	10
2.5 Clínica del VIH en niños infectados.....	11
2.5.1 Clasificación clínica de los pacientes pediátricos infectados por VIH.....	12
2.6 Tratamiento de la infección por VIH en pacientes pediátricos.....	14
2.7 Resistencia a los antirretrovirales.....	16
2.8 Falla de la terapia antirretroviral.....	18
2.8.1 Fallo virológico.....	18
2.8.2 Fallo inmunológico.....	20
2.8.3 Fallo clínico.....	20
2.9 Incidencia y factores determinantes de fallo virológico.....	22
2.9.1 Factores dependientes del paciente: adherencia:.....	22
2.9.2 Factores relacionados con el fármaco:.....	22
2.9.3 Factores que dependen del VIH:.....	23
2.10 Manejo de pacientes pediátricos que presentan fallo virológico.....	23
2.10.1 Exámenes de genotipo en pacientes con fallo virológico.....	26
JUSTIFICACIÓN.....	27
OBJETIVOS.....	28
4.1. Objetivo General.....	28
4.2. Objetivos específicos.....	28
HIPÓTESIS.....	29
MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
6.1 Universo y Muestra.....	30

6.1.1	Universo.....	30
6.2.	Recursos.....	30
6.3.	Método.....	31
6.3.1	Variables de estudio	31
6.3.2	Cuadro operacional de variables.....	33
6.3.3	Análisis estadístico	34
	RESULTADOS.....	36
	DISCUSIÓN.....	45
	CONCLUSIONES.....	53
	RECOMENDACIONES.....	55
	REFERENCIAS.....	56
	ANEXOS.....	59

RESUMEN

El fallo virológico en pacientes pediátricos resulta complicado debido a que la mayoría dependen de un cuidador para la toma correcta de los medicamentos. No hay estudios sobre la prevalencia de este problema a nivel nacional, tampoco estudios nacionales sobre medidas para manejar el fallo virológico en niños. Sin embargo, muchas clínicas de atención integral en áreas departamentales refieren pacientes con fallo virológico a la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro" en el Hospital Roosevelt, debido a que en esta unidad se cuenta con equipo multidisciplinario capacitado para manejar los casos de fallo virológico, y además se cuenta con estudios de genotipo que permiten un mejor abordaje terapéutico.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar las características sociales, virológicas, inmunológicas y farmacológicas de los pacientes pediátricos referidos, para determinar su evolución luego de seis y doce meses después de haber ingresado a la unidad. Para determinar dicho objetivo se presentó de manera descriptiva el perfil social/demográfico de los pacientes y se describieron sus características al momento de ingreso; tales como factores de riesgo, estadio clínico, esquemas terapéuticos, y exámenes de genotipo. Luego se evaluó de manera descriptiva y estadística su progreso luego de seis y doce meses en la unidad. Para el análisis estadístico se utilizó la gráfica de "Box-Plot" y el test de ANOVA, tanto en carga viral como en cantidad de CD4. Se determinaron también los esquemas terapéuticos "de rescate", y la media de adherencia terapéutica en los pacientes.

Se analizaron un total de 35 expedientes y se evidenció que la mayoría de pacientes referidos provenían de Quetzaltenango y Escuintla. El 60% de los pacientes tenía carga viral superior a las 100,000 copias/mL, lo cual resultó alarmante. En cuanto al estadio inmunológico la mayoría tenían una supresión moderada-grave, y 14 pacientes se encontraban en estadio clínico C3.

La mayoría de pacientes contaban con un esquema terapéutico de primera línea, y dos pacientes al momento de ser referidos tenían terapia de contención con lamivudina. Los exámenes de genotipo demostraron que el grupo terapéutico con mayor cantidad de mutaciones fueron los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido, y la mutación más frecuente fue M184V.

Luego de 12 meses en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", el 71% presentó carga viral indetectable, y el 14% tenían menos de 200 copias/mL, comprobando que la mayoría resolvió el fallo virológico. El análisis de varianza confirmó ($P=0.000$) que hubo significancia estadística en cuanto al cambio de la carga viral. Sin embargo, no

se evidenció un cambio de CD4 con respecto al tiempo, ya que no hubo significancia estadística ($P=0.0897$).

Los resultados obtenidos permiten concluir que el manejo de pacientes pediátricos con fallo virológico es efectivo en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", y que la mayoría de pacientes referidos evidencian un favorable pronóstico luego de ser abordados por el equipo multidisciplinario en dicha unidad.

El equipo multidisciplinario estuvo conformado por médicos prescriptores, farmacéuticos, enfermeras, nutricionistas, psicólogos y trabajadores sociales. Cada parte del equipo realizó estrategias para garantizar una adecuada adherencia terapéutica, basándose en indicadores como la carga viral y el conteo de CD4. Además, el éxito del manejo de fallo virológico se atribuye a la posibilidad de acceder a pruebas de genotipo, donde es posible diseñar la terapia de rescate según perfiles de resistencia.

INTRODUCCIÓN

El acceso universal a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha disminuido la morbi-mortalidad de las personas infectadas con VIH/SIDA. Aquellos que no alcanzan este objetivo tienen riesgo de desarrollar resistencia a antirretrovirales, lo que puede conducir a falla virológica. El valor y el momento de medición de la carga viral con los que se define falla virológica varían entre valores superiores de 48 copias/mL y 400 copias/mL luego de 24 o 48 semanas de TARGA, respectivamente (Alave, et.al., 2013).

Se calcula que, en el año 2010, 7% de las personas que iniciaron TARGA en los países en desarrollo tenían VIH fármaco-resistente. En los países desarrollados, la cifra era de 10 a 20%. Recientemente, algunos países han comunicado tasas de resistencia de 15% o más en quienes comienzan el tratamiento contra el VIH y de hasta 40% en quienes lo reinician (González & Gutiérrez, 2018). En niños con fracaso virológico, la prevalencia de resistencia a las tres familias de fármacos orales es variable, estimada entre 27 y 42% en diferentes países europeos. La incidencia de fracaso virológico a las tres familias en amplias cohortes europeas a los cinco años del inicio del TARGA se estima en torno a un 7%, más elevada en niños que en adultos (Ramos & Ruiz, 2012).

En Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, cuenta con 16 clínicas de atención integral para los pacientes, localizadas en todo el territorio nacional (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2017). Muchas de estas clínicas, refieren pacientes con fallo virológico a la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", para que dichos pacientes reciban atención integral por parte de un equipo multidisciplinario con más experiencia.

No se cuenta con estudios epidemiológicos que describan el progreso de los pacientes pediátricos con fallo virológico que son referidos a la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro". Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue realizar un análisis retrospectivo descriptivo de todos los pacientes pediátricos con fallo virológico que han sido referidos de otras unidades de atención integral, desde el año 2003 al año 2019, evaluando variables clínicas como carga viral, conteo de CD4, tratamiento antirretroviral, exámenes de genotipo y adherencia terapéutica.

ANTECEDENTES

2.1 Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Es un virus ARN clasificado dentro de la familia de los retrovirus humanos (*Retroviridae*) y perteneciente al género *Lentivirus*. Los lentivirus son virus causantes de enfermedades progresivas de lento desarrollo y que se caracterizan por provocar la reducción del número de células T CD4+ y graves trastornos inmunológicos y neurológicos (Nava, 2015). El virus de VIH se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2 que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar. El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de sida mientras que el VIH-2, aunque también puede producir sida, se considera menos patogénico y menos transmisible (Delgado, 2011).

El VIH es una partícula esférica de 90 a 120 nm de diámetro que posee una bicapa lipídica que toma de la célula huésped, cuya envoltura externa es una bicapa lipídica en donde se insertan unas espículas formadas por las glicoproteínas virales, gp120 y gp 41, las cuales están asociadas no covalentemente en la superficie del virión (Rosas, Hernández, Nájjar, Guzmán, & Castañeda, 2013). Como se ilustra en la *figura 1*, el virus de VIH se compone de: a) Una nucleocápside icosaédrica, denominada core, donde se localiza el genoma viral, formado por dos moléculas de ARN monocatenario y varias proteínas de actividad enzimática; y b) una envuelta lípido-proteica derivada de la célula huésped, en la que se localizan dos glicoproteínas virales (la gp 120 y la gp 41) (Nava, 2015).

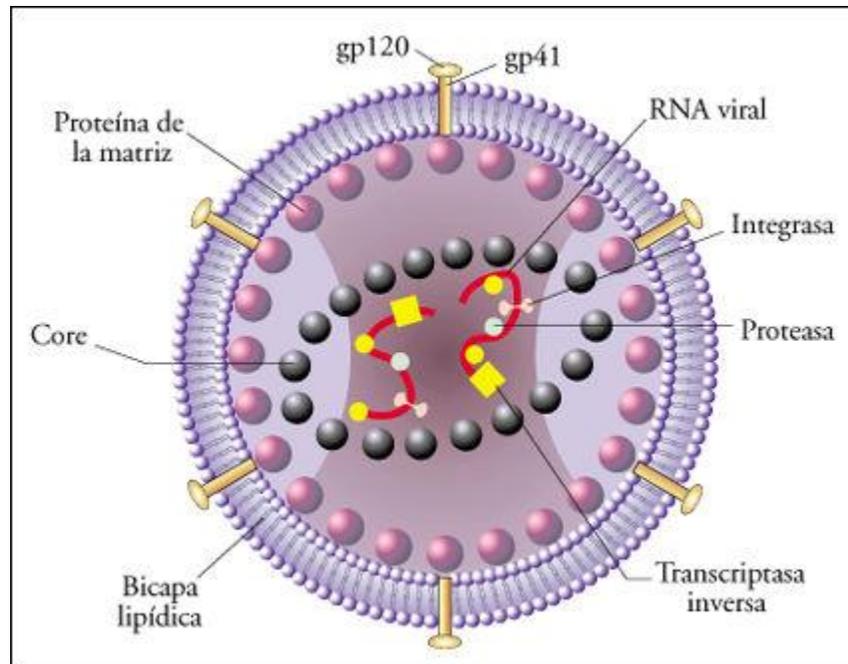


Figura 1. Estructura del VIH. Fuente: Nava, 2015.

El VIH, al igual que todos los retrovirus, tiene dos formas genómicas diferentes. En la fase extracelular del ciclo de vida del virus presenta dos copias idénticas de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, forma denominada “virión”; mientras que en la fase intracelular presenta una doble cadena de ADN integrada dentro del genoma celular con repeticiones terminales largas, flanqueando los genes virales, forma denominada “provirus” (Llano, 2004).

El virión es una partícula icosaédrica, de 80 a 100 nm, que consta de una envuelta o membrana lipídica y una nucleocápside. La nucleocápside está compuesta por dos moléculas de ARN y un primer de ARN, por proteínas estructurales, cuya función principal es empaquetar el ARN viral; y por enzimas virales. La membrana consta de aproximadamente 72 complejos glucoproteicos. La subunidad gp120 contiene un dominio de unión al receptor celular CD4. La membrana viral posee también proteínas celulares como fosfolípidos, microglobulinas y antígenos de histocompatibilidad (Llano, 2004). La glicoproteína de superficie gp120 está unida de forma no covalente a la también glicoproteína transmembranal gp41; estos oligómeros son fundamentales para la actividad biológica del virión ya que aportan el sitio de interacción y fusión con las células blanco, además de aumentar el tamaño del virus hasta en 10 nanómetros (nm) siendo, por tanto, fácilmente identificables por microscopía electrónica (Santana, Dominguez, Lemes, Molero, & Salido, 2003).

Desde la descripción de los primeros casos de sida en EE.UU., y muy rápidamente en Europa y resto del mundo, fue muy llamativa la intensa depleción de linfocitos T CD4+ que presentaban los pacientes (Delgado, 2011). La presencia única de CD4 no permite la entrada del virus en la célula, sino que se requiere la presencia de otro correceptor (Llano, 2004). El CD4 es la célula diana principal del virus y expresa en la superficie los dos receptores necesarios para la entrada: la propia molécula CD4 y un receptor de quimiocinas, generalmente CCR5 en las primeras fases de la infección. En algunos pacientes el virus puede utilizar un receptor alternativo CXCR4 en fases avanzadas de su evolución, en lo que se conoce como cambio de tropismo (Delgado, 2011).

El CCR5 es el co-receptor utilizado por las cepas de VIH que se transmiten e inician la infección en la práctica totalidad de los casos. Estas cepas con tropismo por CCR5 (R5 trópicas) se mantienen detectables a lo largo de la evolución de aproximadamente la mitad de los pacientes infectados. En el resto, y coincidiendo con fases avanzadas de la enfermedad, se detectan variantes que utilizan el co-receptor CXCR4 (X4 trópicas), existiendo también cepas duales que pueden utilizar los dos receptores (Delgado, 2011).

2.2 Ciclo biológico del VIH

El ciclo replicativo del VIH-1 se inicia con la entrada del virus en la célula diana mediante la glicoproteína viral gp120 y el receptor celular CD4. Además, se requiere de la interacción del complejo CD4- gp120 con algún receptor de quimiocinas que actuarían como correceptor, siendo los más conocidos CCR5 y CXCR4, provocando un cambio conformacional en la glicoproteína gp41 que promueve la fusión de membranas y la internalización de la nucleocápside viral (Grandal, 2014).

El ciclo infeccioso y de replicación se resume en las siguientes etapas (*Figura 2*):

- a) *Fusión y entrada del VIH*: La infección se inicia con la unión de la proteína gp 120 de la envoltura del virus, a la molécula CD4 localizada en la superficie de CD, linfocitos, macrófagos, astrocitos y otras células permisivas. Esta unión es necesaria pero no suficiente para la entrada del virus a la célula (Boza, 2017). Las glicoproteínas gp 120 y gp 41 de envoltura del VIH, interaccionan con la membrana de la célula diana (linfocitos T CD4+ principalmente), vaciando su contenido dentro de la célula. Esta fase culmina con la integración/liberación del genoma viral a nivel intracelular (Nava, 2015). El antígeno CD4 es una inmunoglobulina localizada principalmente en la membrana plasmática de los linfocitos T, y en menor medida en otros tipos celulares como

macrófagos, monocitos, células de microglía y células dendríticas, que incluyen a las células de Langerhans y a las células de las mucosas rectal, vagina e intestinal. CD4 es el principal receptor utilizado por el virus para entrar a la célula (Llano, 2004).

- i. *Integración:* la enzima viral transcriptasa inversa copia el ARN viral en una hebra de ADN bicatenario (ADN proviral), y lo transporta al interior del núcleo de la célula diana para unirse al ADN celular por la enzima integrasa (Nava, 2015). La integración en el genoma viral no es totalmente aleatoria, el ADN viral preferentemente se inserta dentro o cerca de los elementos L1 o Alu (Llano, 2004). Es bien conocido desde hace muchos años que la transcripción inversa es un mecanismo en el que se producen muchos errores dados por duplicaciones, sustituciones, deleciones simples y complejas, saltos e inserciones de nucleótidos, errores que se han calculado en 105 por ciclo de replicación los que generan virus mutantes (Boza, 2017).
- ii. *Transcripción y traducción:* Tras el período de latencia, la síntesis del ARN viral se produce a partir del ADN proviral en el núcleo, posteriormente es transportado al citoplasma donde tiene lugar la expresión de los genes virales. Dicha expresión tiene lugar en dos fases: en la fase temprana, se produce la síntesis de las proteínas que no se incluirán dentro del virión (Tat, Rev, y Nef), y en la fase tardía se sintetizan las proteínas que se incorporarán en el virión (Gag, Pol y Env) (Llano, 2004). la célula se divide y transcribe el ADN viral formando cadenas largas de proteínas virales (Nava, 2015).
- iii. *Ensamblaje:* Los grupos de proteínas virales se juntan para el ensamblaje de los nuevos virus (Nava, 2015). En primer lugar, se produce una asociación de los precursores de Gag y Gag/Pol con la membrana plasmática celular y con el ARN viral genómico, posteriormente la proteasa viral genera las proteínas funcionales maduras a partir de los precursores polipeptídicos, y finalmente se produce el ensamblaje y la liberación de las partículas virales (Llano, 2004).
- iv. *Salida y maduración:* los virus inmaduros salen por gemación llevándose parte de la membrana celular, la proteasa forma las cadenas virales del virus que conforman el núcleo viral, formando un nuevo virus infeccioso, generando la progenie infecciosa (Nava, 2015).

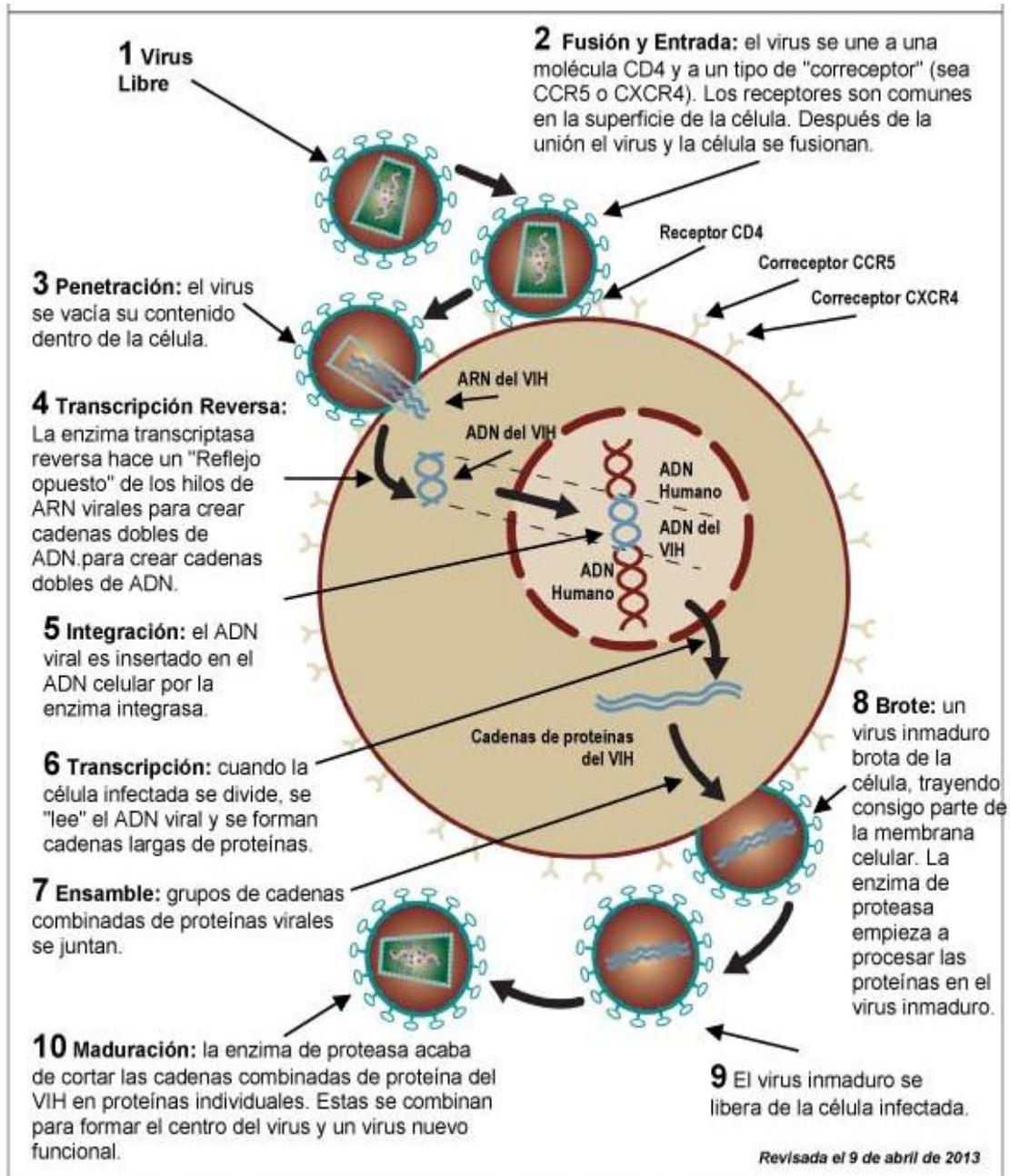


Figura 2. Ciclo biológico del VIH. Fuente: Llano, 2004.

2.3 Transmisión vertical de VIH

En los últimos años el número de mujeres infectadas con VIH ha venido en aumento. Lamentablemente, este fenómeno de feminización de la epidemia genera un impacto directo en el número de niños infectados. La transmisión vertical (transmisión directa de madre a hijo) puede

ocurrir durante el embarazo, en el momento del parto y durante un proceso de lactancia (*figura 3*) (Sánchez, Acevedo, & González, 2012).

El factor de riesgo más importante que determina el contagio es la viremia materna y específicamente éste factor es el que ha sido impactado por el tratamiento antirretroviral y por tanto ha disminuido las tasas de transmisión vertical en los últimos años; pero además existen otros factores que aumentan el riesgo de contagio como lo son la afección de la barrera materno-fetal que puede aumentar la transmisión vertical; el parto pre-término, la ruptura prematura de membranas, el bajo peso al nacer y el conteo de linfocitos T CD4 maternos bajos antenatales también se asocian a mayor riesgo de transmisión perinatal (Sánchez, Acevedo, & González, 2012). Los estudios recientes muestran que la cesárea electiva sumada a las medidas prenatales y de profilaxis al recién nacido disminuyen la transmisión a menos del 1%. Este ha sido un gran éxito en el control del proceso de transmisión vertical del VIH (Ruiz, López, & Rendón, 2001).



Figura 3. Formas de transmisión perinatal del virus VIH. Fuente: InfoSIDA, 2019

2.3.1 Transmisión *in útero*

La transmisión *in útero* se debe al paso transplacentario del VIH. 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). 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 (Lizama, 2014). Los niños que contraen la infección *in útero* o *intraparto* tienen una mortalidad más alta y en menor tiempo que aquellos que se infectan en otra etapa de su niñez (Gorbea, 2008).

2.3.2 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 (Lizama, 2014). La transmisión durante el parto podría ocurrir por contacto directo del feto con la sangre infecciosa de la madre y las secreciones genitales durante el paso por el canal de parto. Alternativamente, durante las contracciones uterinas del parto, la micro-transfusión madre-hijo puede ocurrir (Newel, 1998).

2.3.3 Lactancia materna

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. Existe aún cierta controversia referente a si el virus puede o no puede ser transmitido por la leche materna. 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 antirretroviral adecuada (Lizama, 2014). La transmisión de VIH a través de la leche materna puede ocurrir en situaciones donde la madre estaba infectada con VIH justo después del parto, pero también en situaciones donde la madre ya estaba con una infección establecida. Se ha demostrado que el riesgo de infección por lactancia materna es entre un 7 a 22% (Newel, 1998).

2.4 Transmisión horizontal de VIH en niños

La transmisión horizontal en el niño está dada por transfusiones de sangre y hemoderivados, riesgo que es prácticamente inexistente en la actualidad, en que toda la sangre donada es sometida a análisis y son descartados los donantes de riesgo. En niños la transmisión por contacto sexual es infrecuente, pero existe el riesgo de contagio por abuso sexual. En los adolescentes las vías de adquisición de la infección VIH son las mismas que entre los adultos, teniendo la mayor importancia la transmisión por contacto sexual (Chávez, 2000).

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 (Lizama, 2014).

2.5 Clínica del VIH en niños infectados

La progresión del VIH en los niños es más rápida que en los adultos, están más expuestos a padecer enfermedades oportunistas y presentan síntomas de deterioro temprano. El SIDA pediátrico lleva a la muerte especialmente a los niños que presentan carencias nutricionales asociadas, como se observa en los países en desarrollo (Ruiz, López, & Rendón, 2001).

En la actualidad se distinguen dos formas de presentación de la infección VIH en el niño: Una forma de inicio precoz, en la que las primeras manifestaciones clínicas de enfermedad aparecen en los primeros meses de vida (entre los cuatro y ocho meses), con encefalopatía, neumonía por *P. carinii*, síndrome de desgaste (falla de crecimiento, fiebre, hepatoesplenomegalia, diarrea) e infecciones bacterianas recidivantes. El período de incubación es corto, siendo la edad media de diagnóstico de SIDA los 12 meses. La tasa de supervivencia de este grupo de pacientes es baja, y fallecen en su mayoría antes de los tres años. Un segundo patrón de la enfermedad tiene un curso lentamente progresivo, con inicio tardío de la sintomatología y entre cuyas manifestaciones clínicas se destaca: la neumonía intersticial linfoidea, linfadenopatías, hipertrofia parotídea e infecciones bacterianas. El período de incubación es más prolongado en este grupo, siendo la edad media del diagnóstico 3 años (Rodríguez & Castillo, 2013).

Aunque muchas de las manifestaciones de la infección por VIH en el niño guardan similitud con las de adulto, existen diferencias que es importante resaltar:

- a) La transmisión en niños en el 95% de los casos es vertical, por lo que la duración, la vía y la intensidad de la exposición pueden ser factores importantes que marquen la velocidad con que se desarrollen los síntomas de la infección y pueden ser la primera diferencia entre niños y adultos.
- b) El grado de alteración de la inmunidad primaria o el grado de madurez inmunológica en el momento de la infección por VIH es el segundo factor de diferencia entre niños y adultos. Los adultos desarrollan la infección después de haber organizado un sistema inmunitario experimentado y con capacidad de respuesta; tienen linfocitos con memoria y puede responder a múltiples retos infecciosos. Por el contrario, el feto o recién nacido infectado sufre una progresiva destrucción del timo, que es fundamental para el desarrollo de respuestas adecuadas. Además, otros componentes del sistema inmunitario son afectados tempranamente, por lo que el paciente pediátrico puede tener una inmunodeficiencia más profunda y más completa que el adulto, abarcando no únicamente inmunidad celular sino también inmunidad humoral, lo que explica la mayor

predisposición del niño a presentar infecciones bacterianas a repetición, situación que no es muy frecuente en el adulto.

- c) La mayoría de las infecciones pediátricas de carácter oportunista representan una infección primaria, mientras que en los adultos son, con mayor probabilidad, la reactivación de una infección latente. Antes de la infección por VIH, los adultos adquieren defensas contra un sinnúmero de infecciones oportunistas. Con una depresión inmune progresiva, estos organismos previamente controlados, pueden causar reactivación de infecciones, pero existen algunas defensas residuales que pueden ayudar a modificar el resultado. Por el contrario, las infecciones oportunistas en niños con SIDA son menos frecuentes que en el adulto, pero cuando aparecen pueden ser más graves (Rodríguez & Castillo, 2013).

2.5.1 Clasificación clínica de los pacientes pediátricos infectados por VIH

El sistema de clasificación de la enfermedad, vigente desde el año 1994 según el CDC (Centers for Disease Control) para los menores de 13 años, tiene en cuenta tanto la situación clínica como inmunológica. Según esta clasificación, se categoriza la enfermedad en 4 estadios excluyentes, que son: N (pacientes asintomáticos o con una sola manifestación leve), A (sintomatología leve), B (síntomas moderados) y C (síntomas graves, criterios de diagnóstico de SIDA). La neumonía intersticial linfocítica (NIL) es una entidad clínica que, si bien es considerada criterio de SIDA, viene incluida dentro de las formas moderadas, ya que los pacientes con esta forma clínica tienen una progresión más lenta (Gómez, 2018). En el *anexo 1* se describe detalladamente cada categoría.

Las categorías inmunes se establecen en función de las cifras de CD4 según la edad (<1 año, 1-5 años y de 6-12 años), siendo las categorías: 1, sin inmunodeficiencia; 2, inmunodeficiencias moderadas y 3, inmunodepresiones graves (*Tabla 1*).

Tabla 1.

Categorías inmunológicas de acuerdo a la edad en la población pediátrica.

CATEGORIA INMUNOLOGICA	EDAD DEL NIÑO					
	<12 meses		1- 5 años		6-12 años	
	CD4/uL	(%)	CD4/uL	(%)	CD4/uL	(%)
1: No evidencia de supresión	>1,500	(>25)	>1,000	(>25)	>500	(>25)
2: Evidencia de supresión moderada	750 - 1,499	(15-24)	500- 999	(15-24)	200- 499	(15-24)
3: Evidencia de supresión grave	<750	(<15)	<500	(<15)	<200	(<15)

Fuente: (Rivera, 2002).

En 2014, los CDC establecen una nueva clasificación basada fundamentalmente en criterios clínicos y reclasifican los síntomas según tres estadios: Estadio 1 (síntomas leves), Estadio 2 (síntomas moderados) y Estadio 3 (síntomas graves o SIDA). Del mismo modo, las categorías inmunológicas también se han redefinido. Esta nueva clasificación no ofrece un mayor beneficio clínico si se usa en lugar de la clasificación anterior, por lo que habitualmente los pacientes se siguen clasificando según las categorías de los criterios antiguos (Gómez, 2018).

Tabla 2

Clasificación nueva de la infección por el VIH en la edad pediátrica.

Categorías clínicas

Categorías inmunológicas	Asintomática	Sintomatología leve (A)	Sintomatología moderada (B)	Sintomatología grave (C)
1. Sin inmunosupresión	N1	A1	B1	C1
2. Sintomatología moderada	N2	A2	B2	C2
3. Inmunodepresión grave	N3	A3	B3	C3

Fuente: (León-Leal, González, & Pacheco, 2014).

2.6 Tratamiento de la infección por VIH en pacientes pediátricos

En ausencia de una vacuna efectiva los fármacos antirretrovirales constituyen la única herramienta terapéutica de la que se dispone para tratar la infección por VIH-1. De hecho, el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha permitido disminuir la progresión a SIDA y aumentar la supervivencia de los pacientes infectados por el virus. Los objetivos del tratamiento antirretroviral (TAR) son los siguientes:

- Reducir los procesos mórbidos y prolongar la duración y la calidad de la supervivencia.
- Restaurar y preservar la función inmunológica.
- Eliminar/suprimir la carga viral (CV) del VIH en plasma al máximo y de una forma prolongada en el tiempo.
- Prevenir la transmisión del VIH.

El inicio del TAR nunca es una urgencia en los niños con infección por el VIH, si bien, en ciertas circunstancias debe considerarse su inicio precozmente (lactantes, tuberculosis y otras infecciones oportunistas). Antes del inicio de TAR deberán considerarse diferentes aspectos para conseguir mayor eficacia y minimizar el riesgo de fracaso y resistencias secundarias, limitando además posibles toxicidades (Polo, et.al., 2016).

Conseguir la supresión viral requiere del uso de regímenes de antirretrovirales con al menos dos, y preferiblemente tres, fármacos activos de dos o más clases de fármacos. Cuando esta supresión no se consigue o se pierde se debe cambiar la combinación de fármacos activos (Grandal, 2014). Más de 20 medicamentos antirretrovirales se encuentran actualmente aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la infección por VIH-1. Estos medicamentos se clasifican en 6 familias distintas (*anexo 2*). Sin embargo, no todos estos fármacos pueden utilizarse en pacientes pediátricos. En la *tabla 3*, se indican los medicamentos que sí están aprobados para su uso en niños.

Tabla 3*Fármacos antirretrovirales para uso en pediatría*

Principio activo	Mecanismo de acción	Dosis
Zidovudina (ZDV)	INTR	90-180 mg/m ² /dosis cada 8 horas
Lamivudina (3TC)	INTR	4mg/kg/dosis BID
Didanosina (DDI)	INTR	90-150mg/m ² /dosis BID
Nevirapina	INNTR	5 mg/kg/día c/12horas
Abacavir (ABC)	INTR	8 mg/kg/dosis BID
Efavirenz	INNTR	10-15 kg: 200mg 15-20kg: 250 mg 20-25 kg: 300mg 25-30 kg: 350 mg >30 kg: 400 mg

INTR: inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa; INNTR: inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa; IP: inhibidor de proteasa
Fuente: Rivera, 2002.

Antes de iniciar antirretrovirales en pacientes pediátricos se recomienda identificar las barreras de acceso a los servicios de salud (culturales, geográficas, comunitarias, familiares y otras), que permita mejorar la adherencia. Es recomendable la realización de genotipo basal principalmente en niños expuestos a drogas utilizadas en la transmisión madre hijo (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2013). Los esquemas de tratamiento se indican según la edad o el peso del niño. En los *anexos 3 y 4* se muestran los diferentes esquemas utilizados en Guatemala para los pacientes pediátricos.

La guía española se encuentra más actualizada sobre esquemas actuales y propone los siguientes:

Tabla 4*Esquemas de tratamiento antirretroviral.*

Edades	Pautas de elección	Pauta alternativa
14 días a <3 años	2 ITIAN ¹ + LPV/r	2 o 3 ITIAN ² + NVP (si no tolerabilidad a Lopinavir/ritonavir y no expuesto previamente a nevirapina)
> 3 años	2 ITIAN ¹ + LPV/r 2 ITIAN ¹ + EFV	2 ITIAN ¹ + NVP
> 6 años	2 ITIAN ¹ + ATV/r 2 ITIAN ¹ + EFV	2 ITIAN ¹ + LPV/r o DRV/r ³ ITIAN ¹ + NVP
> 12 años	2 ITIAN ⁴ + ATV/r o DRV/r 2 ITIAN ⁴ + EFV	2 ITIAN ⁴ + LPV/r 2 ITIAN ⁴ + NVP 2 ITIAN ⁴ + DTG ⁵ o RAL ⁵

1. ITIAN (inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido) de elección: abacavir + lamivudina.

2. ITIAN: abacavir + lamivudina + zidovudina si menor de 12 meses o en niños de 1 a 3 años con alta carga viral (> 100.000 copias/ml) o signos de afectación del SNC.

3. DRV/r podría utilizarse en niños entre 6 y 12 años si tienen resistencias o intolerancia a otros inhibidores de proteasas.

4. ITIAN de elección: tenofovir, si CV < 100.000 copias/ml: ABC + 3TC 5 DTG o RAL sólo en circunstancias especiales, incluyendo resistencias transmitidas, toxicidad o posibles interacciones medicamentosas.

5. DTG o RAL sólo en circunstancias especiales, incluyendo resistencias transmitidas, toxicidad o posibles interacciones medicamentosas.

Fuente: Polo, et.al., 2016.

2.7 Resistencia a los antirretrovirales

La presencia de una continua replicación de VIH, se asocia a un mayor riesgo de adquirir resistencia a la terapia antirretroviral, que puede llevar eventualmente a una falla inmunológica, viral y clínica (Delaugerre, et.al., 2007). Una resistencia es el decremento en la actividad intrínseca del fármaco antirretroviral debido a una modificación en su diana biológica, a consecuencia de un mecanismo de adaptación vírica (Rosas, Hernández, Nájjar, Guzmán, & Castañeda, 2013). Alrededor de la mitad de los pacientes que están tomando TAR y que presentan una viremia detectable tienen virus con mutaciones de resistencia, al menos, a una familia de fármacos. Puesto que los virus con estas mutaciones a menudo muestran resistencia a más de un

fármaco, y dado que existe resistencia cruzada entre fármacos de una misma familia, la aparición de resistencias compromete en muchas ocasiones la respuesta al tratamiento (Grandal, 2014).

Las bases moleculares por las que se produce este fenómeno de resistencias se basan en la gran variabilidad genética del virus. Los codones que conforman el genoma están compuestos por tripletes de nucleótidos que codifican para un aminoácido específico, es decir, cuando un nucleótido específico es sustituido por otro, posiblemente se codificará para un aminoácido distinto al determinado. Al codón resultante o causante de dicha permutación se le conoce como codón de resistencia. De acuerdo con el aminoácido reemplazado, será la nomenclatura de la mutación iniciando con la letra específica que identifica al aminoácido de secuencia wild type, posteriormente se coloca el número que indica la posición del codón en el genoma para concluir con la letra correspondiente al aminoácido reemplazante (Rosas, Hernández, Nájjar, Guzmán, & Castañeda, 2013). Dentro de la estructura viral de quasiespecies existen aquellas que presentan mutaciones asociadas con los diferentes ARV, de manera que bajo presión farmacológica y replicación viral activa se pueden seleccionar. Las mutaciones de resistencia pueden adquirirse como consecuencia de la presión selectiva de los fármacos (resistencia adquirida) o bien pueden ser el resultado de la transmisión entre personas de un virus resistente (resistencia transmitida) (Grandal, 2014).

El tratamiento antirretroviral puede prevenir la aparición de virus resistentes y la acumulación de mutaciones. En el caso de algunos ARV se requiere de varias mutaciones para reducir la susceptibilidad al mismo (barrera genética alta), mientras que en el caso de otros ARV basta tan sólo con un único cambio (barrera genética baja) (Grandal, 2014).

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. 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 (Lizama, 2014).

2.8 Falla de la terapia antirretroviral

La falla de la terapia antirretroviral puede ser definida desde un punto de vista inmunológico, clínico o virológico, o una combinación de los tres. Sin embargo, no hay una definición estandarizada. La mayoría de las decisiones con respecto al manejo de antirretrovirales, se toman a manera de resolver el fallo virológico (Tobón & Toro, 2008; Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2019).

2.8.1 Fallo virológico

El fallo virológico se refiere a una respuesta incompleta al tratamiento antirretroviral o a un rebote después de haber alcanzado supresión virológica. La supresión virológica se define como tener una carga viral en plasma por debajo del mínimo límite de detección, que medido por ensayos muy sensitivos va desde las 20 a 75 copias/mL (Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2019). El fracaso virológico es la incapacidad de lograr o mantener la supresión de la replicación viral a un nivel de ARN del VIH < 200 copias/mL a las 6 semanas de haber iniciado la terapia (Tercero, 2016). La falla virológica se ha asociado a factores como terapia antirretroviral previa, falta de adherencia a la TARGA y resistencia primaria. Estos factores permiten identificar y tratar en forma temprana a estos pacientes y por otro lado implementar estrategias para su control (Alave, y otros, 2013).

Para fines de ensayos clínicos, el grupo de ensayos clínicos del SIDA (ACTG) define actualmente fracaso virológico como una carga viral confirmada > 200 copias / mL, lo que elimina la mayoría de los casos de aparente viremia causada por la variabilidad del ensayo. Aquellos que no alcanzan este objetivo tienen riesgo de desarrollar resistencia a antirretrovirales, lo que puede conducir a falla virológica y aparición de enfermedades oportunistas. Las guías de OMS, recomiendan la monitorización regular de la carga viral para detectar falla virológica. La frecuencia depende del estadio clínico y estabilidad del paciente, pero también de las restricciones locales de los servicios de salud, variando entre 2 y 6 meses (Tercero, 2016).

Las causas de fracaso terapéutico en el paciente pediátrico con VIH son múltiples y frecuentemente se presentan asociadas en un mismo paciente:

- Adherencia incorrecta al tratamiento antirretroviral

- Toxicidad o efectos secundarios del tratamiento antirretroviral.
- Niveles subóptimos de uno o más de los fármacos que integran el tratamiento (se incluyen potenciales interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos).
- Resistencia a los fármacos que integran el tratamiento previo.

Tras un fracaso virológico, es habitual que se produzca una acumulación secuencial de resistencias genotípicas, paralelas a las fenotípicas, que impide una adecuada respuesta a un nuevo régimen de rescate por la existencia de resistencias cruzadas. Cuando existe un fracaso virológico, debe identificarse la causa del mismo, e intentar corregirla. Aunque lo más frecuente es por mala adherencia, y ésta siempre se debe sospechar, es necesario identificar otras posibles causas, entre las que se incluyen infra-dosificación terapéutica, interacciones medicamentosas y resistencias (Ramos & Ruiz, 2012).

El fallo virológico parece ser más frecuente en niños que en adultos por los siguientes motivos:

- a) La adherencia terapéutica parece ser más difícil debido a las formulaciones líquidas con sabor desagradable.
- b) Diferente farmacocinética puede resultar en niveles sub-óptimos de drogas antirretrovirales.
- c) Los altos niveles de replicación de virus ocurren después de la infección perinatal y las drogas antirretrovirales pueden no suprimir completamente la carga viral durante los primeros años de la infancia.
- d) El riesgo de transmisión vertical de virus resistentes que ocurren durante la prevención de transmisión de la madre al hijo (Delaugerre, et.al, 2007).

2.8.1.1 Respuesta virológica incompleta

Se define como una carga viral plasmática de más de 50 copias de ARN-VIH/mL a los 6 meses de tratamiento, o una carga viral plasmática detectable a los 12 meses de iniciar el tratamiento antirretroviral. Los pacientes en edad pediátrica y en especial los lactantes con carga viral basal muy elevada, pueden requerir más de 12 semanas de tratamiento para conseguir un control completo de la replicación viral (Polo, et.al., 2016).

2.8.1.2 Rebote de carga viral

Se trata de la detección de cargas virales > 50 copias/ml, de forma repetida en un niño tras conseguir una supresión completa de la replicación del VIH, con carga viral indetectable (Polo, et.al., 2016).

2.8.1.3 Repuntes virológicos transitorios o blips

Son niveles de viremia siempre menores a 400 copias/mL detectados de forma aislada. En este caso es recomendable repetir una carga viral plasmática dentro de un periodo inferior a 4 semanas para confirmar supresión, así como evaluar la adherencia y la barrera genética del TAR (Polo, et.al., 2016).

2.8.2 Fallo inmunológico

Fracaso inmunológico se puede definir como el fracaso de lograr y mantener una respuesta de CD4 adecuado a pesar de la supresión virológica, por tanto, se consideran los pacientes con conteo < 200 células/mm³ al año de inicio de la TARGA (Tercero, 2016). El fallo inmunológico pese a la supresión viral es común en niños. Los pacientes con una severa inmunosupresión necesitan más de un año para recuperarse. El Panel de Terapia Antirretroviral y Manejo Médico de Niños con VIH no recomienda modificar el tratamiento farmacológico si hay supresión viral (pese al bajo conteo de CD4).

2.8.3 Fallo clínico

Se define como la aparición de un nuevo evento SIDA (Infección oportunista) o de otras manifestaciones clínicas como manifestaciones neurológicas o fallo de medro. Es necesario que el paciente lleve al menos 6 meses desde el inicio del tratamiento antirretroviral. En pacientes con situación inmunológica y virológica estables no siempre representa un fracaso del tratamiento, en especial en aquellos que inician el tratamiento muy inmunodeprimidos (Polo, et.al., 2016). No todos los casos de fallo clínico implican un fracaso terapéutico. Los niños que han sufrido daños irreversibles en sus pulmones, cerebro y otros órganos, pueden continuar teniendo infecciones recurrentes o síntomas en los órganos dañados debido a que la mejora inmunológica no revierte el daño a estos órganos (Tercero, 2016).

Es importante la precaución en la definición de fracaso clínico, y los hallazgos clínicos deben evaluarse siempre en un contexto inmunoviroológico. Es necesario considerar que en pacientes estables, el desarrollo de una infección oportunista (IO) puede no representar un fracaso clínico; la aparición de una IO en un paciente con inmunodepresión grave e inicio reciente de TARV y carga viral indetectable no debe ser interpretado como “fallo”, probablemente aún no se ha producido una reconstitución inmune adecuada, o puede tratarse de un síndrome de reconstitución inmune tipo respuesta paradójica si ya existía la infección oportunista, o desenmascarante, si no había sido detectada (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2013).

En la siguiente tabla se indican los criterios de fracaso terapéutico:

Tabla 5

Criterios de fracaso terapéutico

Viroológicos	<p>Respuesta viral incompleta: Después de haber recibido 6 meses de TARGA carga viral > 200 copias/ml. CV baja < 1 log luego de 12 semanas de TARGA CV arriba del nivel de detección en forma repetida después de 12 meses de terapia Si la CV inicial es muy elevada debe bajar al menos 1.5 - 2.0 log a los 6 meses, aunque no llegue a indetectable, principalmente en lactantes. Esto es aceptable en el caso de que el esquema este basado en IP en cuyo caso solo mejorando la adherencia el objetivo es alcanzado. Si el esquema está basado en INN el riesgo de resistencias es alto.</p> <p>Rebote virológico: Tras una supresión completa de la replicación viral, vuelve a detectarse el ARN viral principalmente si es >1000 copias/ml en plasma en dos controles con intervalo de un mes</p>
Inmunológicos	<p>Respuesta incompleta al TARV: - Menores de 5 años: inicia con CD4 < 15 % y no logra ↑ al menos un 5 % tras 1 año de tratamiento. - Mayores de 5 años: inicia con CD4 < 200 e incapaz de ↑ al menos 50 cel/mm³ después de 1 año de tratamiento.</p> <p>Deterioro inmunológico: - Cualquier edad: ↓ sostenida de un 5 % en el conteo CD4 con relación a los existentes al inicio del TARV - Mayores de 5 años: ↓ en el número absoluto de CD4 por debajo del conteo al inicio del TARV</p>
Clínicos	<p>Deterioro neurológico progresivo: Enlentecimiento o detención del crecimiento cefálico ↓Función cognitiva y disfunción motora.</p> <p>Fallo de medro: ↓sostenida de la velocidad de crecimiento a pesar de una nutrición adecuada</p>

	Infecciones recurrentes o graves: Persistencia o recurrencia de cuadros definitorios de Sida u otras infecciones graves
--	--

Fuente: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2013.

2.9 Incidencia y factores determinantes de fallo virológico

Varios factores se relacionan al hecho de que los pacientes pediátricos con VIH son más vulnerables que los adultos a caer en fallo virológico y resistencia terapéutica; tales factores incluyen el riesgo de resistencia durante la prevención de la transmisión madre-hijo, elevado ARN de VIH-1 en el plasma sanguíneo de los niños, un limitado número de formulaciones pediátricas de fármacos antirretrovirales para diferentes rangos de edad, farmacocinética variable, cambios rápidos en el peso corporal, poca adherencia, ambiente social, factores psicosociales y un pobre monitoreo biológico (Mossoro-Kpinde, et.al., 2017).

Un estudio realizado en pacientes pediátricos en el Hospital Roosevelt, determinó que se encontró resistencia antirretroviral 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% (Lizama, 2014).

2.9.1 Factores dependientes del paciente: adherencia:

La falta de adherencia al tratamiento es el factor más importante en pediatría. Ante un fracaso virológico lo primero que debe pensarse es en que se deba a un problema con la toma de los fármacos. Deberá sospecharse una falta de adherencia ante un rebrote importante en la carga viral y viremias fluctuantes sin mutaciones de resistencia. No obstante, la ausencia de mutaciones, no excluye que puedan existir poblaciones virales minoritarias no detectables por las pruebas de resistencia genotípicas convencionales (Polo, et.al., 2016).

2.9.2 Factores relacionados con el fármaco:

La potencia del régimen terapéutico, la falta de niveles en sangre por malabsorción, interacciones con fármacos o relacionadas con la alimentación y la dosificación errónea. También puede existir inadecuado cumplimiento debido a la formulación de algunos

FAR, el número y tamaño de los comprimidos o cápsulas, así como por limitaciones en el horario¹⁰. Factores que dependen del VIH, la presencia de resistencia a los FAR, pudiendo ser transmitida también de forma vertical (Polo, et.al., 2016).

2.9.3 Factores que dependen del VIH:

La presencia de resistencia a los fármacos antirretrovirales pudiendo ser transmitida también de forma vertical (Polo, et.al., 2016).

2.10 Manejo de pacientes pediátricos que presentan fallo virológico

El manejo de un niño con sospecha de fallo virológico debe incluir una evaluación de la adherencia terapéutica y la intolerancia medicamentosa, confirmación si la dosificación de medicamentos es correcta (y entendida tanto por el niño como por los cuidadores), consideración de la farmacocinética de los medicamentos y evaluación de la resistencia antirretroviral. Muchos factores pueden contribuir a una falla virológica, pero el obstáculo principal para alcanzar una supresión virológica es una adherencia terapéutica incompleta, con la subsecuente aparición de mutaciones virales que confieren parcial o total resistencia a uno o más de los fármacos antirretrovirales (Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2019).

Si se identifica una mala adherencia como causa del fracaso, se debe abordar por todo el equipo multidisciplinario, el origen de la misma, con objeto de corregirla y asegurar una adherencia persistente. Una vez que se ha descartado una mala adherencia como causa del fracaso virológico, debe ponerse en la balanza el beneficio de continuar un tratamiento que falló, con acumulación progresiva de resistencias, frente al posible beneficio de un cambio terapéutico. Si se decide un cambio terapéutico, se debería sustituir el mayor número de fármacos posible, con una terapia optimizada para lo cual se aconseja un test de resistencias genotípicas, mientras se mantiene la terapia (Ramos & Ruiz, 2012). Los principios básicos de un cambio terapéutico se reflejan en la *tabla 6*.

Tabla 6

Principios generales ante un fracaso virológico

Ante un fallo virológico, debe investigarse siempre las causas que lo han originado (incumplimiento terapéutico, interacciones farmacológicas, etc.) para intentar evitar que se repitan. • Realizar prueba genotípica de resistencia antes del cambio de TAR. Si el paciente no presenta valores de CD4 de riesgo, debe mantenerse el TAR hasta la llegada de los resultados de la prueba. • Sustituir el régimen fracasado para evitar acumulación de mutaciones de resistencia y el desarrollo de fracaso inmunológico y clínico.

- **Nunca se debe añadir un único nuevo fármaco a un régimen que falla. Es importante incluir al menos dos fármacos nuevos.**
- **El objetivo de todo cambio de TAR debido a fracaso virológico es lograr nuevamente la supresión de la replicación viral (carga viral indetectable).**
- **El enfoque terapéutico de un niño con múltiples fracasos es complejo y debe realizarse en una Unidad de Referencia con experiencia.**

Fuente: Ramos & Ruiz, 2012.

Es necesario diferenciar entre un primer fracaso terapéutico, tras una primera línea de terapia, en la cual se ven afectadas dos familias de fármacos, de un fracaso múltiple, en el cual suelen estar comprometidas las tres familias de antirretrovirales. Tras un primer fracaso virológico, una opción de cambio terapéutico es la sugerida en las últimas guías PENTA de 2009 (Tabla). Con esta estrategia es esperable que más de 80% de los niños alcancen una carga viral indetectable (Ramos & Ruiz, 2012).

Tabla 7

Estrategias terapéuticas en pacientes pediátricos en situación de fracaso virológico del TAR asociado a mutaciones de resistencia.

TAR previo	Nuevo TAR
2 ITIAN + 1 ITINN	2 ITIAN + 1 IP/r 2 ITIAN + 1 InInt
2 ITIAN + 1 IP/r	2 ITIAN + 1 ITINN 2 ITIAN + 1 IP/r distinto 2 ITIAN + 1 InInt 1 ITIAN + 1 ITINN + 1 IP/r distinto 1 ITIAN + 1 InInt + 1 ITINN o 1 IP/r distinto
TAR que incluye ITIAN, ITINN y IP/r	1 ITIAN + 1 IP/r 1 ITIAN + 1 IP/r + 1 InInt 1 ITIAN + 1 IP/r + ETR >1 ITIAN + 2 IP/r

ITIAN: Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido

ITINN: Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido

IP: Inhibidor de proteasa

IP/r: Inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir

InInt: antiácidos y otros productos con Mg, Zn, Ca, Fe, Al (incluye multivitamínicos y minerales).

Fuente:(Polo,et.al., 2016).

El manejo clínico del niño con múltiples fracasos es complejo, y requiere consulta en un centro de referencia con experiencia. Nunca se debería añadir un nuevo fármaco a un régimen que falla, pues se anticipa el fracaso virológico y la anulación de la efectividad del fármaco en cuestión. En el paciente que ha fracasado a las tres familias orales, puede ser útil reciclar algún fármaco previamente utilizado, sobre todo los de menor barrera genética, si bien hoy día, con la mayor disponibilidad de antirretrovirales, esta práctica no es habitual. En la nueva pauta de

rescate, debe tenerse en cuenta el número de comprimidos y la frecuencia de administración. En niños con historia de fracasos múltiples es difícil un rescate con una pauta una vez al día.

2.10.1 Exámenes de genotipo en pacientes con fallo virológico

Todo niño en fallo virológico documentado y una carga viral de al menos de 500 a 1000 cp/ml tiene indicación de genotipo. El test se debe realizar mientras el niño aún toma el TAR, máximo 4 semanas de interrumpido, ya que el estudio podría no detectar la mutación, porque solo la detecta en las especies virales mayores pero no en las menores (10-20% del virus circulante) pues el virus que predomina al suspender el TAR es el salvaje (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2013).

JUSTIFICACIÓN

El fallo terapéutico en pacientes pediátricos es un problema poco reconocido que recibe atención inadecuada en los campos de pediatría y programas de VIH. Muy pocos estudios han evaluado cohortes de niños que presentan fallo virológico. Sin guías apropiadas, los médicos usualmente no saben cómo asesorar una adherencia terapéutica apropiada en los niños y sus cuidadores. Esta incertidumbre puede llevar a atrasos en el cambio de regímenes, acumulación de mutaciones resistentes y secuelas a largo plazo (Bernheimer, et.al., 2015).

Por lo tanto, es importante estudiar el comportamiento de los pacientes pediátricos que presentan fallo virológico, ya que hay varios factores involucrados en la supervivencia de dichos pacientes, y es necesario evaluar los factores que permiten resolver el fallo. Además, es necesario determinar que intervenciones son más efectivas para la mejora de los pacientes con fallo virológico.

En Guatemala, no se cuenta con estudios sobre pacientes pediátricos que presentan fallo virológico. Las unidades de atención integral departamentales usualmente refieren a estos pacientes a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, localizada en el Hospital Roosevelt; ya que ésta cuenta con personal médico especializado, asesoría psicológica, social y nutricional, así como seguimiento farmacoterapéutico por parte de químicos farmacéuticos. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue realizar un estudio retrospectivo, para generar conocimiento sobre el progreso virológico de los pacientes que son referidos a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, a manera de evaluar si las intervenciones realizadas en esta unidad son efectivas para resolver el fallo virológico y lograr una mejor calidad de vida en el paciente.

La evaluación del impacto de las intervenciones médicas, farmacéuticas, nutricionales y psicosociales es importante para demostrar que el trabajo multidisciplinario que se realiza en la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, es indispensable para el manejo de enfermedades crónicas, como lo es la infección por el virus de inmunodeficiencia humana y las demás infecciones que son tratadas en la unidad.

OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

- 4.1.1. Evaluar las características sociales, virológicas, inmunológicas y clínicas de los pacientes pediátricos referidos de unidades de atención integral departamentales, y externas a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, durante los años 2003 a 2019.

4.2. Objetivos específicos

- 4.2.1 Describir las características sociales de los pacientes pediátricos con fallo virológico, al momento de ser trasladados a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”.
- 4.2.2 Definir la categoría CDC y las co-infecciones que presenten de los pacientes pediátricos con fallo virológico, al momento de ser trasladados a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”.
- 4.2.3 Determinar la carga viral y conteo de CD4 que presenten los pacientes pediátricos con fallo virológico, al momento de ser referidos a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, así como 6 y 12 meses después de haber sido trasladados a dicha unidad.
- 4.2.4 Especificar el tratamiento antirretroviral que tenían los pacientes pediátricos con fallo virológico, al momento de ser referidos a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, y el tratamiento de rescate que fue instaurado después de su traslado.
- 4.2.5 Determinar el resultado de los exámenes de genotipo realizados en los pacientes pediátricos con fallo virológico referidos a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”.
- 4.2.6 Medir el impacto las intervenciones farmacéuticas, nutricionales y psicológicas que se realicen en los pacientes pediátricos con fallo virológico referidos a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”.

HIPÓTESIS

Los pacientes pediátricos con fallo virológico referidos a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” durante los años 2003 a 2019, presentan resolución de fallo virológico y evidencian una evolución clínica favorable.

MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Universo y Muestra

6.1.1 Universo

Pacientes pediátricos VIH positivo con fallo virológico, que asisten a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”

6.1.2 Muestra

Pacientes pediátricos VIH positivo, provenientes de otras unidades de atención integral en el interior del país y la capital, que presentan fallo virológico y son referidos a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”.

6.2. Recursos

6.2.1 Recursos humanos

- Autora: Br. Stephanie Armas
- Asesor: Dr. Julio Werner Juárez
- Coasesor: Lic. Ricardo Peralta Herrera
- Coasesora: M.Sc. Eleonora Gaitán Izaguirre
- Asesor estadístico: Dr. Jorge Luis de León Arana
- Revisora: M.A. Raquel Pérez Obregón

6.2.2 Recursos materiales

- Expedientes de todos los pacientes pediátricos que hayan sido referidos a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, durante los años 2003 y 2019.
- Software estadístico Stata 12
- Paquete Office: Microsoft Excel

6.3. Método

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de expedientes de pacientes pediátricos, referidos a la Unidad de Atención Integral de VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, provenientes de otras unidades de atención integral del país.

Período de estudio: 2003 a 2019

6.3.1 Variables de estudio

Se realizó una base de datos de variables sociodemográficas, epidemiológica, clínicas, virológicas y de laboratorio que se consideren relevantes para el estudio. Con dichas variables se analizó estadísticamente su evolución clínica y respuesta al tratamiento de rescate.

A) Datos demográficos y epidemiológicos

- Edad
- Sexo
- Procedencia

B) Datos clínicos basales

- Categoría CDC al momento del traslado
- Co-infecciones o Virus de la hepatitis C (VHC) o Virus de la hepatitis B (VHB) o Virus de la hepatitis A (VHA) o Enfermedades de transmisión sexual (ETS)
- c) Datos virológicos
- Carga viral en el momento del traslado (ARN-VIH copias/mL)
- CD4 en el momento del traslado
- Resistencias basales a fármacos activos

C) Evolución clínica

- Régimen de tratamiento antirretroviral de rescate
- CD4 después de 6 y 12 meses con tratamiento de rescate
- Carga viral después de 6 y 12 meses con tratamiento de rescate
- Intervenciones farmacéuticas, psicológicas y nutricionales durante los 6 y 12 meses después del traslado a la Unidad de Atención Integral de VIH e

infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, provenientes de otras unidades de atención integral del país.

6.3.2 Cuadro operacional de variables

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión
Edad	Ordinal	Se define como el tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Se describirán las edades de todos los sujetos de estudio.	Años
Sexo	Nominal	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Se describirán los sexos de todos los sujetos de estudio.	Femenino o masculino
Procedencia	Nominal	Lugar del cual se origina una persona.	Se describirá las diferentes localidades de donde procedan los sujetos de estudio.	Departamento
CD4	Razón	Los linfocitos (las células) T CD4 ayudan a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otros inmunocitos, como los macrófagos, los linfocitos B y los linfocitos T CD8 para combatir la infección.	Los CD4 serán de utilidad para llevar a cabo una regresión lineal, en donde se desea observar si los CD4 aumentan con respecto al tiempo.	Número de células por milímetro cúbico de sangre (mm ³).
Carga viral	Razón	Carga viral es la cuantificación de la infección por virus.	La carga viral será de utilidad para realizar una regresión no lineal, y evaluar su comportamiento a través de tiempo. También será de utilidad para evaluar el impacto de las intervenciones.	Cantidad de partículas virales en los fluidos corporales
Co-infecciones	Nominal	Cuando una persona tiene dos o más infecciones al mismo tiempo.	Se expresarán de manera descriptiva.	Nombre de la patología.
Tratamiento farmacológico inicial	Nominal	Tratamiento con cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal.	Se utilizará para ver su impacto en la carga viral.	Cambio de los medicamentos antirretrovirales.
Tratamiento farmacológico final	Nominal			

6.3.3 Análisis estadístico

Las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes se expresaron de manera descriptiva.

Para determinar el comportamiento de la carga viral y los CD4 durante el período de estudio, se realizó una regresión no lineal, donde se observó el comportamiento de dichas variables con respecto a tiempo (6 y 12 meses después del traslado de pacientes). La consideración de las relaciones entre variables desde un planteamiento no-lineal como modelo explicativo da lugar a que las posibilidades de obtener una función mediante la que representar la relación se amplíen enormemente. Se pueden plantear modelos como: variable independiente fija, modelos con variable independiente aleatoria, modelos con variables cualitativas o modelos con errores auto-correlacionados (Jiménez, Arnau, Rosel, & Caballer, 2000). El punto de cohorte para la selección de datos en el caso de la carga viral fueron pacientes con cargas virales superiores a 60 copias/mL. Y en el caso de los CD4, fueron pacientes con más de 5 células/mm³.

Para determinar el impacto de las intervenciones que se realizan en la unidad (médicas, farmacológicas, farmacéuticas, nutricionales), se realizó un análisis de varianza y gráficos de Box-Plot; para demostrar el cambio de medias de la carga viral con respecto a los tiempos 0 (momento en el cual el paciente llega a la clínica), tiempo 1 (6 meses después de recibir atención en la clínica) y el tiempo 2 (1 año después de llegar a la clínica).

El análisis de varianza es útil para describir, analizar y entender el comportamiento de una variable a través del tiempo. El nombre "análisis de varianza" se basa en el enfoque en el cual el procedimiento utiliza las varianzas para determinar si las medias son diferentes. El procedimiento funciona comparando la varianza entre las medias de los grupos y la varianza dentro de los grupos como una manera de determinar si los grupos son todos parte de una población más grande o poblaciones separadas con características diferentes (Spiegel, A. Schiller, 2007).

Si el “valor p” es menor que el nivel de significancia (0.05) se concluye que hubo diferencia significativa en la carga viral y CD4 con respecto a los tiempos de evaluación (por lo tanto, que las medidas de intervención fueron efectivas).

Para realizar dicho análisis se normalizaron los datos, convirtiendo los valores de carga viral en logaritmo base diez y logaritmo natural hasta alcanzar la normalidad de los datos.

RESULTADOS

Tabla 1

Características demográficas/sociales de los pacientes referidos.

Variable	Pacientes (n = 35)	
	n	%
Sexo		
Femenino	14	40
Masculino	21	60
Edad (años)		
0-5	6	17
6-10	11	31
11-15	9	26
≥ 16	9	26
Departamento de residencia		
Quetzaltenango	11	31
Escuintla	9	26
Izabal	3	9
Petén	4	11
Guatemala	4	11
Jutiapa	1	3
Santa Rosa	1	3
Huehuetenango	2	6
Etnia		
Ladina	31	89
Maya	4	11
Escolaridad		
No definido	5	14
Ninguna	5	14
Preprimaria	3	9
Primaria	14	40
Básicos	7	20
Diversificado	1	3
Año de ingreso a la UAI*		
2003-2009	1	3
2010-2015	10	29
2016-2019	24	69
Personas/entidades encargadas del cuidado de los pacientes		
Ambos padres	4	11
Un padre/una madre	18	51
Familiar (abuelos, tíos)	10	29
Hogar	3	9

*UAI = Unidad de Atención Integral.

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

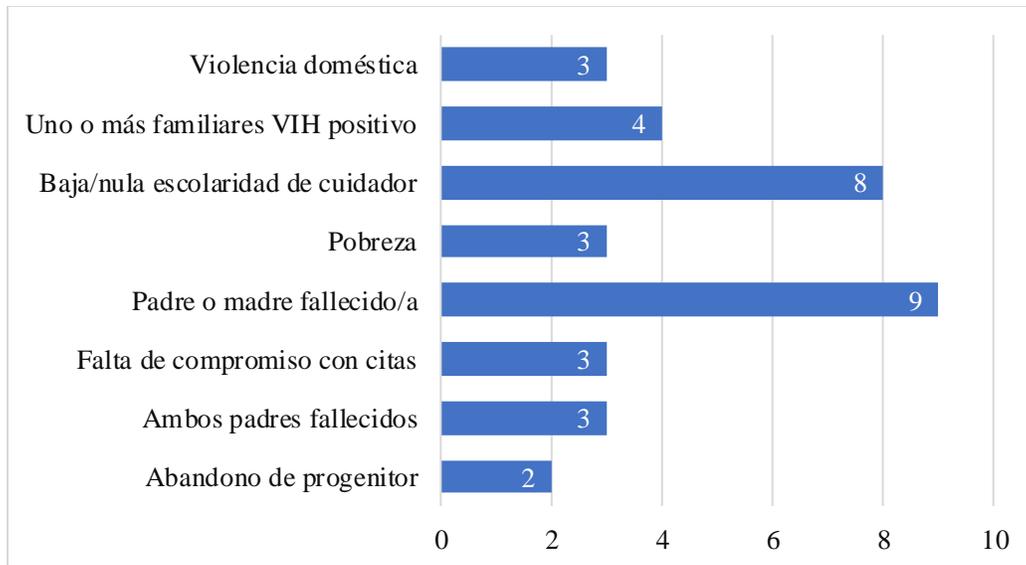


Figura 1. Factores de riesgo para mala adherencia terapéutica presentes en pacientes y/o cuidadores. Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

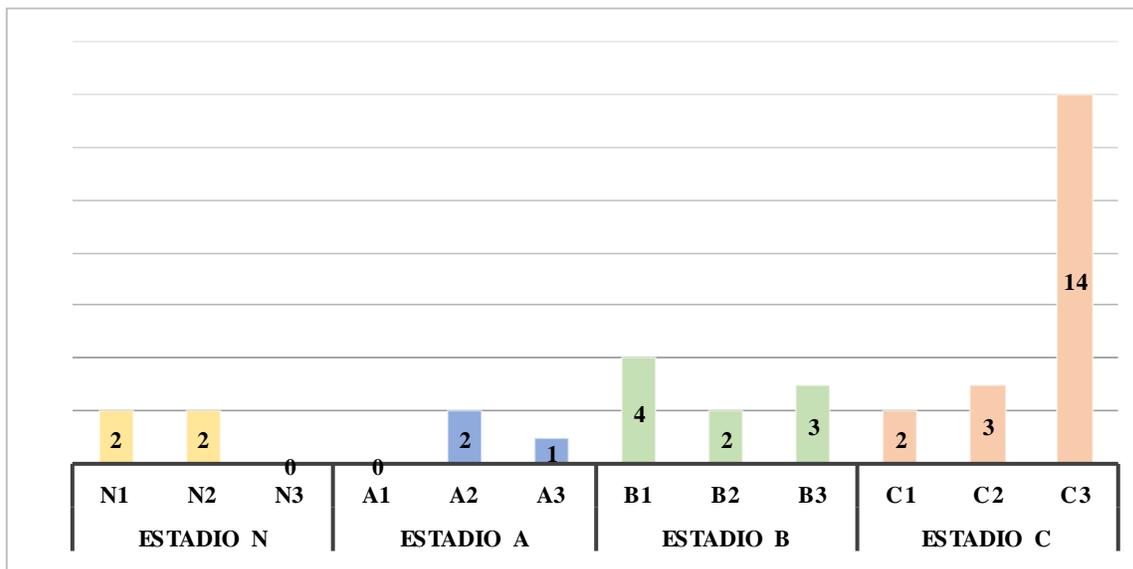


Figura 2. Distribución de estadios clínicos de los pacientes al momento de ser referidos a la UAI. Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

Tabla 2

Características clínicas basales de los pacientes, al momento de ingreso a la UAI.

Variable		Pacientes (n = 35)	
		n	%
Carga viral (copias/mL)			
	200 - 1,000	3	9
	1,001 – 99,999	11	31
	≥100,000	21	60
CD4 (células/μL)			
Menores de 12 meses	<750	1	3
	751- 1499	0	0
	>1500	0	0
1-5 años	<500	1	3
	501-999	2	6
	>1000	2	6
6 años en adelante	<200	10	29
	201-499	8	23
	>500	11	31
Coinfecciones			
	Adenopatías	2	6
	Candidiasis oral	2	6
	Celulitis	1	3
	Citomegalovirus	2	6
	Hematopatías	1	3
	Histoplasmosis	1	3
	Neumonía	4	11
	Paroditis crónica	1	3
	Toxoplasmosis	1	3
	Síndrome diarreico	1	3
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3
	Tuberculosis pulmonar	1	3
	Candidiasis y citomegalovirus	2	6
	Ninguna	15	43

*UAI = Unidad de Atención Integral.

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

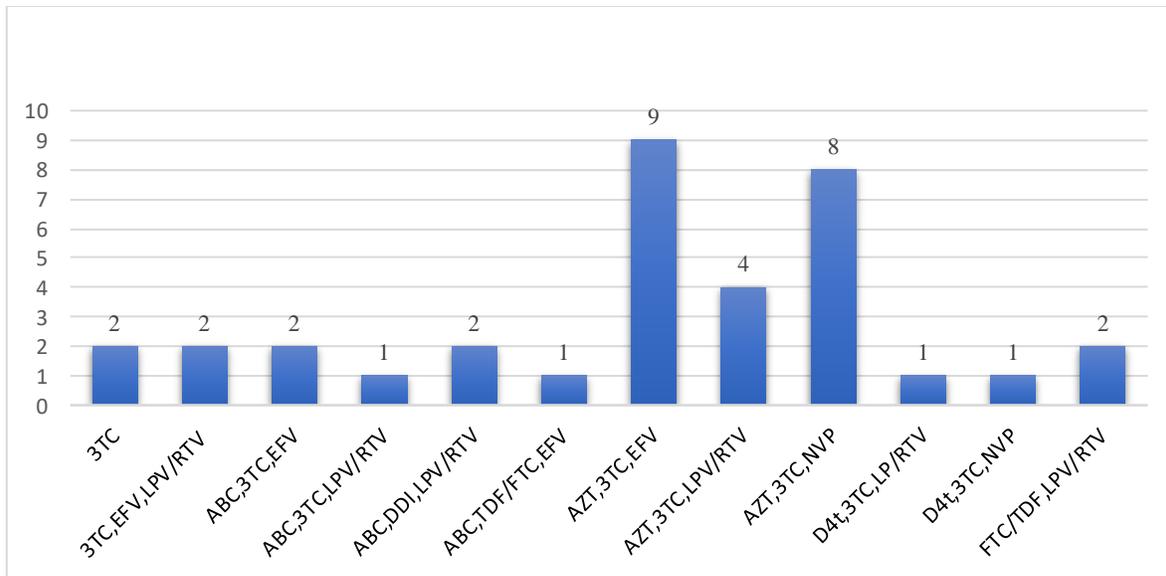


Figura 3. Esquemas de tratamiento antirretroviral al momento de ingreso a la UAI.

3TC = Lamivudina

EFV = Efavirenz

LPV/RTV = Lopinavir/Ritonavir

ABC = Abacavir

ddI= Didanosina

TDF = Tenofovir

FTC = Emtricitabina

AZT = Zidovudina

NVP = Neviparina

D4T = Estavudina

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

Tabla 3*Genotipo y perfiles de resistencia encontrados en los pacientes al momento de ingreso.*

Grupo antirretroviral	Mutación	Frecuencia	
		n	%
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN)	A62V	1	1.9
	D67N	7	13.2
	K219E	1	1.9
	K219N	2	3.8
	K65R	1	1.9
	K70R	4	7.5
	L74I	1	1.9
	L74V	1	1.9
	M184I	1	1.9
	M184V	23	43.4
	M41L	4	7.5
	M41LM	2	3.8
	T125F	1	1.9
	T215F	2	3.8
	V70I	1	1.9
	Y115F	1	1.9
Total	53	100.0	
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINAN)	K103N	13	44.8
	G190A	2	6.9
	V90IV	1	3.4
	Y181C	3	10.3
	P225H	1	3.4
	V108I	2	6.9
	V90I	5	17.2
	H221Y	1	3.4
	L100I	1	3.4
	Total	29	100.0
Inhibidores de proteasa (IP)	K20M	1	9.1
	M41I	1	9.1
	I54V	1	9.1
	V82A	1	9.1
	I84V	1	9.1
	I13V	1	9.1
	M46I	3	27.3
	V77I	2	18.2
Total	11	100.0	

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

Tabla 4

Evolución clínica (viral) de los pacientes referidos a los seis y a los doce meses después de ingresar a la UAI.

Carga viral (Copias/mL)	Datos basales		6 meses luego de ingreso		12 de meses luego de ingreso	
	n	%	n	%	n	%
Indetectable	0	0	14	40	25	71
21-200	0	0	9	26	5	14
201-999	3	9	3	9	1	3
1,000 – 99,999	11	31	3	9	3	9
≥ 100,000	21	60	6	16	1	3

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

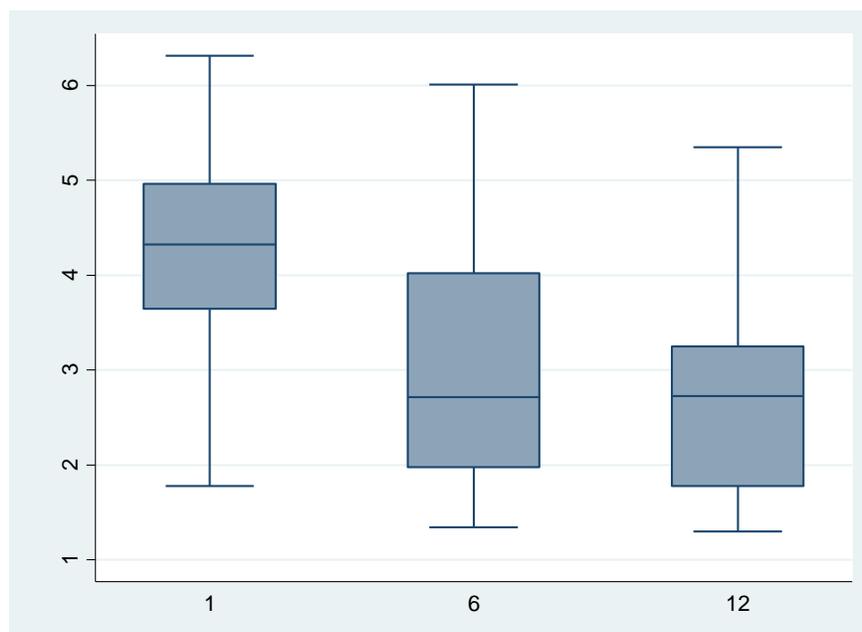


Figura 4. Gráfica “Box-plot” para la comparación de carga viral a lo largo del tiempo.

1= Carga viral al momento de ingresar a la UAI

6= 6 meses después de ingresar a la UAI, con tratamiento de rescate instaurado

12= 12 meses después de ingresar a la UAI, con tratamiento de rescate continuado.

En el eje “y” se puede observar que los datos utilizados fueron convertidos a logaritmo base 10, con la intención de alcanzar la normalidad de los datos.

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro"; gráfica obtenida con el software Stata 12.

Tabla 5

Análisis de varianza (ANOVA) sobre la carga viral versus el tiempo.

Source	Analysis of Variance			F	Prob > F
	SS	df	MS		
Between groups	31.1215435	2	15.5607718	12.71	0.0000
Within groups	75.8864727	62	1.22397537		
Total	107.008016	64	1.67200025		

Nota: Los datos utilizados para el análisis fueron convertidos a logaritmo base 10.

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro"; tabla obtenida con el software Stata 12.

Tabla 6

Evolución inmunológica de los pacientes referidos a los seis y a los doce meses después de ingresar a la UAI.

CD4 (células/ μ L)	Datos basales		6 meses luego de ingreso		12 de meses luego de ingreso		
	n	%	n	%	n	%	
Menores de 12 meses	≤ 750	1	3	1	3	1	3
	751- 1499	0	0	0	0	0	0
	≥ 1500	0	0	0	0	0	0
1-5 años	≤ 500	1	3	2	6	0	0
	501-999	2	6	2	6	3	9
	≥ 1000	2	6	1	3	2	6
6 años en adelante	≤ 200	10	29	5	14	4	11
	201-499	8	23	7	20	6	17
	≥ 500	11	31	17	49	19	54

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

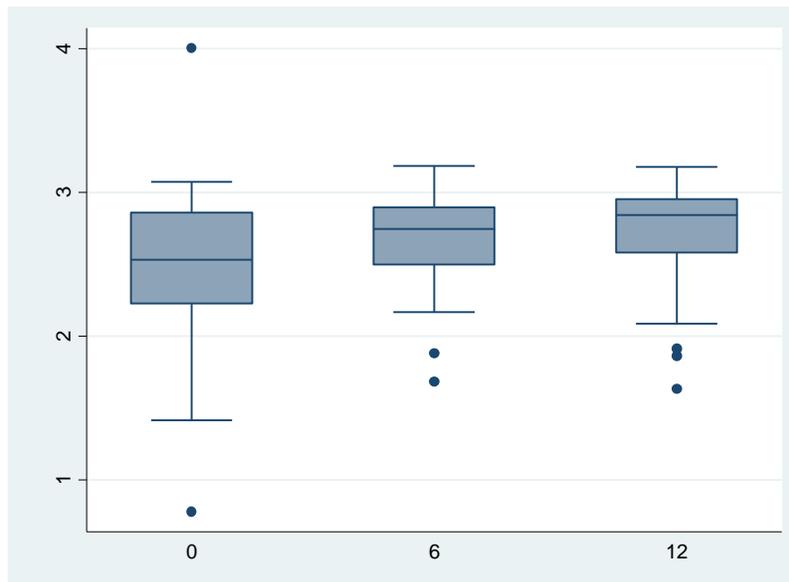


Figura 5. Gráfica “Box-plot” para la comparación de células CD4+ a lo largo del tiempo. Los datos utilizados para el análisis fueron convertidos a logaritmo base 10.

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro"; tabla obtenida con el software Stata 12.

Tabla 7

Análisis de varianza (ANOVA) de las células CD4+ versus el tiempo.

Analysis of Variance					
Source	SS	df	MS	F	Prob > F
Between groups	1.01350287	2	.506751436	2.48	0.0897
Within groups	19.0401426	93	.204732717		
Total	20.0536455	95	.211091005		

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro"; tabla obtenida con el software Stata 12.

Tabla 8

Esquemas de tratamiento antirretroviral “de rescate” en pacientes con fallo virológico.

TARGA de rescate	Cantidad de pacientes con cada esquema	Fallo virológico resuelto a los 6 meses		Fallo virológico resuelto a los 12 meses	
		Sí(n) Sí (%)	No(n) No (%)	Sí (n) Sí (%)	No(n) No(%)
3TC,EFV,LPV/RTV	1	1 (100%)	-	-	1 (100%)
3TC,SQV,LPV/RTV	1	1 (100%)	-	1 (100%)	-
ABC,DDI,LPV/RTV	2	-	2 (100%)	-	2 (100%)
ABC,RAL,LPV/RTV	1	1 (100%)	-	1 (100%)	-
AZT,3TC,EFV	1	-	1 (100%)	1 (100%)	-
AZT,3TC,LPV/RTV	1	1 (100%)	-	1 (100%)	-
AZT,3TC,SQV,LPV/RTV	1	1 (100%)	-	1 (100%)	-
AZT,DDI,LPV/RTV	4	3(75%)	1(25%)	3(75%)	1(25%)
AZT,TDF,LPV/RTV	8	4(50%)	4(50%)	6 (75%)	2 (25%)
AZT,TDF,RAL	1	-	1 (100%)	1 (100%)	-
AZT,TDF/FTC,LPV/RTV	2	-	2 (100%)	1(50%)	1(50%)
EFV,SQV,LPV/RTV	1	-	1 (100%)	1 (100%)	-
ETV,RAL,DRV/RTV	1	1 (100%)	-	1 (100%)	-
RAL, EFV	1	1 (100%)	-	1 (100%)	-
RAL,SQV,LPV/RTV	4	4(100%)	-	3(75%)	1(25%)
RAL,TDF,LPV/RTV	3	3 (100%)	-	3 (100%)	-
TDF,DTG,DRV/RTV	1	1 (100%)	-	1 (100%)	-
TDF/FTC,DTG,LPV/RTV	1	1 (100%)	-	1 (100%)	-

RAL = Raltegravir
 SQV = Saquinavir
 DTG = Dolutegravir

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

Tabla 9

Evaluación de la adherencia terapéutica de los pacientes referidos a la UAI.

Edad (años)	Media del porcentaje de adherencia terapéutica los 6 meses	Media del porcentaje de adherencia terapéutica los 12 meses
0-5	99.31%	99.19%
6-10	99.63%	99.18%
11-15	94.55%	95.44%
≥ 16	99.19%	97.32%

Fuente: Datos obtenidos de expedientes clínicos en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se demuestra la evolución de los pacientes pediátricos con fallo virológico que son referidos de otras unidades de atención integral, localizadas en distintos departamentos de Guatemala. Se recopiló la información de todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Atención Integral (UAI) de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", desde el año 2003 al 2019. En total 35 expedientes clínicos cumplieron con criterios de inclusión, los cuales conformaron la muestra de estudio. La mayoría de pacientes demostraron resolución del fallo virológico y pronóstico favorable.

En la **Tabla 1** se describen las características demográficas y sociales de los pacientes. El 60% fueron de sexo masculino. El 31% se encontraba en el rango de edad de 6 a 10 años y el 26% tenían un rango entre los 11 a 15 años. Cabe destacar que el 26% pacientes evaluados tenían más de 16 años. La OMS define la adolescencia como el periodo de crecimiento y desarrollo humano que se produce entre los 10 y los 19 años (Organización Mundial de la Salud, s.f.), por lo tanto, se considera en este estudio que la mayoría de pacientes se encuentran en la clasificación de "adolescentes". Algunos pacientes mayores a 18 años se tratan en la clínica de pediatría debido a que su conducta con respecto al tratamiento amerita un seguimiento más controlado.

Con respecto a los lugares de referencia, la mayoría de los pacientes fueron referidos de Quetzaltenango (31%), y Escuintla (26%). Escuintla por su parte es el departamento de Guatemala con mayor número de casos de VIH acumulados (Programa Nacional de Prevención de ITS, VIH y sida, 2018). Quetzaltenango en cambio es un departamento intermedio en cuanto a incidencia de VIH (puesto 11 en el 2018). De igual forma, se resalta que este estudio no pretende reflejar la incidencia de fallo virológico en cada departamento, ya que no se tiene información sobre el número total de casos en cada lugar; además el tamaño de la muestra no es significativo para demostrar una relación estadística. También se resalta que el 11% de casos referidos eran del departamento de Guatemala. Estos casos corresponden a otras clínicas en la capital donde el manejo de niños con fallo virológico resultó complicado, y fue necesario trasladarlos a la UAI en el Hospital Roosevelt que es un hospital de referencia.

El 89% de pacientes referidos eran de etnia ladina. El nivel de estudios para la mayoría fue primaria (40%) y básicos (20%). Algunos estudios concuerdan que la escolaridad en pacientes pediátricos no es tan determinante como la escolaridad de sus cuidadores, en relación con la adherencia terapéutica (Aguilar & Jovel, 2016; García & Juárez, 2014). Algo que sí influye en la adherencia terapéutica (y por lo tanto en el fallo virológico) es la relación del cuidador con el niño. Cuando el niño es cuidado

por sus familiares hay mayor riesgo de mala adherencia sobre todo si está a cargo de familiares de primer grado su madre o padre, ya que son personas que no están psicológicamente preparados por su problema agregado. Contrario a lo que podría pensarse, para lograr una buena adherencia en estos pacientes es aconsejable que el cuidado sea llevado a cabo por una persona diferente a sus progenitores (Aguilar & Jovel, 2016). Esto resulta interesante puesto que en este estudio, el 51% de los pacientes eran cuidados por un familiar de primer grado (madre o padre). El 29% eran cuidados por familiares que no eran sus progenitores y el 9% eran cuidados en hogares.

Se determinaron ciertas conductas o circunstancias de riesgo para una mala adherencia terapéutica (*Figura 1*). El factor de riesgo predominante fue el fallecimiento de uno de los progenitores (ya sea padre o madre). Lo cual implica que el otro progenitor deba hacerse cargo del cuidado del niño o una persona distinta al núcleo familiar. En muchos casos esto supone discriminación por parte de la persona a cargo del niño, ya que la responsabilidad del cuidado del menor recae en una sola persona (Monroy, 2008). Se determinó que otro factor de riesgo era la falta de compromiso por parte del cuidador para llevar al paciente a sus citas, lo cual está relacionado con lo mencionado anteriormente; o también, a que en algunos casos las personas a cargo de los pacientes viven en condiciones de pobreza y no cuentan con recursos para el transporte de los menores hacia la clínica. Monroy, S (2008) también determinó que una baja/nula escolaridad del cuidador se asocia a la no adherencia en los pacientes pediátricos. Este factor estuvo presente en 8 de los pacientes referidos en este estudio, siendo el segundo de mayor predominancia.

Al momento de ingresar a la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro" en el Hospital Roosevelt, los pacientes presentaban características que se determinaron durante la primera evaluación en el Hospital Roosevelt. En la **Tabla 2** se observa que todos los pacientes al momento de ser evaluados tenían fallo virológico; considerada en este estudio como la carga viral superior a 200 copias/mL, según guías estadounidenses (HIV.gov, 2019). La viremia posterior al fallo virológico es variable en cada individuo, influyen factores como terapia antirretroviral, grado de resistencia terapéutica, y duración del fallo virológico (HIV.gov, 2019). La guía del gobierno de Estados Unidos recomienda tratar cada caso según los niveles de viremia. Por tal motivo, se clasificaron los pacientes según su carga viral. Únicamente el 9% de pacientes tenían una carga viral entre 200 a 999 copias/mL. El resto tenían una carga viral significativamente alta. De hecho, el 60% tenía más de 100,000 copias/mL, lo cual indica que llevaban mucho tiempo en fallo virológico y el virus continuaba replicándose. Esto es un indicativo de que no fueron referidos de manera oportuna.

En el caso de las células CD4, se clasificó por edad el conteo de células debido a que en pediatría el conteo de CD4 va a variar conforme el crecimiento del niño. Por ejemplo, en los niños mayores de 6 años un valor de 750 células por micro litro podría considerarse como aceptable, sin embargo para los niños menores a 1 año esta cantidad refleja un deterioro inmunológico (ver *tabla 1* de los antecedentes) . Tomando en cuenta lo anterior, en el rango de pacientes menores a un año, se evidenció que 3% se encontraba en supresión grave. Lo mismo pudo observarse con el rango de 1-5 años y en dicho rango se observó también que el 6% se encontraba en supresión moderada al momento de ingreso.

Para el rango de niños mayores a 6 años se observó que el 29% tenía supresión grave, el 23% supresión moderada y el 31% se encontraba sin supresión inmunológica. Concluyendo así que la mayoría de pacientes al momento de ingreso tenían un grado de supresión inmunológica moderada-grave. Esto puede relacionarse también con el hecho de que más de la mitad de los pacientes presentaban al menos una coinfección. La coinfección más frecuente fue neumonía, estando presente en el 11% de los casos. Otras coinfecciones frecuentes fueron adenopatías, candidiasis, y citomegalovirus; dichas infecciones son típicas en pacientes inmunocomprometidos.

La **Figura 2** también refleja muy bien el estado inmunológico de los pacientes al momento de ingreso. Como se observa, 14 pacientes se encontraban en un estadio clínico C3, que se caracteriza por presentar inmunosupresión y síntomas severos. Dentro de esta misma clasificación, 3 pacientes presentaron estadio C2 y 2 pacientes presentaron estadio C1. La categoría B se refiere a pacientes con síntomas moderados, en donde también se encontraban una buena parte de los pacientes; la mayoría se encontraban en estadio B1 (sin inmunosupresión, pero con presencia de síntomas moderados). Pocos pacientes (7 en total) se encontraban en estadios N y A, indicando que tenían síntomas leves o no tenían síntomas en absoluto.

Todos los pacientes también tenían un tratamiento antirretroviral establecido en la clínica de referencia (**Figura 3**), que en este estudio se consideró como el tratamiento “basal” o inicial. Son notables tres esquemas que estaban presentes en la mayoría de los pacientes. El más común (presente en 9 pacientes) fue el esquema zidobudina (AZT) + lamivudina (3TC) + efavirenz (EFV). Según el **Anexo 4** es un esquema de elección empleado para niños mayores de 3 años o 10 kilos, donde se combinan dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN). El segundo esquema más común (presente en 8 pacientes), se compone de los mismos fármacos, variando únicamente en que usan nevirapina (NVP) como fármaco ITINAN, en lugar de efavirenz. En el tercer esquema más utilizado, utilizan otro tipo de combinación de fármacos. En éste combinan dos ITINAN más una combinación

de inhibidores de proteasa (IP). Este esquema, como se observa en el **Anexo 3** es el preferido para niños menores de 3 años o que pesan menos de 10 kg. Los demás esquemas estaban presentes en proporciones variables (1 o 2 pacientes) y también siguen las mismas recomendaciones de combinación de familias de fármacos. Sin embargo, en 2 casos se observó que únicamente tenían lamivudina como tratamiento antirretroviral. La literatura hace especial énfasis en que no se recomienda monoterapia para el tratamiento del VIH fuera de un ensayo clínico. El tratamiento recomendado para la infección por el VIH es siempre la politerapia (HIV.gov, 2019; Perry & Faulds, 1997). Sin embargo, la lamivudina en monoterapia puede utilizarse como terapia de “contención” cuando los pacientes se encuentran en fallo virológico y se desea una transición hacia la terapia de rescate, evitando así el desarrollo de resistencia farmacológica (Patten, 2018). En este caso la terapia de contención con lamivudina se utilizó durante el período de transición de los pacientes referidos hacia la unidad de atención integral en el Hospital Roosevelt.

El virus de VIH presenta una alta variabilidad genética. La mala adherencia terapéutica y el fallo virológico generan ciertas mutaciones en el virus que le confieren resistencia a la terapia antirretroviral y disminuyen las opciones terapéuticas (Mendizábal-Burastero, et.al., 2013). Por tal motivo, en todos los pacientes con fallo virológico referidos a la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", se les realizó una prueba de genotipo, en donde el objetivo fue determinar qué fármacos presentaban mutaciones y cuál era su perfil de resistencia. En la **Tabla 3** se agrupan las mutaciones por familia terapéutica. Como se observa, los fármacos con mayor número de mutaciones fueron los ITIAN. De este grupo, la mutación más frecuente (43.4%) fue la “M184V”. Dicho hallazgo concuerda con lo descrito en la literatura. *In vitro* esta mutación genera resistencia elevada a los fármacos lamivudina (3TC) y emtricitabina (FTC) (Vanegas-Otálvaro, Acevedo-Sáenz, Díaz-Castrillón, & Velilla-Hernández, 2014). Otra mutación frecuente (13.2%) en este grupo fue la de tipo “D67N”, que está asociada a baja resistencia para la zidovudina (AZT) (Stanford University, 2019).

Los hallazgos para el grupo de los ITINAN también concuerdan con datos reportados en la literatura. La mutación más frecuente fue la K103N. En un estudio realizado en pacientes adultos en la Unidad de Atención Integral del Hospital Roosevelt, esta mutación reportó resistencia en un 50% de los pacientes con esquemas de tratamiento de primera línea (Mendizábal-Burastero, et.al., 2013). Esta mutación causa generalmente resistencia en la nevirapina (NVP), el cual es un medicamento con una baja barrera genética. Una sola mutación puede causar resistencia en dicho medicamento (Yuncong, et.al. 2014). Es interesante mencionarlo, ya que se encontró también la mutación G190A, la cual causa resistencia de manera frecuente en la NVP. Como se mencionó anteriormente la nevirapina fue

un fármaco bastante utilizado en los esquemas de tratamiento iniciales, y los hallazgos de las mutaciones relacionadas con dicho fármaco permiten estimar que el fallo virológico era inevitable.

Por último, en la mayoría de expedientes no se encontraron mutaciones referentes al grupo de los IP. Esto es alentador ya que dichos medicamentos se consideran como de “tercera línea” y son la base para el tratamiento de rescate. Sin embargo, en algunos casos si se constató la presencia de mutaciones pertenecientes a esta clase. La más común fue la mutación M46I, que en pacientes *naive* (sin previa exposición a antirretrovirales) ocurre en un 0.1% a 0.4% de los virus. Esto se ha asociado a una reducción de la susceptibilidad del lopinavir (Standford University, 2019). Se resalta la importancia de tener acceso a genotipo porque en base a este examen, se diseña el esquema terapéutico de “rescate” más apropiado según el perfil de resistencia de cada persona. En este estudio fue posible encontrar genotipo en el 100% de los expedientes. Sin embargo, no se encontraron estudios en Guatemala sobre la cantidad de clínicas de atención a VIH que tienen el mismo tipo de acceso.

Luego de ingresar a la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", los pacientes reciben una evaluación integral por parte del equipo multidisciplinario y se inicia con la terapia de “rescate”, así como un estricto control de la adherencia terapéutica. El progreso de los pacientes fue interpretado de manera descriptiva y estadística, evaluando cada 6 meses su evolución clínica.

Como se indica en la tabla **Tabla 4** al inicio todos los pacientes se encontraban en fallo virológico, y el 60% de los mismos tenían una carga viral superior a las 100,000 copias por mililitro. Luego de 6 meses el 40% de los pacientes tenían una carga viral indetectable, y luego de 12 meses el 71% se encontraban con carga viral indetectable confirmando así que el fallo virológico había sido resuelto en la mayoría de los pacientes. Al final de estos 12 meses puede observarse que un 14% de pacientes persistía con carga viral entre 20 a 200 copias, lo cual se considera como “supresión viral” en donde la enfermedad está controlada y el fallo virológico resuelto (A. Gomez-Lobon, 2017). Luego de un año, únicamente 5 pacientes no presentaban resolución de fallo virológico. El 9% (3 pacientes) persistían con carga viral superior a las 1,000 copias y el 3% (1 paciente) presentó carga viral superior a las 100,000 copias. En la gráfica blox-plot (**Figura 4**) es posible corroborar esta respuesta virológica, ya que esta gráfica permite comparar las medianas (segundo cuartil) de cada tiempo de evaluación (6 y 12 meses). Como se observa, la mediana en el tiempo 0 varía significativamente con los tiempos 6 y 12, en donde las medianas son similares. Se confirma que la mediana de la carga viral es menor luego de 6 y 12 meses, en la mayoría de los pacientes.

Se realizó también un análisis de varianza (**Tabla 5**) en donde se evidenció la significancia estadística del cambio de carga viral a lo largo del tiempo ($P = 0.0000$), concluyendo que sí hubo un cambio de los valores de carga viral a partir del ingreso de los pacientes a la UAI, hasta un año después de tener seguimiento en esta unidad multidisciplinaria. Esto permite confirmar que el tratamiento de rescate instaurado fue efectivo en la mayoría de los casos, así como la adherencia terapéutica.

Se evaluó también la respuesta inmunológica de los pacientes con respecto al tiempo. En la **Tabla 6** se observa como fue el comportamiento de las células CD4 luego de 6 y 12 meses. Como se mencionó previo en esta discusión, es conveniente evaluar las células CD4 según la edad del paciente, ya que el número de CD4 no siempre indica el mismo estado inmunológico para todos. Con respecto a niños menores de 12 años, únicamente había un paciente en este rango de edad. Dicho paciente no evidenció una mejoría inmunológica durante el tiempo de evaluación, ya que sus células CD4 se mantuvieron por debajo de las 750 unidades.

Con respecto al rango de 1 a 5 años, los valores fueron variables. Luego de 12 meses ningún paciente tenía una concentración menor a 500 unidades de CD4, la mayoría de los pacientes a partir de los 6 meses mantuvieron una concentración de CD4 entre 501-999 unidades, lo cual es considerado como supresión “moderada”. Por último, en el rango de pacientes mayores a 6 años se observó que la mayoría sí obtuvo una mejoría inmunológica puesto que a los 6 meses el 49% presentaba más de 500 unidades de CD4 y a los 12 meses el 54% alcanzó este objetivo. Concluyendo que este rango de edad fue el grupo que evidenció mejor respuesta inmunológica ante la resolución del fallo virológico.

Es predecible que la **Figura 5** (box-plot) en cuanto al comportamiento de CD4 no arroje resultados concluyentes, ya que como se mencionó, la cantidad de CD4 es interpretada de manera diferente para cada rango de edad. Sin embargo, se realizó el análisis para ver el comportamiento general en todos los pacientes. Como es posible observar, el cambio de medianas en cada tiempo de evaluación no varió notoriamente. También es posible observar varios “puntos atípicos” que son los puntos fuera del límite superior o inferior, demostrando así que había valores que variaban demasiado con respecto a la mediana.

El análisis de varianza para los valores de CD4 (**Tabla 7**) indicó que el cambio de valores de CD4 con respecto al tiempo no fue significativo ($P=0.0897$), para todos los pacientes. Esto quiere decir que la respuesta inmunológica global de los pacientes no varió mucho con respecto al tiempo, y se mantuvo en valores relativamente constantes. Lado, et.al. (2001) en su estudio no encontró una correlación significativa entre la carga viral y la concentración de CD4, pero observó que generalmente una carga viral baja se asocia a un menor recuento de CD4. Lo mismo podría concluirse

de este estudio, donde el cambio de CD4 con respecto al tiempo no fue significativo, pero en la interpretación descriptiva sí se observó que la mayoría de los pacientes luego de 12 meses no presentaron inmunosupresión y si la presentaban era moderada.

El tratamiento antirretroviral conduce a la supresión viral y a la recuperación inmunológica, sin embargo la extensión de la recuperación inmune depende del grado de compromiso inmune previo al inicio de la terapia antirretroviral. El grado de compromiso inmune previo a la terapia antirretroviral afecta cuantitativa y cualitativamente la recuperación inmunológica del paciente, lo cual sugiere que pacientes con deterioro avanzado del sistema inmunológico pueden tener reservas limitadas para su recuperación (Noda , Vidal , Pérez , & Cañete , 2013). Se comprende entonces que en este estudio los valores de CD4 estuvieron condicionados por el estado inmunológico previo de cada paciente.

La recuperación inmunológica incompleta entre individuos con enfermedad avanzada puede estar relacionada con el depósito de colágeno y pérdida de la arquitectura de los órganos linfoides (Noda , Vidal , Pérez , & Cañete , 2013). Aunque realmente es difícil asociar un solo factor a la producción de células CD4. Estudios demuestran que la recuperación inmunológica puede tardar más tiempo que la recuperación virológica. Por ejemplo, un estudio demostró que la recuperación de CD4 fue del 51% a la semana 96 y del 75% en la semana 192. Sus predictores de una mejor recuperación fueron: edad temprana, sexo femenino, mayor cantidad de CD4 previo a antirretrovirales, y supresión virológica sostenida (Puthanakit, et.al. 2009). Se puede contrastar con esta investigación donde la mayoría de la población era de sexo masculino, el rango de edad predominante era de niños mayores, y la mayoría no tenían una elevada cantidad de CD4 al momento de ser referidos. Por lo tanto, es de esperarse que en los resultados se observe una lenta respuesta inmunológica al tratamiento de rescate.

En la **Tabla 8** se describen los distintos esquemas de rescate instaurados posterior a la fecha de ingreso. Dichos esquemas se establecieron luego de evaluar los resultados de genotipo previamente descritos. El esquema más utilizado, empleado en 8 pacientes, fue el de zidovudina (AZT) + tenofovir (TDF) + Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV). Básicamente se combina un medicamento de las tres clases principales de antirretrovirales (ITIAN, ITINAN e IP). La respuesta a dicho esquema fue variable, como se observa a los 6 meses solo el 50% de los pacientes resolvieron el fallo. Sin embargo, después de 12 meses el 75 % de pacientes ya habían resuelto el fallo.

Se puede observar que ciertos esquemas no evidenciaron resolución de fallo virológico ni a los 12 meses de haber empezado el tratamiento. Tal es el caso del esquema abacavir (ABC) + didanosina (ddI) + lopinavir/ritonavir (LPV/RTV). Debido a que los esquemas se implementan en base al perfil

de resistencias en el genotipo, el factor que podría asociarse a esta falta de eficacia del tratamiento es la inadecuada adherencia de los pacientes.

La mayoría de esquemas, a excepción de dos, permitieron resolver el fallo virológico a los 12 meses después de haber iniciado el tratamiento. Esto recalca la importancia de realizar el examen de genotipo previo a dar nuevas opciones terapéuticas.

La adherencia superior al 95% es requerida para alcanzar la máxima supresión viral (Kim, Lee, Park, Bang, & Lee, 2018). Es ampliamente reconocida la importancia de los equipos multidisciplinarios para la adherencia terapéutica en pacientes VIH positivos. Este equipo debe estar conformado por médicos, que realizan la prescripción, farmacéuticos, encargados del asesoramiento farmacológico y la dispensación del tratamiento; y enfermeras, psicólogos y psiquiatras como apoyo en la atención al paciente (SEHF, 1999). Dicho trabajo se evidencia en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", ya que en este estudio se pudo corroborar con los resultados de la adherencia terapéutica (**Tabla 9**). Se observa que la media del porcentaje de adherencia a los 6 y a los 12 meses es arriba del 99% en la mayoría de pacientes. Sin embargo, es posible notar que la adherencia disminuye conforme aumenta el rango de edad. El grupo que evidenció una menor adherencia fue el rango de 11 a 15 años, ya que a los 6 meses tenían una media de 94.55% y a los 12 meses una media de 95.44%. Esta ligera variación con respecto a los demás se asocia a la transición al periodo de la adolescencia, donde los niños empiezan a requerir más independencia de su cuidador, pero a la vez olvidan tomar su medicamento.

De manera general y en base a los resultados obtenidos, se considera que en la Unidad de Atención Integral de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", el manejo de los pacientes pediátricos con fallo virológico es el óptimo. Los esfuerzos del equipo multidisciplinario contribuyen a una buena adherencia terapéutica y la posibilidad de realizar exámenes de genotipo permiten el diseño de una efectiva terapia de rescate. No se encontraron estudios sobre la presencia de dichos factores en las demás unidades de atención de VIH en los departamentos de Guatemala, por lo que sería interesante que en futuras investigaciones se evalúen e implementen estrategias para la prevención de fallo virológico en pacientes pediátricos de las diferentes áreas rurales del país.

CONCLUSIONES

1. La mayoría de pacientes pediátricos referidos se encontraban en el rango de edad adolescente (10 a 19 años).
2. Los departamentos de Escuintla y Quetzaltenango refirieron la mayor cantidad de pacientes, con un 31% y 26% respectivamente.
3. El 51% de los pacientes eran cuidados por un familiar de primer grado, lo cual es considerado un factor de riesgo para la adherencia terapéutica.
4. Otros factores de riesgo relacionados a una mala adherencia fueron la pérdida por fallecimiento de un progenitor, y la baja/nula escolaridad de los cuidadores.
5. Al momento de ingreso a la Unidad de Atención Integral (UAI) de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", el 60% de los pacientes tenían una carga viral superior a 100,000 copias/mL.
6. El conteo inicial de CD4 demostró que la mayoría de pacientes tenían un grado de supresión inmunológica moderada-grave al momento de ingreso, y además 14 pacientes presentaron un estadio clínico C3.
7. La mayoría de pacientes referidos contaban con un tratamiento inicial de primera línea, y dos pacientes tenían lamivudina como terapia de contención.
8. En los exámenes de genotipo los inhibidores de la transcriptasa inversa presentaron la mayor cantidad de mutaciones (53 en total) y en este grupo la mutación más frecuente fue M184V.
9. Luego de 12 meses de haber ingresado a Unidad de Atención Integral (UAI) de VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", el 71% de los pacientes referidos presentó una carga viral indetectable, y el 14% alcanzaron supresión viral adecuada. El análisis de varianza demostró que la resolución de fallo virológico fue estadísticamente significativa ($P= 0.000$).

10. No fue posible evidenciar un cambio significativamente estadístico en la evolución de CD4 con respecto al tiempo ($P=0.0897$). Descriptivamente se observó que los pacientes con un mayor rango de edad tenían una mejor evolución inmunológica.
11. El esquema de rescate ABC+ddI+ LPV/RTV no fue efectivo para resolver el fallo virológico a los 12 meses de haber iniciado.
12. La mayoría de pacientes presentaba una adherencia del 99% posterior a su ingreso a la clínica. Sin embargo, los pacientes de 11 a 15 años evidenciaron dificultad para alcanzar adherencia superior al 95%.

RECOMENDACIONES

1. Determinar la prevalencia de pacientes pediátricos con fallo virológico en los departamentos que refirieron pacientes para este estudio, principalmente Escuintla, Quetzaltenango, Petén e Izabal.
2. Facilitar el acceso a pruebas de genotipo y su adecuada interpretación en todas las unidades de atención integral de VIH en los departamentos de Guatemala.
3. Promover la identificación oportuna de fallo virológico en pacientes pediátricos según las determinaciones de carga viral.
4. Incentivar el traslado inmediato de pacientes pediátricos con fallo virológico hacia las unidades de atención integral de referencia, localizadas en la ciudad de Guatemala.

REFERENCIAS

- A. Gomez-Lobon, e. a. (2017). Seguimiento del primer año de tratamiento antirretroviral en pacientes naive en un hospital de tercer nivel. *Infectio*, 21(3), 168-175.
- Aguilar, C., & Jovel, L. (2016). Factores sociales relacionados con mala adherencia Antirretroviral en pacientes pediátricos. Hospital Mario Catarino Rivas. *Acta Pediátrica Hondureña*, 6(2), 458-465.
- Alave, J., Paz, J., González, E., Campos, M., Rodríguez, M., Willig, J., & Echevarría, J. (2013). Factores asociados a falla virológica en pacientes infectados con VIH que reciben terapia anti-retroviral en un hospital público del Perú. *Revista Chilena de Infectología*, 30 (1): 42-48.
- Bernheimer, et.al. (2015). Paediatric HIV treatment failure: a silent epidemic. *Journal of the international AIDS society*, 18(1): 20-90.
- Boza, R. (2017). Revisión de Tema: Patogénesis del VIH/SIDA. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina*: 5(1): 28:46.
- Chávez, A. (2000). Infección por VIH en pediatría. *Revista chilena de pediatría*, 71(2): 89-97.
- Delgado, R. (2011). Características virológicas del VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(1): 58-65.
- García, I., & Juárez, M. (2014). Promoción de una mayor adherencia terapéutica en niños con VIH/SIDA mediante entrevista motivacional*. *Universitas Psychologica*, 13(2): 651-660. doi:10.11144/Javeriana.UPSY13-2.pmat
- Gómez, N. (2018). Infección VIH en Pediatría. *Pediatr Integral*, XXII (7): 333 – 341.
- González, V., & Gutiérrez, S. (2018). Revalencia de resistencia a los anti-retrovirales en niños y adolescentes uruguayos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana en el Centro de Referencia VIH-SIDA. Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Revista chilena de infectología*, 35(5): 509-517.
- Gorbea, M. (2008). Transmisión materno-infantil del VIH/SIDA. La otra cara de la pandemia. *Revista Mexicana de Pediatría*, 241-246.
- Grandal, M. (2014). *Características clínicas, virológicas e inmunológicas de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en el área sanitaria de A Coruña en los últimos 10 años: evolución clínica y respuesta al tratamiento antirretroviral*. Coruña: Universidad de da Coruña.
- HIV.gov, C. i. (2019). *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV*. Obtenido de Virological failure: <https://clinicalinfo.hiv.gov/es/node/9299?view=full>
- Jiménez, P., Arnau, j., Rosel, J., & Caballer, A. (2000). La modelización de relaciones no lineales: aspectos teóricos. *Psicothema*, 12(2): 315-319.

- Kim, J., Lee, E., Park, B., Bang, J., & Lee, J. (2018). Adherence to antiretroviral therapy and factors affecting low medication adherence among incident HIV-infected individuals during 2009–2016: A nationwide study. *Scientific Reports*. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-018-21081-x>
- León-Leal, J., González, F., & Pacheco, M. (2014). La infección por VIH en la infancia y la adolescencia: avances biomédicos y resistencias sociales. *Pediatr Integral*, XVIII (3): 161-174.
- Lizama, G. (2014). *Resistencia a antirretrovirales en niños infectados por VIH/SIDA*. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Llano, A. (2004). *Factores del Huésped que afectan la progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)*. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona.
- Mendizábal-Burastero, et.al. (2013). Perfil de resistencia del VIH-1 a anti-retrovirales en pacientes con fallo virológico. Hospital Roosevelt-Guatemala 2008-2012. *Rev Chilena Infectol*, 30(6), 630-637.
- Monroy, B. (2008). *Factores que intervienen en la adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes pediátricos con VIH/SIDA*. (Tesis de grado). Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Mossoro-Kpinde, et.al. (2017). High levels of virological failure with major genotypic resistance mutations in HIV-1-infected children after 5 years of care according to WHO-recommended 1st-line and 2nd-line antiretroviral regimens in the Central African Republic. *Medicine of Baltimore*, 96(10): e6282.
- Nava, A. (2015). *Prevalencia y características de la hipertensión arterial en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana* (tesis doctoral). Salamanca: Universidad de Salamanca.
- Newel, M. (1998). Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV. *AIDS*, 12 (8): 831–837.
- Noda, A., Vidal, L., Pérez, J., & Cañete, R. (2013). Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. *Revista Cubana de Medicina*, 52(2), 118-127.
- Patten, e. (2018). Lamivudine monotherapy as a holding regimen for HIV-positive children. *PLoS One*, 13(10). doi:10.1371/journal.pone.0205455. PMID: 30308013
- Perry, C., & Faulds, D. (1997). Lamivudine. A Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of HIV Infection. *Drugs*, 657–68. doi:<https://doi.org/10.2165/00003495-199753040-00008>
- Puthanakit, e. (2009). Pattern and Predictors of Immunologic Recovery in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children Receiving Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Based Highly Active Antiretroviral Therapy. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 488-492.
- Ramos, J., & Ruiz, M. (2012). Terapia antirretroviral de rescate en niños con infección por VIH. *Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)*, 161-165.
- Rivera, M. (2002). Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en pediatría. *Rev Med Hond*, 70:127-131.

- Rodriguez, E., & Castillo, R. (2013). Revisión bibliográfica sobre VIH/sida. *Multimed*, 17(4):1-25.
- Rosas, A., Hernández, P., Nájjar, I., Guzmán, C., & Castañeda, F. (2013). Características estructurales y funcionales del Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Enfermedades Infecciosas Microbiológicas*, 33(4): 163-173.
- Ruiz, G., López, A., & Rendón, M. (2001). Disminuir la transmisión vertical VIH-SIDA: “esperanza de vida”. *Rev Med Risaralda*, 7(1): 24-29.
- Organización Mundial de la Salud. (s.f.). *Desarrollo en la adolescencia*. Obtenido de https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/es/
- Sánchez, C., Acevedo, J., & González, M. (2012). Factores de riesgo y métodos de transmisión de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Revista CES Salud Pública*, 3(1): 28-37.
- Santana, A., Dominguez, C., Lemes, A., Molero, T., & Salido, E. (2003). Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Diagn Biol*, 52 (1): 07-18.
- SEHF. (1999). *Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral*. Obtenido de <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/adherencia/adherencia99.pdf>
- Programa Nacional de VIH y SIDA. (2018). *Informe GAM Guatemala. Monitoreo Global de SIDA 2018*. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
- Tercero, L. (2016). *Estado virológico - inmunológico y causas de falla virológica en pacientes con vih/sida en araa en el hospital “antonio lenin fonseca” de enero 2009 a noviembre 2014*. (Tesis de grado). Managua: Universidad Nacional Autónoma de Managua.
- Stanford University (2019). *NRTI Resistance Comment*. Obtenido de <https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/comments/NRTI/>
- Vanegas-Otálvaro, D., Acevedo-Sáenz, A., Díaz-Castrillón, J., & Velilla-Hernández, P. (2014). Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. *Revista CES Medicina*, 28(1).
- Yuncong, e. (2014). The development of drug resistance mutations K103N Y181C and G190A in long term Nevirapine-containing antiviral therapy. *AIDS Res Ther*. 11-36.

ANEXOS

Anexo I. Sistema de clasificación para la infección por VIH en Pediatría. CDC 1994 (Menores de 13 años).

<i>Categoría N: asintomática.</i>
Niños sin signos ni síntomas atribuibles a la infección por el VIH, o solo una de las condiciones de la Categoría A.
<i>Categoría A: sintomatología leve.</i>
Niños que presentan dos o más de las siguientes condiciones, pero ninguna de las que se describen en las Categorías B y C. -
<ul style="list-style-type: none"> - Linfadenopatía ($\geq 0,5$ cm en más de dos localizaciones) - Hepatomegalia - Esplenomegalia - Dermatitis - Parotiditis - Infección recurrente o persistente de las vías respiratorias superiores, sinusitis u otitis media
<i>Categoría B: sintomatología moderada</i>
Niños que presentan manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por VIH diferentes de las Enumeradas en la Categorías A y C. Ejemplos:
<ul style="list-style-type: none"> - Anemia ($< + 8$ g/dl), neutropenia ($< 1.000/mm^3$) o trombocitopenia ($< 100\ 000/mm^3$) persistente por 30 días o más - Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (episodio único) - Candidiasis orofaríngea (algorra) persistente (> 2 meses) en niño mayor de 6 meses - Diarrea recurrente o crónica - Infección por Citomegalovirus, de comienzo antes del mes de edad - Estomatitis por virus Herpes simplex (VHS), recurrente (más de 2 episodios en 1 año) - Bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS, de inicio antes del mes de edad - Herpes Zoster, al menos 2 episodios o más de un dermatoma - Neumonía intersticial linfoide (NIL) - Nocardiosis - Toxoplasmosis, inicio antes del mes de edad - Varicela diseminada - Hepatitis - Miocardiopatía - Nefropatía - Fiebre persistente (duración > 1 mes)
<i>Categoría C: sintomatología severa.</i>
Niños que presentan alguna de las condiciones enumeradas en la definición de caso de SIDA de 1987, a excepción de la NIL
<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones bacterianas confirmadas, graves (septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis o artritis, o abscesos de órganos internos), múltiples o recurrentes. Al menos dos episodios en dos años. - Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea y pulmones) - Criptococosis extrapulmonar - Criptosporidiosis o isosporidiosis con diarrea de más de 1 mes de duración

- Enfermedad por CMV (localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos)
- Infección por VHS con úlceras mucocutáneas persistentes durante más de 1 mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis, de cualquier duración, que se inicie después del mes de vida
- Neumonía por *Pneumocystiscarini*
- Toxoplasmosis cerebral, de inicio posterior al mes de vida
- Bacteremia por Salmonellas no tíficas, recurrente
- Infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diseminada o extrapulmonar
- Infección por *Mycobacterium avium* complex, diseminada (localización distinta de pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Infección por otros *Mycobacterium*, diseminada (localización distinta de pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Infecciones por otros agentes oportunistas
- Encefalopatía progresiva: al menos uno de los siguientes hallazgos progresivos, presentes durante al menos 2 meses: a) pérdida o retraso en la adquisición de logros propios de la edad, o disminución de la capacidad intelectual, b) alteración del crecimiento del cerebro o microcefalia, c) déficit motor simétrico
- Linfoma primario de sistema nervioso central
- Otros linfomas
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sarcoma de Kaposi
- Síndrome de emaciación: pérdida mantenida de peso > 10%, más diarrea crónica (al menos 30 días), o fiebre documentada (durante mínimo 30 días, intermitente o constante)

Fuente: (Chávez , 2000).

Anexo 2. Clasificación de fármacos antirretrovirales.

Familia	Acción	Fármacos
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleó(t)ido (ITIAN)	A nivel de la transcriptasa inversa viral bloqueando la síntesis de ADN a partir del ARN viral. Bloquean la enzima mediante su unión al centro activo de la misma.	Abacavir (ABC) Zidovudina (AZT) Didanosina (ddI) Estavudina (d4T) Lamivudina (3TC) Emtricitabina (FTC) Tenofovir (TDF o TFV)
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINAN)	A nivel de la transcriptasa inversa viral bloqueando la síntesis de ADN a partir de ARN viral. La diferencia radica en que se unen a otro sitio de la enzima, pero no a su centro activo	Nevirapina (NVP) Efavirenz (EFV) Etravirina (ETR)
Inhibidores de proteasa (IP)	A nivel de la proteasa viral, que actúa en el proceso del procesado de transcritos virales para la regulación del ensamblaje de nuevos viriones.	Saquinavir (SQV) Ritonavir (RV) Lopinavir (LPV) Darunavir (DRV)
Inhibidores de la Integrasa (INI)	A nivel de la integrasa viral evitando que el virus pueda insertar su ADN en el material genético de la célula huésped.	Raltegravir (RAL) Dolutegravir (DTG)
Inhibidores de la fusión (IF)	Impiden la entrada del VIH-1 en las células huésped bloqueando la adhesión del VIH a las células inmunes y/o la disolución de la cubierta del virus con la membrana de la célula (fusión).	Enfuvirtida (T-20)
Antagonistas de CCR5	Actúan bloqueando el correceptor celular CCR5 impidiendo la posterior fusión de las membranas viral y celular	Maraviroc (MCV)

Fuente: Grandal, 2014.

Anexo 3. Esquema de Primera Línea Para Pacientes Pediátricos Menores de 3 años o Menores de 10 kilos.

	A	+	B
Opción 1 Preferidos	Abacavir **** (ABC) (8mg/kg/dosis c/12h) + Lamivudina (3TC) RN (2mg/kg/ c/12h) Pediátrico(4mg/kg/ c/12h Ô Zidovudina (AZT) (180- 240mg/m2/dosis c/12h + Lamivudina RN (2mg/kg/ c/12h) Pediátrico(4mg/kg/ c/12h	+	Lopinavir/ritonavir** menor 15kg: 12mg LPV/r /kg/ c/12h
Opción 2 Alternativas	Didanosina (DDI) (2s a 8m: 100mg/m2/dosis c/12h) Mayor 8m: 120mg/m2/dosis c/12h) + 3TC RN (2mg/kg/ c/12h) Pediátrico(4mg/kg/ c/12h ò AZT (180-240mg/m2/dosis c/12h + ABC 8mg/kg/dosis c/12h) ò AZT 180-240mg/m2/dosis c/12h + DDI (2s a 8m: 100mg/m2/dosis c/12h) Mayor 8m: 120mg/m2/dosis c/12h)	+	Nevirapina * Mayor 14 d: iniciar 120-150mg/m2/una vez al día *14días después a 200mg/m2/dosis c/12h ó LPV/RTV menor 15kg: 12mg LPV/r /kg/ c/12h
Opción 3 Uso en circunstancias especiales	Estavudina (D4T)*** Menor 14d: 0.5mg/kg/dosis c12h Mayor 14d: 1mg/kg/dosis c 12h + Lamivudina RN (2mg/kg/ c/12h) Pediátrico(4mg/kg/ c/12h	+	Nevirapina* Mayor 14 d: iniciar 120-150mg/m2/una vez al día *14días después a 200mg/m2/dosis c/12h ó Lopinavir/ritonavir** menor 15kg: 12mg LPV/r /kg/ c/12h

* Si la Nevirapina fue utilizada por la madre durante el embarazo o por el recién nacido durante la profilaxis, y el niño se infectó, no se debe utilizar como terapia inicial. ** Aprobado para > 14 días de vida *** Utilizar en casos de reacción de hipersensibilidad a ABC más anemia severa. **** En > 3 meses de edad

Fuente: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2013.

Anexo 4. Esquema de Primera Línea Para Pacientes Pediátricos Mayores de 3 años o Mayores de 10 kilos

	A	+	B
Opción 1 Preferidos	<p>Abacavir (ABC) (8mg/kg/dosis c/12h) + Lamivudina (3TC) (4mg/kg/ c/12h)</p> <p>ò Zidovudina (AZT) (180-240mg/m2/dosis c/12h</p> <p>+</p> <p>Lamivudina (4mg/kg/ c/12h)</p> <p>ò Tenofovir TDF** (8mg/kg/día una al día)</p> <p>+</p> <p>3TC o Emtricitabina FTC (4mg/kg/ c/12h) ó (6mg/kg/ peso una al día</p>	+	<p>Efavirenz 10-15kg 200mg/día 15-20kg 250mg/día 20-25kg 300mg/día 25-32.5kg 350mg/día 32.5-40kg 400mg/día>40kg</p> <p>600mg/día ò LPV/rtv menor 15kg: 12mg LPV/r /kg/ c/12h 15Kg a 40kg: 10mg LPV/kg/dosis c/12k</p> <p>ò</p> <p>Atazanavir/rtv ATV/rtv* Peso 15 a <25 kg: ATV 150 mg</p> <p>+</p> <p>ritonavir (RTV) 80 mg, ambos una vez al día.</p> <p>-Peso 25 a <32 kg: ATV 200 mg ambos una vez al día Peso 32 a <39 kg: ATV 250 mg una vez al día Peso >39 kg: ATV 300 mg una vez al día</p>
Opción 2 Alternativa	<p>Didanosina (DDI) Mayor 8m: 120mg/m2/dosis c/12h) +3TC RN (2mg/kg/ c/12h) Pediátrico(4mg/kg/ c/12h</p> <p>ó</p> <p>AZT (180-240mg/m2/dosis c/12h + ABC 8mg/kg/dosis c/12h)</p> <p>ó</p> <p>AZT 180-240mg/m2/dosis c/12h +DDI (2s a 8m: 100mg/m2/dosis c/12h)</p> <p>Mayor 8m: 120mg/m2/dosis c/12h) ó TDF*** 8mg/kg/día c/24h + 3TC 4mg/ kg/ c/12h</p> <p>ó</p> <p>FTC 6mg/kg/peso c/24h</p>	+	<p>Nevirapina (iniciar 120-150mg/m2/una vez al día *14días después a 200mg/m2/dosis c/12h</p> <p>ó</p> <p>Efavirenz 10-15kg 200mg/día 15-20kg 250mg/día 20-25kg 300mg/día 25-32.5kg 350mg/día 32.5-40kg 400mg/día>40kg 600mg/día</p> <p>ó</p> <p>LPV/rtv menor 15kg: 12mg LPV/r /kg/ c/12h 15Kg a 40kg: 10mg LPV/kg/dosis c/12k ó ATV/rtv*</p>

			<p>Peso 15 a <25 kg: ATV 150 mg + ritonavir (RTV) 80 mg, ambos una vez al día.</p> <p>-Peso 25 a <32 kg: ATV 200 mg ambos una vez al día</p> <p>Peso 32 a <39 kg: ATV 250 mg una vez al día</p> <p>Peso >39 kg: ATV 300 mg una vez al día</p>
Opción 3 Uso circunstancias especiales	<p>Estavudina**** Mayor 14d: 1mg/kg/dosis c 12h</p> <p>+ LamivudinaPediátrico(4mg/kg/ c/12h</p> <p>ó</p> <p>TDF***** 8mg/kg/día c/24h +3TC 4mg/ kg/ c/12h ó FTC 6mg/kg/peso c/24h</p>	+	<p>Nevirapina (iniciar 120-150mg/m2/una vez al día *14días después a 200mg/m2/dosis c/12h</p> <p>ó</p> <p>Efavirenz 10-15kg 200mg/día 15-20kg 250mg/día 20-25kg 300mg/día 25-32.5kg 350mg/día 32.5-40kg 400mg/día >40kg 600mg/día</p> <p>ó</p> <p>LPV/rtv menor 15kg: 12mg LPV/r /kg/ c/12h 15Kg a 40kg: 10mg LPV/kg/dosis c/12k</p> <p>ó</p> <p>ATV/rtv* Peso 15 a <25 kg: ATV 150 mg + ritonavir (RTV) 80 mg, ambos una vez al día.</p> <p>-Peso 25 a <32 kg: ATV 200 mg ambos una vez al día</p> <p>Peso 32 a <39 kg: ATV 250 mg una vez al día</p> <p>Peso >39 kg: ATV 300 mg</p>

* > 6 años

** Adolescentes Tanner 4-5

*** Adolescentes Tanner 3

**** Utilizar en casos de reacción de hipersensibilidad a ABC más anemia severa. Corregir la anemia y cambiar lo más pronto posible a AZT. Otra opción en este escenario es utilizar TDF.

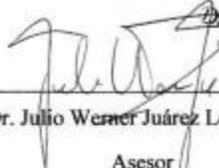
***** Niños prepuberales > 2 años Tanner 1 o 2

Fuente: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2013.



Br. Stephanie Armas Elías

Autora



Dr. Julio W. Juárez
Colegiado 10.330

Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana

Asesor



Lic. Ricardo Peralta
Químico Farmacéutico
Colegiado No. 4990

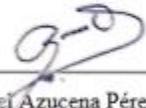
Lic. Ricardo Peralta

Coasesor



M.Sc. Eleonora Gaitán Izaguirre

Coasesora



M.A. Raquel Azucena Pérez Obregón

Revisora



M.A. Lucrecia Martínez Cano de Haase

Directora de Escuela



M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto

Decano