



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

**UNIVERSIDAD
ESTADO DE**



**FACULTAD DE MEDICINA
JEFATURA DE POSGRADO
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**



**AUTONOMA DEL
MORELOS**

**“Evaluación virológica e inmunológica de niños infectados por VIH/SIDA en
tratamiento antirretroviral en el Hospital del niño Morelense”**

TESIS:

Para obtener el Título de Especialista en:

Pediatría Médica

Presenta:

Dr. César Román Santoyo

Director de Tesis: Dra. Ma. Eugenia Nandi Lozano.

Emiliano Zapata, Morelos, México a XXX del 2018.

Miembros del comité de tutores:

Asesor de tesis: Dr. Jorge Israel *Hernández Blanquel*.

Asesor Metodológico UAEM: Dr. David Martínez Dunker Ramírez

Miembros del jurado de examen:

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE	Núm de página
I. Resumen.....	1
II. Antecedentes.....	2
III. Pregunta de investigación.....	55
IV. Justificación.....	56
V. Objetivos.....	57
VI. Material y Métodos.....	58
a) Diseño.....	58
b) Población.....	58
c) Sitio.....	58
d) Periodo.....	58
e) Definición operacional de variables.....	59
f) Viabilidad del proyecto.....	59
g) Descripción general del estudio.....	61
h) Análisis estadístico.....	62
i) Consideraciones éticas.....	62

VII.	Resultados.....	64
VIII.	Discusión.....	73
IX.	Conclusiones.....	76
X.	Referencia bibliográfica.....	77
XI.	Anexos.....	91

RESUMEN

Introducción: Actualmente la terapia retroviral ha modificado la expectativa y calidad de vida de los pacientes infectados por VIH/SIDA. Las manifestaciones clínicas están dadas por una amplia gama de síntomas que afectan a todos los aparatos y sistemas.

Objetivo: Evaluar el estado virológico e inmunológico de los pacientes pediátricos infectados por VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral atendidos en la clínica de VIH/SIDA.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, para evaluar el estado virológico e inmunológico de los niños infectados por VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral, en la Clínica de VIH/SIDA del Hospital del Niño y el Adolescente Morelense, en el periodo de Abril a septiembre del 2017.

Resultados: Se revisaron 31 expedientes; 13 del género masculino (41.9%) y 18 femenino (58.1%) con una mediana de edad de: 13 años y 4 meses. Se encontró que la principal vía de transmisión fue perinatal en un 87.1%. El 35.4% de los pacientes tenían entre 10 y 15 años de tratamiento antirretroviral.

El 77.4% de los pacientes estudiados tenían tratamiento con un Inhibidor de proteasa reforzado más Inhibidores de transcriptasa inversa análogo de nucleósidos/nucleótidos.

El 90.2 % de los pacientes se encontraban controlados virológicamente, con menos de 50 copias/ml (74.1%), con repunte viral (16.1%). En falla virológica: tres pacientes (9.6%).

El 25.8% se encontró en estadio C3.

Dentro de la evaluación metabólica; se observaron cinco pacientes con hipercolesterolemia (16.1%), un paciente con hipertrigliceridemia (3.2%) y un paciente con anemia (3.2%).

Conclusiones: Todos los niños infectados por VIH/SIDA atendidos en el Hospital del Niño y el Adolescente Morelense estaban en terapia antirretroviral altamente activa, el 90.2% estaba en control virológico. El 77.4% tenía conteo de linfocitos CD4 normales. La terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) mantiene en control virológico e inmunológico a los pacientes pediátricos con infección por VIH, con baja presentación de efectos metabólicos secundarios.

Palabras clave: clínica de VIH/SIDA, tratamiento antirretroviral, Hospital del Niño Morelense.

ANTECEDENTES

El VIH es un lentivirus que pertenece a la familia de los retrovirus. Las infecciones por lentivirus se caracterizan por presentar un curso crónico de la enfermedad, un período largo de incubación, una replicación persistente del virus y compromiso del sistema nervioso central. Los lentivirus se caracterizan por su tropismo por linfocitos CD4.^{1, 2,3}

Los retrovirus son virus de cadena sencilla de RNA con polaridad positiva y envueltos, que poseen una enzima, la transcriptasa reversa, que les permite convertir el RNA en DNA, para poder integrarlo al genoma de la célula del hospedero.^{1, 2,3}

Desde que se identificaron los primeros casos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el número de niños infectados con el VIH ha aumentado drásticamente en los países en desarrollo, resultado del aumento del número de mujeres infectadas por el VIH en edad fértil en estas zonas. El VIH se puede transmitir en forma vertical, sexual o mediante productos sanguíneos contaminados o abuso de drogas intravenosas.¹ La infección vertical del VIH ocurre durante el embarazo, durante el parto o después del nacimiento durante la lactancia materna.^{4,5}

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aislado por primera vez en 1983, es el agente causal del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), que representa la expresión clínica final de la infección. La característica más importante es la destrucción del sistema inmune.⁴⁻⁶

El pronóstico a corto y moderado plazo para los niños infectados con VIH ha mejorado notablemente desde la introducción de terapia antirretroviral altamente activa, los niños viven con un mejor control viral, mayor cuenta de CD4 y pocas infecciones oportunistas, sin embargo los efectos secundarios observados en adultos también se han reportado en niños, quienes tendrán una exposición más prolongada al tratamiento. Es importante determinar la prevalencia de alteraciones metabólicas en los niños con VIH con terapia antirretroviral porque la mayoría de los estudios al respecto se han realizado en adultos y pocos en niños y es importante por las diferencias evidentes entre ambos grupos etáreos.⁵

EPIDEMIOLOGIA

El VIH, que continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial, se ha cobrado ya más de 35 millones de vidas. En 2016, un millón de personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus.⁷

De acuerdo con el Onusida, a nivel mundial, se estima que, al cierre 2014, las personas que vivían con el VIH fueron 36.9 millones (34.3– 41.4). Se notificaron 2 millones de nuevas infecciones por el VIH a nivel mundial (1.9–2.2), lo que representa un descenso de 35% respecto a los 3.1 millones (3.0–3.3) de 2010. Las nuevas infecciones por el VIH entre los niños disminuyeron en 58% desde el año 2000: 220,000 (190,000–260,000) de niños se infectaron con el VIH en 2014, respecto a los 520,000 (470,000–580,000) del año 2000. Al mismo tiempo, el número de muertes por sida en 2014 se redujo 42% desde el nivel máximo alcanzado en 2004. En 2014, ocurrieron 1.2 millones por esta causa (980 000–1.6 millones). A finales de 2016 había aproximadamente 36,7 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo, y en ese año se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones.⁸

El 54% de los adultos y el 43% de los niños infectados están en tratamiento antirretroviral (TAR) de por vida. La cobertura mundial del TAR para las mujeres infectadas que están embarazadas o en periodo de lactancia es del 76%. De acuerdo con los datos de 2016, en la Región de África de la OMS había 25,6 millones de personas infectadas. Esta Región es la más afectada y en ella se registran casi dos tercios de las nuevas infecciones por el VIH en el mundo. La infección por el VIH se suele diagnosticar mediante análisis rápidos que permiten detectar la presencia o ausencia de anticuerpos contra el virus. En la mayoría de los casos, los resultados se obtienen en el mismo día, una cuestión fundamental para diagnosticar la infección en ese día y para atender a los afectados e iniciar el tratamiento lo antes posible.^{8,9}

Los primeros casos de SIDA en niños se describieron en 1982 en Estados Unidos de América y desde entonces se ha incrementado en forma notable el número de casos existentes, reportándose por la ONU para el año 2002 la presencia de tres millones de casos en forma mundial. A éstos deben sumarse los casos no registrados, subdiagnosticados o con demora en su notificación.

En EUA, a finales de la década de los 90, se consideró que 80% de los pacientes menores de 13 años de edad habían sido infectados en forma vertical, mientras que el resto habían sido infectados mediante la transfusión de sangre y sus derivados. Sin embargo, en México, Ávila

y cols. reportaron, en 1989, que de 86 menores de 15 años infectados, 50% lo habían sido por transfusión de sangre y derivados, 47% por transmisión vertical y 3% vía sexual. Actualmente en una reciente revisión de casos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, se encontró que 85% de los pacientes con infección por VIH-1 lo habían adquirido en forma vertical y 10% en forma horizontal a través de sangre y productos sanguíneos contaminados. Es indudable que estos porcentajes variarán según los distintos grupos sociales estudiados, así en sectores carentes de seguridad social es probable que la transmisión sexual y por el uso de drogas endovenosas sean vías con mayor prevalencia.¹⁰

El primer caso de SIDA pediátrico en México fue diagnosticado en 1985 en el Hospital Infantil de México y publicado en 1986. Se trató de una adolescente del sexo femenino con antecedente de transfusión en 1981 y que desarrolló inmunosupresión tres años después. Para 1988 se habían reportado 1,126 casos totales de SIDA en México, de los cuales 3.8% correspondía a menores de 15 años. Desde entonces el porcentaje representado por los pacientes menores de 15 años ha disminuido gradualmente, reportándose para finales del año 2002, 1.1% del total de pacientes notificados con esta infección. Para ese año el número total de pacientes pediátricos infectados en forma acumulada fue de 1,400. En México se tiene un registro de 191,336 casos registrados desde el año de 1983 hasta el periodo de junio del año 2017. En éste año en la población de 15 a 24 años, se registraron 142 nuevos casos, lo que representa una incidencia del 0.6 %. En el primer trimestre del 2017 de acuerdo al registro de CENSIDA, se registraron en el país respecto a toda la población por vía de transmisión perinatal 6 casos, vía sexual: 1022 casos, por transfusión de hemoderivados 1 caso.¹¹

En la población pediátrica de acuerdo al registro actual de CENSIDA, que abarca a menores de 15 años se registraron desde el año de 1983 a la actualidad, 3,945 casos, lo que representa el 2.1 % de la población pediátrica. De las edades entre 15 y 19 años del periodo de 1983 hasta en segundo trimestres del año 2017 se registraron 3,721 casos. De acuerdo a CENSIDA en el periodo de enero a junio del 2017, se tiene un registro de 985 nuevos casos de entre las edades de 15 a 24 años. En el estado de Morelos en el periodo de 1983 al segundo trimestre del año 2017, se registraron 4,171 casos, lo que representa el 2.2 % en proporción al total de todo el país.¹¹

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

La primoinfección o infección aguda por el VIH no es siempre sintomática, aunque en más de la mitad de los casos se producen manifestaciones clínicas dando lugar al denominado síndrome retroviral agudo (SRA). Los términos “infección aguda” y “primoinfección” son, frecuentemente empleados, en lugar de SRA. Tras la infección aguda, con o sin síntomas, se produce una segunda fase que se ha denominado “infección crónica”. Durante ésta, el VIH mantiene una replicación constante deteriorando progresivamente al sistema inmune, aunque el paciente se encuentre asintomático. Esta fase tiene lugar debido a los mecanismos sofisticados que el VIH dispone para evadir su “destrucción” por el sistema inmune del huésped. En la tercera fase o final, y coincidiendo con una inmunosupresión severa, se producen múltiples complicaciones infecciosas y/o tumorales que provocan la muerte del paciente.¹⁻⁴

Esta historia natural se veía frecuentemente hasta 1996. Con la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TAR), o terapia antirretroviral altamente activa (TARA), podemos interferir en la progresión de la enfermedad, por lo que en la actualidad vemos con menos frecuencia la evolución natural de la infección por VIH. No obstante, los pacientes que no reciben TAR, porque no tienen acceso a la misma, o porque desconocen su estado de infección, siguen presentándose con la sintomatología propia de la historia natural de la enfermedad. De hecho, debido al retraso diagnóstico, no es infrecuente encontrar pacientes en los que el diagnóstico de infección por VIH se realiza coincidiendo con la aparición de una complicación propia de la inmunodepresión severa.^{3,4}

FASE AGUDA.

La infección aguda o primoinfección por el VIH puede ser asintomática, aunque en más del 50 % (hasta 70 %) de los casos se producen síntomas que se agrupan en lo que se ha denominado “síndrome retroviral agudo”. En los casos sintomáticos, entre 1 y 4 semanas después de la infección, se producen los síntomas que remedan a un cuadro mononucleósico (mononucleosis-like) o a un cuadro gripal con la presencia de un rash cutáneo o sin la presencia del mismo. Estos síntomas, de intensidad variable son, habitualmente, fiebre, cefalea, mialgias, adenopatías y rash cutáneo. Analíticamente puede observarse leucopenia, trombocitopenia e hipertransaminasemia. La frecuencia de las diferentes manifestaciones

varía de unas series a otras. Generalmente, el síndrome retroviral agudo se autolimita en un período breve de tiempo (aproximadamente 20 días), aunque la duración de los síntomas puede ser muy variable.^{2-4,13-16}

La infección aguda presenta un variado polimorfismo clínico, incluyendo cuadros con afectación neurológica como meningoencefalitis o mielopatía. Por otra parte, la inmunodepresión transitoria que provoca la infección aguda por VIH puede ser severa apareciendo infecciones oportunistas durante esta fase; así, se ha observado neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y esofagitis candidiásica.^{3,14,16}

Las células dianas para el virus son las células dendríticas y de Langerhans de la submucosa, así como los linfocitos que forman folículos linfoides en la lámina propia de las mucosas vaginal y rectal que constituyen el MALT (tejido linfoide asociado a mucosas). Las células epiteliales no se infectan ya que no expresan receptores CD4. Las células dendríticas y de Langerhans, así como las epiteliales de la vagina y del intestino producen la quimiocina SDF-1 (CXCL-12) lo que provoca una endocitosis del receptor CXCR-4. Este fenómeno se produce igualmente en los linfocitos activados. De esta manera el CXCR-4 se encuentra regulado negativamente en las células presentadoras de antígeno y probablemente en los linfocitos activados. Por otro lado, las células presentadoras de antígeno y los linfocitos activados expresan el receptor CCR5. Esto explicaría la selección de cepas con tropismo CCR5 en los estadios iniciales de la infección. Durante los primeros 1 a 3 días, la infección predomina en células en reposo, existe escasa replicación y el virus no es capaz de sostener una diseminación. Entre los días 4 y 5, la replicación local del virus aumenta. Con posterioridad, a los días 4-5, se inicia la diseminación hacia todos los órganos linfáticos, cuyo pico ocurre entre los días 6 y 10 días.^{3,4,16}

Se produce una diseminación masiva del virus en los linfocitos del sistema GALT (tejido linfoide asociado a intestino), lo que provoca una depleción de más del 60% de los linfocitos CD4+ del epitelio intestinal. El compartimiento central (órganos primarios del sistema inmune) queda relativamente preservado. En sangre periférica, más de un 1% de los linfocitos T CD4+ se infectan durante la fase aguda, produciéndose una caída inicial de su número. Hacia los días 13-28 se inicia el descenso de la carga viral plasmática que será paulatino a lo largo de semanas o meses. Este descenso es consecuencia de una

respuesta inmunitaria específica, con gran variabilidad interpersonal, tanto de linfocitos CD8+ con actividad citotóxica frente al VIH como de anticuerpos específicos. Esta disminución de la carga viral es progresiva hasta conseguirse un equilibrio estable a los 6-12 meses (este punto de equilibrio se denomina set point). Los mejores predictores del futuro set point y de la velocidad en que disminuirán los linfocitos CD4+ son la respuesta celular citotóxica CD8+ y su especificidad.^{3,4,16}

Hallazgos inmunológicos

En general, en la primera semana se observa linfopenia; sin embargo, en la segunda el número de linfocitos se incrementa, como resultado del aumento en el nivel de células CD8+. El nivel de células CD4+ está disminuido por lo que el cociente CD4+/CD8+ se encuentra invertido. Pueden observarse linfocitos atípicos en sangre periférica, pero en cantidades inferiores a los encontrados en las infecciones agudas por virus de Epstein-Barr o citomegalovirus. Después de los primeros meses tras la infección la cantidad de linfocitos CD8+ regresa a un valor basal o a un nivel ligeramente más alto. No obstante, esta cantidad permanece mayor que la de linfocitos CD4+, la cual se incrementa parcialmente, manteniéndose invertido el cociente CD4+/CD8+.^{3,4,16}

Durante el período agudo de la infección, se incrementan en el plasma los niveles de ciertas citocinas asociadas con la activación inmune. Así, se encuentran elevados los niveles de interleucina 1 β (IL1 β), CD8 soluble, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), receptores de TNF e interferón gamma (IFN γ). Las células mononucleares de sangre periférica expresan niveles muy bajos de IL1 e IL4, aunque pueden encontrarse niveles sustanciales de IL2 en ganglios linfáticos. Por tanto, en la infección primaria se expresan niveles altos de citocinas proinflamatorias. Esta respuesta podría influir en la expansión de células CD8+ y en la magnitud de síntomas del síndrome retroviral agudo que reflejan una activación inmune.^{14,16}

Descenso de la carga viral

Hacia los días 13-28 se inicia el descenso de la carga viral plasmática, que será paulatino a lo largo de semanas o meses. Este descenso es consecuencia de una respuesta

inmunitaria específica, con gran variabilidad interpersonal, tanto de linfocitos CD8+ con actividad citotóxica frente al VIH como de anticuerpos específicos (la respuesta inmune se desarrolla ampliamente en un capítulo específico). Esta disminución de la carga viral es progresiva hasta conseguirse un equilibrio estable a los 6-12 meses (este punto de equilibrio se denomina set-point). De esta forma la carga viral (set-point) queda entre 10^2 y 10^6 copias/ml, cifra muy variable de unos pacientes a otros, pero bastante estable en un mismo individuo (el rango más habitual de carga viral se mueve entre 10.000 y 200.000 copias/ml). En cualquier caso, se considera que la respuesta citotóxica no impide la diseminación del VIH por ser escasa y tardía ('too little' y 'too late'). Esta cifra de carga viral que se alcanza se correlaciona con la evolución posterior de la enfermedad. Los mejores predictores del futuro setpoint y de la velocidad en que disminuirán los linfocitos CD4+ son la respuesta celular citotóxica CD8+ y su especificidad.
2-4,16

Esta disminución de la carga viral hasta alcanzar el set-point se debe, como se ha mencionado, a una respuesta humoral y celular. El 70% de la respuesta va dirigida a epítomos de los genes *gag* y *tat* siendo más importante que vaya dirigida a epítomos dominantes que su magnitud y amplitud. Los anticuerpos neutralizantes probablemente juegan un papel escaso para fijar el set point (títulos bajos de anticuerpos y gran capacidad de escape por parte del virus).¹⁶

Inicialmente no se detectan anticuerpos, por lo que los estudios serológicos son negativos; este período es el denominado "ventana". Los primeros anticuerpos son sintetizados en la primera/segunda semana tras la infección y, además de circular por el torrente sanguíneo, son secretados en superficies mucosas.^{3,16}

Pueden ser detectados en fluidos genitales y otros fluidos corporales. Las proteínas virales que primeramente son reconocidas son las procedentes de *gag*, y posteriormente de *nef* y *rev* y finalmente de *env*. Los primeros anticuerpos sintetizados son de tipo IgG, y posteriormente aparecen de tipo IgA (en los seroconvertores recientes se encuentran niveles elevados de tipo IgA).^{3,16}

En función de las proteínas virales contra las que se dirigen las inmunoglobulinas pueden observarse diferentes isotipos de estas. Así, frente a proteínas de *gag* pueden estar presentes varios isotipos, mientras que frente a *env* predomina el isotipo

IgG1. En general, la subclase IgG1 es la dominante en todos los estadios de la enfermedad. Los niveles de otras inmunoglobulinas (por ejemplo, IgM, IgA, IgG2, IgG4 e IgD) pueden variar dependiendo del estadio clínico.^{3,16}

FASE CRONICA

De forma esquemática, la infección por VIH podría considerarse dos fases consecutivas: 1ª Infección aguda. Se produce una disminución rápida y masiva de linfocitos CD4+ memoria/efectores de las mucosas en general, pero especialmente de la intestinal (GALT sistema linfoide difuso asociado a mucosas). Los linfocitos son destruidos principalmente por efecto citopático directo. La depleción es difícilmente reversible y tiene tendencia a persistir en la fase crónica de la infección, a pesar del tratamiento antirretroviral.^{2-4,16}

2ª Infección crónica. Durante ésta, el VIH mantiene una replicación constante deteriorando progresivamente al sistema inmune, aunque el paciente se encuentre asintomático.^{2-4,16}

Tras la fase aguda de la infección, con cargas virales plasmáticas muy elevadas (10^5 - 10^7 copias/ml), y con el desarrollo de una respuesta T citotóxica la viremia se reduce en aproximadamente 100 veces. Así, en un promedio de 6 a 12 meses se alcanza el *steady-state* (carga viral estable) caracterizado por un equilibrio dinámico entre la producción y aclaramiento del virus. En esta fase disminuye la replicación viral, pero no desaparece sino que se mantiene de forma permanente, lo que provoca, progresivamente, un descenso de linfocitos CD4+.^{2-4,14-16}

La cifra promedio normal de linfocitos CD4+ oscila entre 800 y 1.000 células/ μ l, aunque el rango se mueve en cifras más amplias que oscilan entre 500-1600 linfocitos CD4+/ μ l. Se sabe que los pacientes infectados por VIH sufren una disminución media anual de linfocitos CD4+ muy variable según los diferentes estudios y que oscilaría, según estudios en torno a 50 células anuales.^{2-4, 15,16}

Ya se ha comentado que cuando se alcanza el *steady-state* la carga viral queda entre 10^2 y 10^6 copias/ml. Se desarrolla una infección crónica que con diversos grados de replicación viral terminará en una enfermedad terminal con severa inmunodepresión. Esta carga viral estable (*steady-state*) se ha denominado *set-point*. Aunque el *set-point* alcanzado sea bajo,

no excluye la existencia de una tasa de replicación del VIH, incluso en presencia de tratamiento antirretroviral.^{2-4,16}

La esperanza de vida para los pacientes no tratados con recuento de linfocitos CD4+ superiores a 350/ μ l es inferior a la de la población general. Cuando la cifra de linfocitos CD4+ es superior a 500/ μ l el riesgo de mortalidad es significativamente inferior. La aparición del TAR modificó radicalmente la evolución de la enfermedad, y con ello, la esperanza de vida. La esperanza de vida de los pacientes VIH positivos tratados con TAR se ha incrementado significativamente entre 1996 y 2005 aunque hay una considerable variabilidad entre los diferentes subgrupos de pacientes. La expectativa de vida en pacientes con 20 años de edad se ha incrementado de 36 a 49 años. Aun así, este incremento en los años esperanza de vida continúa muy por debajo de los años de esperanza de vida de la población general. Podría alcanzarse una supervivencia similar a la de la población general en pacientes que han recibido TAR durante al menos 6 años y han alcanzado una cifra de linfocitos CD4+ superior a 500/ μ l.¹⁷ Un estudio reciente ha estimado a través de un modelo matemático que cuando el diagnóstico es precoz (mediana de linfocitos CD4+ 432/ μ l), se produce en personas de 30 años de edad y se tiene acceso al TAR, la esperanza de vida alcanza los 75 años. Sin embargo, cuando el diagnóstico es más tardío (linfocitos CD4+ 140/ μ l) la esperanza es de 71 años.¹⁸

CLASIFICACION

La clasificación de la infección por VIH-1 y que entró en vigor en enero de 1993 se basa en el número de CD4+ y la existencia de distintas situaciones clínicas que se incluyen en tres categorías: A, B y C. (Tabla 1) Por tanto, en esta clasificación se consideran elementos clínicos y elementos inmunológicos. La categoría A se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos aunque presenten un cuadro de linfadenopatía persistente (LGP). Los procesos incluidos en las categorías A y B se exponen en la Tabla 2. Los procesos de la categoría C se exponen en la tabla 3 y son considerados como definatorios de sida (en Estados Unidos se consideran casos de sida los pacientes con eventos de la categoría C y a los pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 200/ μ l).¹⁹

Tabla 1. Clasificación de la CDC respecto a la infección VIH (1993)¹⁹

Linfocitos CD4+	A	B	C (sida)
>500/μl	A1	B1	C1
200-499/μl	A2	B2	C2
<200/μl	A3	B3	C3

Tabla 2. Categorías A y B de la clasificación de la CDC (1993).¹⁹

Categoría A <ul style="list-style-type: none">- Infección aguda- Infección asintomática- Linfadenopatía generalizada persistente
Categoría B <ul style="list-style-type: none">- Angiomatosis bacilar- “Muguet” (candidiasis oral)- Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento- Displasia cervical (moderada o grave) o carcinoma in situ- Fiebre (> 38,5 °C) o diarrea de más de 1 mes de duración- Leucoplasia oral vellosa- Herpes zoster (2 episodios o 1 episodio que afecte a más de un dermatoma)- Púrpura trombocitopénica idiopática- Listeriosis- Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo si se complica con abscesos tubo-ováricos- Neuropatía periférica- Otras complicaciones menores asociadas a la infección por el VIH-1

Tabla 3. (Categoría C) Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA para adultos y adolescentes mayores de 13 años.¹⁹

<ul style="list-style-type: none">- Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar- Candidiasis esofágica**- Carcinoma de cérvix invasivo*- Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).- Criptococosis extrapulmonar- Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes
--

- Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a un mes
- Retinitis por citomegalovirus**
- Encefalopatía por VIH
- Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración que afecten a un paciente de más de un mes de edad)
- Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o parahiliares)
- Isosporidiasis crónica (>1 mes)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt o equivalente.
- Linfoma inmunoblástico o equivalente
- Linfoma cerebral primario
- Infección por *M. avium-intracellulare* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar**
- Tuberculosis pulmonar*
- Tuberculosis extrapulmonar o diseminada**
- Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar**
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii***
- Neumonía recurrente*
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva**
- Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes a *S. typhi*
- Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad**
- Wasting síndrome. (<https://aidsinfo.nih.gov/news/362/hiv-wasting-syndrome>)

Tabla 4. Clasificación en estadios de la infección por VIH-1 ó 2 y definición de sida para adultos y adolescentes (>13 años).¹⁹

Estadio	Diagnóstico de Laboratorio	Linfocitos CD4+	Linfocitos CD4+ (%)	Evidencia clínica
1	+	>500	>29	Ausencia de enfermedad definitoria de SIDA.
2	+	200-499	14-28	Ausencia de enfermedad definitoria de SIDA.
3 (SIDA)	+	<200	<14	Presencia de una enfermedad definitoria de SIDA.
Desconocido	+	ND	ND	ND

- Si el valor absoluto y el porcentaje de linfocitos CD4+ no son concordantes se acepta el peor.
- La presencia de una enfermedad definitoria de SIDA prevalece sobre la cifra absoluta o el porcentaje de linfocitos CD4+ e inmediatamente clasifica al paciente en el estadio 3.
- La última clasificación de la OMS subdivide estadio 2 en dos estadios; 2 y 3 según que la cifra de linfocitos CD4 esté por encima o por debajo de 350/μL.

*** El estadio 3 corresponde al estadio en la clasificación de la OMS.

- ND = No hay datos.

Tabla 4. Estadios Clínicos de infección por VIH en el paciente pediátrico.²⁰

Estadio clínico 1
Asintomático Linfadenopatía generalizada persistente
Estadio clínico 2
Hepatoesplenomegalia persistente inexplicable Erupciones pruríticas papulares Infección por hongos en las uñas Queilitis angular Eritema gingival lineal Infección extensa por virus verrugoso Extenso molusco contagioso Úlceras orales recurrentes Aumento de la parótida persistente inexplicable Infección de herpes Infecciones del tracto respiratorio superior recurrentes o crónicas (otitis media, otorrea, sinusitis o amigdalitis)
Estadio clínico 3
Inexplicada* moderada desnutrición o desgaste que no responde adecuadamente a la terapia estándar Diarrea persistente inexplicable (14 días o más) Fiebre persistente inexplicable (más de 37,5 ° C intermitente o constante, durante más de un mes) Candidiasis oral persistente (después de las primeras 6 a 8 semanas de vida) Leucoplasia vellosa oral Gingivitis ulcerosa necrosante aguda o periodontitis Tuberculosis linfática Tuberculosis pulmonar Neumonía bacteriana recurrente severa Neumonitis intersticial linfoide sintomática Enfermedad pulmonar crónica asociada al VIH, incluidas las bronquiectasias

Anemia inexplicable (Hgb <8 g / dL), neutropenia (ANC <500 cells / microL (<0.5 × 10⁹ / L)) y / o trombocitopenia crónica (PLT <50,000 cells / micoL (<50 × 10⁹ por litro))

Etapa clínica 4 ¶

Debilidad inexplicable, retraso en el crecimiento o malnutrición grave que no responden a la terapia estándar

Neumonía por Pneumocystis

Infecciones bacterianas graves recurrentes (como empiema, piomiositis, infección ósea o de las articulaciones o meningitis, pero excluyendo la neumonía)

Infección crónica por herpes simple (oral-labial o cutáneo de más de un mes de duración o visceral en cualquier sitio)

Candidiasis esofágica (o candidiasis de tráquea, bronquios o pulmones)

Tuberculosis extra pulmonar

sarcoma de Kaposi

Infección por citomegalovirus: retinitis o infección por citomegalovirus que afecta a otro órgano, con inicio a una edad mayor de un mes

Toxoplasmosis del sistema nervioso central (después de un mes de vida)

Criptococosis extrapulmonar (incluida la meningitis)

Encefalopatía por VIH

Micosis endémica diseminada (coccidiomicosis o histoplasmosis)

Infección micobacteriana no tuberculosa diseminada

Criptosporidiosis crónica (con diarrea)

Isosporiasis crónica

Linfoma no Hodgkin de células B o cerebrales

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Nefropatía sintomática asociada al VIH o miocardiopatía asociada al VIH

-Hgb: hemoglobina; ANC: recuento absoluto de neutrófilos; PLT: recuento de plaquetas; OMS: Organización Mundial de la Salud.

* Sin explicación se refiere a donde la condición no se explica por otras causas.

¶ Algunas condiciones específicas adicionales también se pueden incluir en las clasificaciones regionales (como la reactivación de la tripanosomiasis americana

[meningoencefalitis y / o miocarditis] en la Región de las Américas de la OMS, la peniciliosis diseminada en Asia y la fístula rectovaginal asociada al VIH en África).

Tabla 6. Estadio inmunológico de la infección por VIH basado en recuento de linfocitos T CD4.¹⁹

Estadio	Edad (en años) al recuento de CD4					
	< 1 año		1 a 6		> o igual 6	
	Células/ μ l	%	Células/ μ l	%	Células/ μ l	%
1	≥ 1.500	≥ 34	≥ 1.000	≥ 30	≥ 500	≥ 26
2	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	< 750	< 26	< 500	< 22	< 200	< 14

DIAGNÓSTICO

Antiguamente el estándar de oro para el diagnóstico de pacientes con VIH era el aislamiento del virus (cultivo viral). Posteriormente, con el desarrollo de técnicas celulares, se utilizó la relación de CD₄/CD₈ como tamizaje (screening), como marcador de inmunodeficiencia.^{21,22}

En 1985 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la prueba de ELISA de primera generación para el diagnóstico, ésta también se aprobó para uso de hemoderivados. En 1987 se aprobó la prueba de Western Blot para confirmación. La detección del antígeno p24 fue aprobado en 1989. En 1991 se introdujeron los antígenos de HIV-2 en los kits de ELISA. En 1996 se aprobó método de ELISA en orina, en 1998 de Western Blot en orina. Las pruebas rápidas o ensayos de aglutinación se establecieron en 1996, pero fueron aprobados para su uso en casa en el año 2012 en fluidos orales. La detección de ácidos nucleicos (NAT) para HIV-1 fue aprobado en tamizaje de hemoderivados en el año 2001 y para uso individual en 2002. Los kits de ELISA con detección de antígeno / anticuerpo (Ag/Ab) para HIV-1 y HIV-2 (ELISA de cuarta generación) se aprobaron en el año 2010.²¹

Las pruebas serológicas se pueden clasificar en dos tipos: detecciones selectivas y confirmatorias. Las primeras incluyen ELISA y antígeno p24. La prueba de PCR cualitativa está aprobada tanto para detección selectiva como confirmatoria, pero no para ambos fines en un mismo paciente. Los resultados de pruebas de detección selectiva pueden ser reactivos o no reactivos. Por otro lado, las pruebas confirmatorias incluyen Western Blot (WB), inmunofluorescencia. Sus resultados pueden ser positivos, negativos o indeterminados. También incluye detección de ácidos nucleicos (NAT en inglés) DNA o RNA. Las pruebas NAT incluyen: PCR (reacción en cadena polimerasa), sea tiempo real (RT-PCR) o punto final (PCR); NASBA (nucleic acid sequence amplification) o amplificación de segmentos de material genético; b- DNA (branched chain DNA) o DNA ramificado; TMA (transcriptional mediated amplification) o amplificación mediada por transcripción. De las pruebas NAT la más utilizada es el PCR. Las pruebas para diagnóstico de VIH constituyen las de más alto nivel de sensibilidad y especificidad dentro de todos los procedimientos médicos existentes.^{21,22}

En México se cuenta como prueba confirmatoria con el WB. El WB utilizado actualmente detecta las siguientes proteínas: gp160, gp 110/120, gp 41 (provenientes de gen *env*), p68/66, p52/51, p34/31 (gen *pol*), p55, p4, p24/25, p18/17 (gen *gag*). De acuerdo a la OMS se

considera positivo la presencia de: 2 *env* + *gag* + *pol*. De acuerdo a la CRSS (Consortium of Retrovirus Serology Standardization) se considera positivo: 1 *env* + *gag* + *pol*.^{21,22}

Pruebas confirmatorias

El Western Blot (WB) se basa en inmunotransferencia, su especificidad es de más de 99%, por lo cual se ha convertido actualmente en el estándar de oro entre las pruebas confirmatorias. Detecta antígenos virales específicos. La técnica consiste en someter proteínas virales a electroforesis y separarlas por peso molecular. Sus resultados son reportados como positivos, negativos o indeterminados. De acuerdo al CDC un WB negativo no tiene ninguna banda reactiva, en cambio de acuerdo a la OMS una banda débilmente positiva p17 se reporta como negativa. La definición de positividad para WB ha cambiado desde su aparición.²³⁻²⁵

En los niños mayores de 18 meses el diagnóstico se realiza mediante la realización de dos pruebas de ELISA para VIH positivo y una prueba de Western Blot confirmatoria positiva.²³⁻²⁵

Otra prueba diagnóstica confirmatoria es la PCR cualitativa. Sin embargo, el uso de ésta como método diagnóstico es controversial debido a su elevado costo y a la existencia de otras pruebas muy específicas y menos costosas.^{6,7} Su uso generalmente se reserva al método cuantitativo una vez que se ha establecido el diagnóstico.²³⁻²⁵

En cuanto a PCR, el equipo utilizado en México consiste en PCR tiempo real (RT-PCR) cuantitativa, detecta RNA VIH-1, el punto de corte es mayor o igual a 7 copias/ml o mayor o igual a 33.4 UI/ml.²³⁻²⁵

Tabla 3. Período ventana para distintas pruebas diagnósticas.²³⁻²⁵

Prueba	Blanco de detección	Tiempo hasta positividad (días)
ELISA		
Primera generación	IgG	35 a 45
Segunda generación	IgG	25 a 35
Tercera generación	IgM e IgG	20 a 30
Cuarta generación	IgM e IgG + antígeno p24	15 a 20
Western Blot (WB)		
	IgG e IgM	35 a 40 (indeterminado)
		45 a 60 (positivo)
Carga viral		
Límite de detección 50 copias/ml	RNA	10 a 15
Límite de detección 1 a 5 copias/ml	RNA	5

Para establecer el diagnóstico se incluye las 5 “C”s: consejería, consentimiento, confidencialidad, resultados correctos, conexión al cuidado integral. Se debe realizar un enzimo-inmunoanálisis (EIA), si este resultado es positivo se debe confirmar con un WB.²³⁻²⁵

Existe variación en el procedimiento diagnóstico de acuerdo a la prevalencia de VIH en la población. Se considera un país de alta prevalencia cuando existe más de 5% de seroconversión entre sus individuos o más de 1% de seroprevalencia en embarazadas.⁹ De acuerdo al reporte ONUSIDA 2014 Latinoamérica tiene prevalencia de VIH de 0.4% en la población general y México 0.24%.²³⁻²⁵

Los niños nacidos de madres infectadas que no reciben lactancia materna poseen anticuerpos maternos que decaen a los 9 a 16 meses, según estudios realizados tanto en países desarrollados como en desarrollo. La mayoría de niños no infectados ya no tienen anticuerpos detectables hacia los 12 meses de edad.²³⁻²⁵

En menores de 18 meses se pueden utilizar estudios serológicos de enzimo-inmunoanálisis para detectar aquellos niños expuestos al VIH, pero no se puede realizar diagnóstico con esos estudios.⁹ En niños que adquirieron la infección in útero se puede detectar el virus mediante técnicas de NAT a las 48 horas de vida. Sin embargo, en aquellos que adquirieron la infección durante el parto, la PCR se positiviza a las 2 semanas. Prácticamente todos los niños infectados será positivos para las pruebas NAT a las 6 semanas.⁹ Entonces, para el diagnóstico en menores de 18 meses se recomienda la realización de pruebas virológicas (NAT) a los 14 a 21 días, al 1 a 2 meses y a los 4 a 6 meses.²³⁻²⁵

Si el paciente se encontraba recibiendo profilaxis ART, se recomienda realizar una prueba virológica tras 2 semanas de la suspensión de antivirales. Si alguna prueba fue positiva se recomienda repetir otra cuanto antes en una nueva muestra sanguínea para confirmar el diagnóstico. Para excluir el diagnóstico en pacientes que no reciben lactancia materna basta tener dos pruebas virológicas negativas a la edad de 1 mes y luego otra a los 4 meses de vida, o dos negativas en mayores de 6 meses de edad, no importa el intervalo de tiempo entre una y otra prueba. Algunos expertos recomiendan repetir una prueba serológica a los 12 a 18 meses para excluir por completo el diagnóstico.²³⁻²⁵

TRATAMIENTO

Fármacos antiretrovirales

Pocos ámbitos en la historia de la medicina han evolucionado tanto como la terapéutica frente a la infección por el Virus de la inmunodeficiencia humana. Desde los primeros fármacos disponibles hasta los actuales, algunos de ellos incluso coformulados en una misma forma farmacéutica, sin duda alguna la característica común a todos es la aportación que cada uno de ellos ha tenido para lograr que esta patología sea hoy considerada como una enfermedad crónica.^{26,27,28}

Sin duda, el tratamiento antirretroviral ha logrado enormes beneficios, en términos de reducción de la morbimortalidad y transmisión del VIH. Sin embargo, la posibilidad de actuar sobre diferentes dianas terapéuticas, dentro del ciclo vital del virus, ha generado que en la actualidad tengamos al menos 25 medicamentos antirretrovirales disponibles en seis clases principales, agrupados en diferentes familias de fármacos.²⁶

Desde la llegada de los inhibidores de la proteasa, en el año 1996, hasta la actualidad se sigue considerando que el tratamiento estándar es la combinación de varios de ellos. Lógicamente esto conlleva la necesidad de una profunda comprensión de aspectos relacionados con la eficacia, toxicidad, resistencias, tropismos, interacciones farmacológicas, dosificación, uso en situaciones especiales.^{26,27,28}

INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA INVERSA (TI) E INHIBIDORES NUCLEOSIDOS de T.I. (ITIANs)

Dentro de los fármacos antirretrovirales actualmente disponibles a nivel comercial, los clásicos, los que más experiencia han acumulado a lo largo de estas últimas décadas son los que actúan sobre la transcriptasa inversa (TI), ADN polimerasa dependiente de ARN, que se encarga de sintetizar la doble cadena de ADN a partir de una cadena de ARN de los cuales tenemos:^{26,27,28}

- a. Inhibidores de la TI análogos de nucleósidos (ITIAN): zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, emtricitabina y abacavir.^{26,27,28}
- b. Inhibidores de la TI análogos de nucleótidos (ITIANt): tenofovir.^{26,27,28}

Mecanismo de acción.

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos interactúan con el sitio catalítico de la TI. Presentan similitud estructural con los 2'-desoxinucleósidos naturales y compiten con las bases purínicas (adenosina, guanosina e inosina) o pirimidínicas (citosina y timidina).^{26,27,28}

Para poder ejercer su acción necesitan ser fosforilados en el interior de la célula hasta la forma trifosfato, que es la activa. Esto supone una limitación en su actividad, ya que las sucesivas fosforilaciones dependen de la actividad de enzimas intracelulares, así como de la inhibición competitiva de múltiples sustratos naturales o incluso fármacos, como sucede entre la estavudina y la zidovudina, que resultan antagónicos al competir por la misma vía de activación.^{26,27,28}

El bloqueo de la replicación viral se produce cuando la TI del virus sintetiza el ADN complementario a partir del ARN viral para integrarse en el genoma celular. Los análogos de nucleósidos fosforilados compiten con los sustratos naturales por la incorporación a la hebra de ADN en formación; una vez incorporados bloquean el proceso de elongación de la cadena de ADN, ya que al no disponer de grupo oxidrilo en posición 3' impiden la formación de puentes fosfodiéster y actúan como terminadores de cadena.^{26, 27, 28}

A continuación se detalla el mecanismo de acción de cada uno de los ITIAN:

Zidovudina (ZDV ó AZT)

Llamada anteriormente azidotimidina, sus siglas son AZT o ZDV y está comercializado como Retrovir® por GlaxoSmithKline (GSK); es un análogo de la timidina Primer antirretroviral aprobado por la FDA, desarrollado originalmente en 1964 y usado en pruebas contra el cáncer durante la década de 1970 pero abandonado por su falta de eficacia y por su toxicidad. Fue aprobado por la FDA el 19 de marzo de 1987 como tratamiento para el sida. La inexistencia de alternativas para tratar el sida condujo a su rápida aprobación.^{26, 27, 28}

AZT se dosifica dos veces al día, ya que los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos con una dosis diaria sugieren que los niveles valle intracelulares son más bajos y los descensos del ARN del VIH son menos sólidos que con la dosificación dos veces al día.^{26, 27, 28}

Las reacciones adversas asociadas con zidovudina incluyen dolor de cabeza, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, acidosis láctica y pérdida de grasa en las extremidades. La administración de zidovudina con alimentos mejora la tolerabilidad gastrointestinal. Las principales toxicidades limitantes de la dosis de zidovudina están relacionadas con la supresión de la médula ósea (p. Ej., Anemia y/o neutropenia).^{25, 26, 27}

La coformulación de zidovudina (300 mg) y lamivudina (150 mg) se dosifica en una tableta dos veces al día. Esta combinación de NRTI fue una opción preferida cuando se introdujo por primera vez en 1997, pero ahora se utiliza con poca frecuencia. Se administra una combinación de nucleósidos que contiene tenofovir o abacavir-lamivudina en lugar de zidovudina-lamivudina por las siguientes razones:

Zidovudina se asocia con reacciones adversas más graves.^{26, 27, 28}

Se ha demostrado que la zidovudina-lamivudina tiene una potencia virológica inferior en comparación con el TAR basado en tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina.²⁷

Didanosina (ddI)

También conocida por su sigla ddI, nombre comercial: Videx®, Videx EC®, análogo de la adenosina. Comercializado por Bristol-Myers Squibb.^{26, 27,28}

Segundo antirretroviral aprobado por la FDA el 9 de octubre de 1991. La didanosina se desarrolló con fondos estatales, pero dado que el gobierno estadounidense no estaba autorizado para comercializar el producto, otorgó a Bristol-Myers Squibb (BMS) una patente por 10 años para mercadeo exclusivo como Videx® tabletas. Al concluir el periodo BMS reformuló Videx®, como Videx EC® y lo patentó. Dado que la didanosina se deteriora fácilmente con la acidez estomacal, la fórmula original utilizó tabletas masticables con un compuesto neutralizante. Estas tabletas eran muy grandes y frágiles, de mal sabor, y además el compuesto neutralizante causaba diarrea. La nueva formulación es una cápsula más pequeña, que contiene microesferas cubiertas. La FDA la aprobó para dosificación de una vez al día. Hoy día se tiende a usarlo cada vez menos, ya que los fármacos más nuevos son más eficaces y seguros.^{26, 27,28}

Es un análogo de una purina, la inosina, su estructura química es 2'3'-didesoxiinosina.^{26, 27,28}

Rara vez se usa debido a reacciones adversas que incluyen neuropatía, lipodistrofia y toxicidad mitocondrial.^{26, 27,28}

Zalcitabina (ddC)

También conocida por su sigla ddC, dideoxicitidina, nombre comercial: Hivid®, análogo de la pirimidina.^{26, 27,28}

Tercer antirretroviral aprobado por la FDA, el 19 de junio de 1992 para monoterapia, y en 1996 para combinación con AZT. Prácticamente no se utilizaba debido a su toxicidad. Ya no se comercializa en España. Comercializado por Roche.^{26, 27,28}

Actualmente se ha suspendido la comercialización de este fármaco ya que en los últimos años su uso era prácticamente nulo por su limitada potencia, elevada toxicidad y la necesidad de una posología poco cómoda.^{26, 27,28}

Estavudina (d4T)

También llamada d4T. Nombre comercial: Zerit®, Zerit XR®, análogo de la timidina.

Cuarto antirretroviral aprobado por la FDA el 24 de junio de 1994 y en 1996 para uso pediátrico. En el 2001 se aprobó la versión para dosificación de 1 vez al día. Hoy día casi no se utiliza a no ser que sea absolutamente necesario por sus efectos secundarios tóxicos. Comercializado por Bristol-Myers Squibb. En diciembre de 2002 se aprobó una fórmula de liberación prolongada de estavudina llamada Zerit XR. Debido a problemas de fabricación no está en venta.^{26,27,29}

No hay restricciones alimenticias con el uso de estavudina.²⁹

Los efectos secundarios más serios de estavudina son la neuropatía periférica, la lipodistrofia y la acidosis láctica.²⁷

Lamivudina (3TC)

También llamada 3TC. Nombre comercial: Epivir®, análogo de la citidina. Aprobado por la FDA el 17 de noviembre de 1995 para combinación con AZT y en el 2002 en formulación para usar una vez al día. Comercializado por GlaxoSmithKline. Desde 2010, al caducar la patente en la UE, existe en España una versión genérica del 3TC comercializada por Laboratorios Normon.^{26,27}

Análogo de la citosina, es el (-)enantiómero de la 2'3'-dideoxi-3'tiacitidina. Es fosforilada en la célula por desoxicitidin quinasas y otras quinasas, por las que el enantiómero (-) presenta mayor afinidad que el enantiómero (+), además de producir menor citotoxicidad.^{27,28,30}

Es la 2'3'-dideoxi-3'-tiacitidina, análogo de la citosina y con mecanismo de acción similar al grupo: difunde pasivamente y necesita ser trifosforilado para ser activo. La inhibición se produce en linfocitos y en células del sistema mononuclearfagocítico en fase latente. También posee un potente efecto inhibitorio frente al virus de la hepatitis B.

Lamivudina se ha asociado con pancreatitis, aunque el riesgo en adultos es bastante bajo en un 0,3 por ciento²⁷. El riesgo de pancreatitis puede ser mayor en los niños.²⁷

Emtricitabina (FTC)

También llamada FTC. Nombre comercial: Emtriva® (anteriormente Coviracil), análogo de la citidina. Aprobado por la FDA el 2 de julio de 2003. Comercializado por Gilead Sciences. Es similar al 3TC y existe resistencia cruzada entre ambos. Tiene una potencia superior a 3TC y una permanencia en el organismo grande (semivida aproximada de 39 horas), lo que hace que se pueda administrar una vez al día con seguridad, y que ocasione menos resistencias que 3TC. Aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en octubre de 2003. Disponible en España desde septiembre de 2004.^{27,28}

Es un análogo fluorado de la citosina, cuya estructura química es 3'-tio-2'-dideoxi-5-fluorocitidina, similar a la del 3TC. Es trifosforilado intracelularmente por quinasas y también presenta actividad frente al VHB. En general, es un fármaco muy similar en muchos aspectos al 3TC, siendo considerados habitualmente equivalentes terapéuticos y por lo tanto intercambiables entre sí, lo que algunos estudios han puesto en duda en los últimos tiempos.^{27, 28,31}

Estos agentes se usan como componentes de las combinaciones duales preferidas de ITRAN ambos fármacos son extremadamente bien tolerados. Los efectos secundarios raros incluyen:^{27,28}

Pancreatitis: la lamivudina se ha asociado con pancreatitis, aunque el riesgo en adultos es bastante bajo en un 0,3 por ciento. El riesgo de pancreatitis puede ser mayor en los niños.^{27, 28, 32, 33}

Cambios en la piel: la emtricitabina puede causar decoloración de la piel que se presenta como hiperpigmentación, generalmente en las palmas y / o plantas de los pies. La incidencia parece ser aproximadamente del 2 por ciento. El mecanismo y la importancia clínica son desconocidos.^{27, 28,32,33}

Abacavir (ABC)

También llamado ABC. Nombre comercial: Ziagen®, análogo de la guanosina.

Aprobado por la FDA el 18 de diciembre de 1998, y por el Ministerio de Sanidad de España en 2000. Comercializado por GlaxoSmithKline.²⁷

Otro análogo de purina, en este caso derivado carbocíclico de la guanina, cuya estructura química es 2-amino-6-ciclopropilamino-9H-purinil-2-ciclopenteno-1-metanol.

Es un profármaco, que debe transformarse en carbovir trifosfato, su metabolito activo. Para ello utiliza un mecanismo enzimático específico; en primer lugar, es fosforilado por la adenosina fosfotransferasa, para después sufrir otras modificaciones y fosforilaciones por parte de guanilato quinasas y otras enzimas citoplasmáticas.^{27,28,34-36}

Abacavir se administra en forma de 300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día. También está disponible como parte de varias tabletas coformuladas, incluida abacavir-lamivudina, que es una combinación de ITIAN comúnmente utilizada. Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, todos los pacientes deben someterse a un examen de detección de HLA-B*5701. Abacavir está **contraindicado** en personas que dan positivo para HLA-B*5701 ya que tienen un alto riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a abacavir.^{27,28, 34-36}

Tenofovir

Tenofovir disoproxil fumarato: o tenofovir o TDF, nombre comercial : Viread®²⁷

Es un análogo del diéster de nucleótido acíclico del monofosfato de adenosina, que se administra por vía oral como el profármaco tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF). Ambos se convierten intracelularmente en el resto farmacológicamente activo, tenofovir-difosfato. Es un nucleótido acíclico, análogo de la adenosina monofosfato, con estructura y actividad similar a adefovir, fármaco empleado, aunque cada vez menos, en el tratamiento de la hepatitis B, virus frente al que también presenta una potente actividad.^{27,37, 38}

Se comercializa como profármaco, en forma de disoproxil fumarato (TDF), para mejorar su absorción oral, pero en el interior de la célula es rápidamente hidrolizado a tenofovir por esterasas séricas y tisulares.^{27,37}

Aprobado el 26 de octubre de 2001 en EEUU. La EMEA aprobó su uso en febrero de 2002 para la Unión Europea. La Agencia Europea del Medicamento (EMEA) ha autorizado el uso de Viread® para el tratamiento de la hepatitis B crónica, ya que tiene actividad frente a dicho virus.^{27,38}

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) se administra una vez al día y se toma sin tener en cuenta los alimentos. TDF generalmente se combina con emtricitabina, que está disponible como una tableta coformulada (TDF [300 mg] / FTC [200 mg]). Para el tratamiento de la

infección por VIH, se debe administrar TDF / FTC con un tercer agente de una clase diferente, y varias combinaciones de estos medicamentos están disponibles como tabletas coformuladas. También hay tabletas de combinación genéricas que incluyen TDF, como TDF (300 mg) con lamivudinaa (300 mg), que está disponible en los países en desarrollo. Una discusión sobre cómo seleccionar un régimen de TAR se presenta por separado.^{39, 40-43}

Las principales toxicidades del TDF incluyen daño renal y pérdida ósea:³⁹⁻⁴³

Lesión renal: el TDF puede causar insuficiencia renal, que se caracteriza por aumentos en la creatinina sérica, proteinuria, glucosuria, hipofosfatemia y necrosis tubular aguda¹⁹. Los patrones de lesión renal incluyen disfunción tubular proximal, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica y diabetes insípida nefrogénica. Los factores de riesgo iniciales para el desarrollo de lesión renal por TDF incluyen creatinina sérica elevada, edad avanzada, infección avanzada por VIH, bajo peso corporal, coinfección por hepatitis C y prescripción de fármacos nefrotóxicos concurrentes.¹⁷ Uso concomitante con un régimen potenciado farmacocinéticamente (p. Ej., Un inhibidor de la proteasa más ritonavir o elvitegravir más cobicistat) también puede aumentar el riesgo de disfunción renal .^{27,38}

Dado el potencial de nefrotoxicidad:

Para los pacientes con VIH, generalmente se evita la administración de TDF a aquellos con una tasa de filtración glomerular estimada de referencia (eGFR) <60 ml /min /1.73 m². Sin embargo, si se debe usar TDF en esta configuración, el fabricante recomienda ajustar la dosis cuando el eGFR cae por debajo de 50 ml / min / 1 .73 m².^{27,43}

Pérdida ósea: el TDF se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea, que generalmente se estabiliza con el uso continuado. En un ensayo aleatorizado, TDF se asoció con una mayor reducción en la densidad mineral ósea en comparación con abacavir.^{42, 43}

INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA

Los antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINANs) han sido muy utilizados en las terapias iniciales de la infección por VIH.^{26,27,28}

En España existen 4 ITINANs comercializados, Nevirapina, Efavirenz, Etravirina y uno más reciente, Rilpivirina. La mayor limitación de estos fármacos es su baja barrera genética a la resistencia, cruzada además con los otros fármacos de la familia. Son inductores del

citocromo P450 pudiendo interactuar con otros fármacos. Existe otro más, Delavirdina, comercializado sólo en Estados Unidos, no tiene mayor eficacia que el resto y su administración tres veces al día, así como su resistencia cruzada con los otros ITINANs y sus efectos secundarios similares, hace que no presente ninguna ventaja^{26,27,28}

Espectro de actividad: los NNRTI son activos contra el VIH-1 pero **no** son activos contra el VIH-2.^{26, 27,28}

NEVIRAPINA (NVP)

Nombre comercial: Viramune®

Fue el primero de esta clase aprobado por la FDA el 21 de junio de 1996 para el tratamiento de adultos seropositivos al VIH, y el 11 de septiembre de 1998 para niños. En 1997 fue aprobado su uso en Europa.^{26,27,28}

Mecanismo de acción: La nevirapina actúa por un mecanismo de inhibición no competitiva reversible. Se une directamente a la transcriptasa inversa causando una alteración del lugar catalítico de la enzima y bloqueando las actividades de la ADN polimerasa.^{26,28}

La nevirapina no inhibe la transcriptasa inversa del VIH-2 ni tiene actividad sobre las ADN polimerasas eucariotas alfa, beta, gamma ó delta.^{27, 44}

In vitro, ha mostrado actividad antagónica con efavirenz, y de aditiva a sinérgica con los análogos de nucleósidos y con los inhibidores de proteasa.⁴⁵

NVP es metabolizada mediante las isoenzimas CYP3A4, 2B6 y 2D6 y por glucuronoconjugación. Se comporta como potente inductor del CYP3A4 (es capaz de autoinducir su propio metabolismo) y del CYP2B6, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se eliminan por esta vía. Los metabolitos se eliminan a través de la orina (80%; 3% inalterado) y las heces (10%). No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave por el aumento de riesgo de Hepatotoxicidad.^{27, 45,46}

Dosificación:

Adultos: La dosis recomendada es de un comprimido diario de 200 mg durante los primeros 14 días. A continuación puede dosificarse en pauta BID o QD, es decir, 200 mg

cada 12 horas o 400 mg cada 24 horas (comprimidos de liberación prolongada), en asociación con al menos dos agentes antirretrovirales.^{27, 44,46,}

Niños (adolescentes): La pauta anterior es también adecuada para niños mayores, especialmente adolescentes, de peso superior a 50 kg o cuya superficie corporal sea superior a 1.25 m² según fórmula de Mosteller. Para niños más pequeños, existe una suspensión oral que puede dosificarse según peso o superficie corporal.²⁷

Puede ingerirse junto con alimentos.²⁷

Es importante hacer el inicio de tratamiento de manera escalonada (primeros 14 días con 200 mg/día) para reducir la frecuencia de exantema. Los pacientes que presenten exantema durante el período inicial, no deben aumentar su dosis hasta que se haya resuelto el exantema. Sin embargo, no deben mantener la pauta de 200 mg/diarios más de 28 días, debiendo entonces buscarse un tratamiento alternativo debido al posible riesgo de infraexposición y resistencia.^{27,47,48,49}

Los pacientes que interrumpan la administración de nevirapina durante más de siete días deben reiniciar la pauta de dosificación inicial.²⁷

Recientemente, tanto la FDA como la EMEA como la AEM han aprobado la presentación Viramune XR, un comprimido de liberación retardada de 400 mg. Incluso en este caso se sigue recomendando la pauta inicial de 200 mg durante los primeros 14 días. Obviamente no hace falta tomar esta precaución para el cambio de comprimidos de 200 mg al de 400 mg de liberación retardada.²⁷

Efavirenz (EFV)

Nombres comerciales: Sustiva® y Stocrin®;²⁷

Aprobado por la FDA el 21 de septiembre de 1998. Bristol-Myers Squibb comercializa Efavirenz con el nombre de Sustiva® en los Estados Unidos, Reino Unido, Francia, España, Alemania, Italia e Irlanda. Merck & Co comercializa Efavirenz con el nombre Stocrin® en el resto del mundo.^{27, 28}

Es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa (TI) del VIH1 y no inhibe de manera significativa la TI del VIH2 o las polimerasas alfa, beta, gamma y delta de ADN celular.^{27,28}

EFV es metabolizado principalmente a través del sistema del citocromo P450 (CYP3A4 y 2B6) a metabolitos hidroxilados con posterior glucuronoconjugación de los mismos. Los metabolitos inactivos se eliminan por vía renal en un 34% (inalterado <1%) y heces 16-61%. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal ni en insuficiencia hepática de leve a moderada. Es fundamentalmente un inductor del CYP3A4 (in vivo) y del 2B6. También induce la glucuronoconjugación mediada por UGT1A1. In vitro se comporta también como inhibidor del CYP3A4 y de otras isoenzimas del CYP (CYP2C9, 2C19, 2C8)^{26,27,28,50}

EFV está indicado en el tratamiento antiviral combinado del VIH1 en adultos infectados, adolescentes y niños mayores de 3 años de edad.²⁸

EFV se administra en una dosis de 600 mg una vez al día. También está disponible como parte de una tableta coformulada (efavirenz-emtricitabina-tenofovir disoproxil fumarato). Las comidas altas en grasas / altas calorías aumentan la absorción de efavirenz; por lo tanto, tomar efavirenz con el estómago vacío puede reducir el riesgo de efectos secundarios.²⁷

Los efectos secundarios importantes con efavirenz incluyen toxicidad del sistema nervioso central (SNC), erupción cutánea, hiperlipidemia y elevación de las transaminasas hepáticas.¹⁹ Se observan tasas más altas de intolerancia en pacientes de raza negra debido a un metabolismo más lento que está determinado genéticamente. Los síntomas comunes del SNC incluyen sueños vívidos, confusión, mareos y sensación de "estar colgado" al día siguiente. Estos generalmente están restringidos a las primeras semanas después de la iniciación. Sin embargo, también hay datos que sugieren consecuencias de salud mental a largo plazo (p. Ej., Irritabilidad, ansiedad, cambios de humor, depresión) y aumento de la tendencia suicida (punto combinado de ideación suicida, intentos de suicidio y suicidios consumados) con el uso de efavirenz.^{50,51,52} Un análisis combinado de 5332 personas infectadas por VIH de cuatro ensayos clínicos evaluó el riesgo de suicidio entre los que recibieron un régimen que contenía efavirenz.^{53,54,55} No se recomienda administrar efavirenz en niños menores de 3 años o con peso inferior a 13 Kg debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad.²⁷

Etravirina. (ETV, TMC125, ETR)

Nombre comercial: Intelence®²⁷

Comercializado en España por Janssen-Cilag. fue aprobado por la FDA en Enero de 2008, por la Agencia Europea de Medicamentos y Agencia Española y productos sanitarios en

septiembre de 2008 (registro centralizado). Aprobado en Europa para su uso en pacientes tratados previamente.²⁷

Mecanismo de acción:

Es una diarilpirimidina con una gran flexibilidad molecular, lo que le permite unirse a la transcriptasa inversa incluso cuando hay mutaciones presentes. Se une directamente y bloquea las actividades de la polimerasa del ADN dependiente del ARN y del ADN mediante el bloqueo de la región catalítica de la enzima.^{26, 27,28}

El ITINN más comúnmente utilizado en pacientes con virus resistentes a los medicamentos es la ETV. La probabilidad de que etravirina sea activa contra un virus en particular puede determinarse a través de una puntuación de mutación ponderada basada en las mutaciones específicas de ITINN.^{27,28,56,57}

El evento adverso más común después de la administración de ETV es la erupción, que generalmente es leve. En ensayos clínicos, la erupción se produjo principalmente en la segunda semana de tratamiento y fue infrecuente después de la semana cuatro. El exantema generalmente se resuelve dentro de una a dos semanas de dosificación continua. Al igual que con otros ITINN, en la experiencia posterior a la comercialización se informaron erupciones cutáneas graves (que incluyen síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme). ETV debe interrumpirse inmediatamente cuando se presenten signos y síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves.^{27,56,57}

Dosificación

Adultos: La dosis recomendada de etravirina, según ficha técnica, es de 200 mg (un comprimido de 200 mg) administrado por vía oral dos veces al día, después de una comida. Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos de etravirina enteros pueden disolverlos en un vaso de agua. Para una correcta disolución, se debe agitar bien y administrar inmediatamente.²⁷

Población pediátrica: En un reciente estudio publicado en el año 2012 se ha establecido su seguridad en niños de entre 6 y 18 años a una dosis de 5,2 mg/kg peso dos veces al día con un máximo de 200 mg dos veces al día.²⁷

Rilpivirina (RPV, Edurant)

Nombre comercial Edurant®. También se encuentra disponible en un medicamento coformulado junto con emtricitabina y tenofovir (Eviplera®)²⁷

Es propiedad de Tibotec (J&J) y lo comercializará Janssen-Cilag. Aprobado por la FDA de EEUU en mayo de 2011. Aprobado por la EMA en septiembre de 2011. Autorizado por la AEMPS el pasado año 2013.²⁷

Mecanismo de acción:

RPV es un ITINAN del VIH1 del grupo de las diarilpirimidinas. La actividad de RPV está mediada por una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH1.^{27,28}

Rilpivirina se debe tomar con comidas para lograr una absorción óptima.²⁷

RPV se puede utilizar en pacientes adultos que no han recibido tratamiento previo con una carga viral inicial <100.000 copias/ml y un recuento de células CD4 \geq 200 células/ μ L. RPV está formulado como un comprimido individual (25 mg una vez al día) y en dos comprimidos combinados de dosis fija (Complera®/eviplera®), todos los cuales pueden administrarse una vez al día.^{27, 58}

Todavía no se han informado los datos de ensayos clínicos sobre la combinación de rilpivirina-emtricitabina-tenofovir alafenamida (Odefsey) Sin embargo, fue aprobado en marzo de 2016 sobre la base de la bioequivalencia.^{27,58}

INHIBIDORES DE PROTEASA (IP)

La introducción de los inhibidores de la proteasa (IP) y de la terapia antirretroviral altamente activa (TARA) a mediados de la década de los 90 modificó radicalmente el tratamiento de la infección por el VIH, lo que permitió la supresión de la replicación viral a niveles indetectables y evitar la progresión de la enfermedad.^{26,27,28}

A principios de 2014 están comercializados los siguientes IP: saquinavir (SQV), indinavir, (IDV), ritonavir (RTV), fosamprenavir (FPV), lopinavir/ritonavir (LPV/r), atazanavir (ATV), tipranavir (TPV) y darunavir (DRV).^{26,27,28}

Todos los IP presentan un mecanismo de acción similar, aunque presentan importantes diferencias en la farmacocinética, eficacia y perfil de eventos adversos.

Los IP potenciados con RTV (IP/r) son uno de los grupos recomendados como tercer componente del primer tratamiento antirretroviral junto con dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. De entre ellos, se consideran de primera elección ATV/r, DRV/r y LPV/r.^{26, 27,28}

Mecanismo de acción:

La proteasa del VIH es una proteína compuesta por 99 aminoácidos. La proteasa es responsable de la maduración de las partículas del virus.^{26, 27,28}

En el VIH se originan tres grandes precursores: env, gag y gag-pol. La poliproteína *env* es escindida, por las enzimas celulares, en las glicoproteínas de superficie *gp120* y transmembrana *gp41*. La poliproteína gag, que contiene las proteínas virales estructurales de la cápside y nucleocápside (p1,p2,p6,p7,p9,p15,p17 y p24) y la poliproteína *pol*, que codifica todas las enzimas del VIH, son procesadas por la proteasa del VIH. Los precursores poliproteicos formados se sitúan debajo de las proteínas de la envoltura viral de la membrana y se inicia el proceso de gemación y liberación. En la gemación, la proteasa del VIH cataliza la escisión de los precursores polipeptídicos en subunidades funcionales para la formación de la cápside viral y enzimas virales necesarias para dar un virión infeccioso.^{26, 27,28}

Los IP del VIH actúan como inhibidores competitivos, que se unen directamente a la proteasa del VIH1 y VIH2, bloqueando así la escisión de las poliproteínas *gag* y *pol*, previniendo la ruptura posterior de los polipéptidos y por tanto la maduración del virus, dando lugar a viriones no infecciosos. Cuando se inhibe la proteasa, los viriones son inmaduros, ya que sus proteínas *gag* y *pol* no son funcionales.^{26, 27,28}

Los primeros IP tenían grandes inconvenientes (efectos secundarios, concentraciones plasmáticas en el límite inferior del rango terapéutico, posología compleja) que limitaban enormemente su eficacia terapéutica. Con el descubrimiento del uso del ritonavir a dosis bajas como potenciador de los otros IP, aumentando sus concentraciones plasmáticas por su efecto inhibitor sobre el sistema enzimático del citocromo P450, cambió radicalmente la eficiencia de los fármacos de esta familia.^{26, 27,28}

Los IP se metabolizan fundamentalmente a través del CYP3A4 y son transportados por proteínas como la glucoproteína P. No requieren ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal¹³⁻¹⁵. En la mayoría de ocasiones se utilizan potenciados con ritonavir. Una

característica importante de los IP potenciados es su elevada barrera genética para el desarrollo de resistencias, debiendo acumularse múltiples mutaciones para que el virus sea resistente. Esta elevada barrera genética conduce a dos hechos destacables: ^{26, 27,28}

Algunos efectos adversos de los IP se han considerado de clase, especialmente las alteraciones digestivas (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal) y metabólicas (dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus). A pesar de ello, existen diferencias notables entre los diferentes IP. Los IP que con mayor frecuencia se asocian con diarrea y otras alteraciones digestivas de intensidad moderada a grave son nelfinavir, lopinavir/ritonavir (LPV/r), fosamprenavir/r (FPV/r) y tipranavir/r (TPV/r), mientras que con saquinavir/r (SQV/r), atazanavir/r (ATV/r) o darunavir/r (DRV/r) la incidencia es considerablemente inferior. Asimismo, los IP con un mejor perfil metabólico son ATV/r y DRV/r. ^{26, 27,28}

Efectos adversos:

La dislipidemia aparece hasta en el 70% de los pacientes en tratamiento con IP y normalmente requiere de la instauración de tratamiento hipolipemiante. ^{26, 27,28}

El grado en que el metabolismo de la glucosa se ve afectado varía de unos IP a otros. LPV/r, FPV y TPV dan lugar a alteraciones en el metabolismo de la glucosa más moderadas. Mientras que ATV (potenciado o no potenciado), DRV y SQV parecen tener un efecto más limitado sobre la sensibilidad a la insulina y la glucosa. ^{26, 27,28}

Las alteraciones en la distribución de la grasa (lipodistrofia) se producen en el 40-50% de los pacientes que reciben IP en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Las manifestaciones más comunes incluyen la acumulación de grasa (aumento de la grasa cervical y dorsocervical anterior, aumento de la grasa de la mama y obesidad centrípeta) o la pérdida de grasa (mejillas hundidas, pérdida de la grasa glútea y de las extremidades). ^{26, 27,28}

Otros efectos adversos importantes que pueden producir algunos IP son: hiperbilirrubinemia, nefrolitiasis por depósito tubular de cristales: ocurre con IDV y menos comúnmente con ATV y DRV, anomalías de conducción cardíaca: (bloqueo aurículoventricular), se desarrollan en el 5% de los pacientes que recibieron ATV y se han comunicado con otros IP (RTV, LPV / RTV, NFV). ^{26, 27,28}

Atazanavir (ATV)

Nombre comercial: **Reyataz**® aprobado el 20 de junio de 2003. Comercializado por Bristol Myers Squibb. Primer inhibidor de la proteasa aprobado para 1 toma al día.^{19, 20}

Mecanismo de acción. ATV es un azapéptido, IP del VIH1. El fármaco inhibe selectivamente el proceso específico de las proteínas víricas gag-pol del virus, en las células infectadas por VIH1, previniendo así la formación de viriones maduros y la infección de otras células.^{26, 27, 28}

Indicaciones aprobadas por la EMA. ATV, coadministrado con una dosis baja de ritonavir, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, infectados por el VIH1 en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.^{26, 27, 28}

Administración y dosificación. ATV está disponible en cápsulas de 150 mg, 200 mg y 300 mg.^{26, 27, 28}

ATV/r 300 mg/100 mg una vez al día con comidas.²⁷

ATV 400 mg una vez al día con comidas.²⁷

ATV tiene la ventaja de una mejor tolerancia gastrointestinal que la mayoría de otros IP, una dosis diaria y una buena potencia. Atazanavir no se asocia con el desarrollo de resistencia a la insulina en comparación con otros IP como lopinavir-ritonavir. Los perfiles de lípidos muestran aumentos leves en el colesterol y los triglicéridos que están relacionados principalmente con RTV.²⁷

Las reacciones adversas incluyen un aumento en la concentración indirecta de bilirrubina sérica, que es benigna pero puede causar ictericia. ATV también se ha asociado con el desarrollo de cálculos renales y lesión renal (p. Ej., Disfunción tubular proximal, nefritis intersticial y lesión renal aguda)²⁷

Dosis pediátricas:²⁷

Lactantes ≥ 3 meses, niños y adolescentes < 18 años: oral: **Nota:** se prefiere el régimen de dosificación de atazanavir potenciado con ritonavir.²⁷

Darunavir (DRV)

Fue aprobado por la FDA en junio del 2006 y por la EMA en febrero del 2007, y está comercializado en España por Janssen-Cilag desde Septiembre de 2007.^{26, 27, 28}

Darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1. Está demostrado que los virus resistentes a la mayor parte de los inhibidores de proteasas siguen siendo sensibles a darunavir. La semivida de eliminación terminal de darunavir es de aproximadamente 15 horas cuando se combina con ritonavir.^{28, 60}

Parece ser el PI mejor tolerado en estudios aleatorizados. Los principales efectos adversos asociados con darunavir incluyen náuseas, diarrea, aumento de transaminasas, dolor de cabeza y erupción cutánea. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones severas y darunavir debe suspenderse en pacientes que desarrollan una erupción asociada con fiebre, elevaciones de transaminasas, eosinofilia y / o síntomas sistémicos, así como aquellos que tienen reacciones severas en la piel (p. Ej., Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática)²⁷

Dosificación dirigida al peso: Peso corporal 10 a <15 kg: Darunavir 35 mg/kg (dosis máxima 800 mg/dosis) una vez al día **más** ritonavir 7 mg/kg (dosis máxima: 100 mg/dosis) una vez al día.²⁷

Dosis fija: Solución oral (darunavir: 100 mg/ml).²⁷

Fosamprenavir (FPV)

Nombre comercial: **Lexiva**® (EEUU) o **Telzir**® (Europa) profármaco de amprenavir aprobado el 20 de octubre de 2003. En España está disponible desde 2005. Comercializado por GlaxoSmithKline.²⁷

Mecanismo de acción. FPV como tal carece de actividad antiviral *in vitro*; sin embargo, *in vivo*, al ser el profármaco de amprenavir (APV) su actividad antiviral es similar a la de APV. FPV se hidroliza rápidamente, mediante la fosfatasa alcalina, en el epitelio intestinal, dando lugar a APV (99%) APV es una sulfonamida que actúa produciendo una potente inhibición de la proteasa viral VIH-1 y, en menor grado del VIH-2, impidiendo la formación de los precursores de las proteínas virales (***gag* y *gag-pol***) mediante el bloqueo del sitio activo de la proteasa del VIH, originándose partículas virales inmaduras y sin capacidad de infección

Indicaciones aprobada por la EMA. FPV/r está indicado para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de 6 años en adelante, infectados por el VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales.^{26,27}

Administración y dosificación. Las presentaciones de FPV disponibles son comprimidos de 700 mg y suspensión oral de 50 mg/mL.^{26,27}

FPV/r se administra en adultos y niños (con peso superior a 39 kg), a dosis de 700/100 mg BID con o sin alimentos. Si se emplea la suspensión en adultos se recomienda que se haga sin alimentos, en el caso de niños se recomienda la asociación a alimentos con el fin de mejorar la palatabilidad.^{26,27}

Interacciones. Todos los fármacos metabolizados por la vía del citocromo *CYP3A4* pueden presentar interacciones con la administración conjunta de FPV, del mismo modo que las concentraciones de FPV pueden verse modificadas por fármacos que inhiban o induzcan dicho sistema enzimático.^{26,27}

Efectos secundarios. En general FPV es un fármaco bien tolerado. Los problemas digestivos (nauseas, vómitos y diarreas) y el rash cutáneo, son los efectos adversos más frecuentes, pero son menos frecuentes que los que presentan otros IP también se pueden producir elevaciones de la lipasa sérica, triglicéridos y transaminasas hepáticas (de forma más frecuentes en coinfectados por el VHB o VHC o en pacientes con valores basales de transaminasas hepáticas elevados), dolor de cabeza, neutropenia, angioedema y diabetes mellitus.^{26,27}

Indinavir (IDV)

Este medicamento fue aprobado por la FDA el 13 de marzo de 1996, haciendo el octavo en su tipo en ser aprobado.²⁷

Mecanismo de acción. IDV inhibe las proteasas del VIH-1 y VIH-2 bloqueando la escisión de las poliproteínas *gag y pol* y la maduración del virus, dando viriones no infecciosos.^{27,28}

Indicaciones aprobada por la EMA. IDV está indicado, en combinación con otros agentes antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados con el VIH-1.²⁷

Administración y dosificación. Las presentaciones disponibles de IDV son capsulas de 200 mg y de 400 mg.²⁷

La dosis usual de IDV en el paciente adulto es de 800 mg tres veces al día (TID) en ayuno de 1 o 2 horas antes de las comidas. Se recomienda hidratación abundante para evitar la nefrolitiasis.^{27,}

Cuando se utiliza IDV/r la dosis recomendada es de 400/100 mg BID, aunque los datos publicados son limitados. La FDA y las guías de práctica clínica recomiendan en este caso

una dosis de IDV/r 800/100-200 mg BID. Se puede administrar IDV/r con comidas y se recomienda hidratación abundante.¹⁹

Efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes y graves son la hiperbilirrubinemia indirecta y el dolor lumbar con o sin hematuria por nefrolitiasis

La hiperbilirrubinemia asintomática (bilirrubina total 2,5 mg/dl), en raras ocasiones asociada a elevaciones de ALT y AST, se producen en el 14% de los pacientes tratados con IDV. Es más frecuente a dosis superiores a 2,4 g/día.^{19, 61-63}

Lopinavir/Ritonavir

Se encuentra comercializado como **Kaletra®**, si bien incluye también bajas dosis de ritonavir (Kaletra es una combinación a dosis fija de lopinavir y ritonavir).²⁷

Kaletra es fabricado por Abbott Laboratorios. La FDA lo aprobó para el tratamiento de la infección con el VIH en adultos y niños, en el 2000.²⁷

Mecanismo de acción. LPV es un inhibidor de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH previene la escisión de la poliproteína gag-pol, dando lugar a la producción de un virus inmaduro no infeccioso.^{27,28}

Indicaciones aprobada por la EMA. LPV/r está indicado para el tratamiento de adultos y niños > 2 años infectados por el VIH-1, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.^{27,28}

Administración y dosificación. La formulación de LPV/r es en forma de comprimidos de 200/50mg y 100/25mg y no precisan refrigeración (antes la presentación era en capsulas y requería refrigeración) También existe una formulación en solución de 80/20 mg/mL.

La dosis recomendada de LPV/r comprimidos es de 400/100 mg BID, administrado con o sin alimentos. Una dosificación alternativa es la de 800/200 mg QD, pero el uso de este régimen debe limitarse a pacientes adultos con muy pocas mutaciones asociadas a IP (por ej. menos de tres mutaciones). Además hay que tener en cuenta que el régimen QD conlleva un riesgo mayor de sufrir diarreas.^{27,28}

Si se emplea la solución oral se recomienda su administración con comidas.²⁷

La administración de la solución oral de LPV/r con comidas de alto contenido en grasa produce un aumento de su biodisponibilidad. En cambio, la formulación en comprimidos de LPV/r puede tomarse con o sin comida ya que no influye en la biodisponibilidad LPV se

metaboliza principalmente por la vía oxidativa, en el sistema hepático del citocromo P450, casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A4. RTV es un potente inhibidor del CYP3A que inhibe el metabolismo de LPV y, por tanto, aumenta sus niveles plasmáticos. Se recupera en orina y heces aproximadamente un 2,2% y 20%, respectivamente, de LPV sin metabolizar. La semivida de eliminación plasmática de LPV es de 5-6 horas.^{27,28,64,65}

Efectos adversos. Los regímenes que contienen LPV/r son por lo general bien tolerados en la práctica clínica. Los efectos adversos más frecuentes de LPV/r se producen a nivel gastrointestinal (diarrea, náuseas y vómitos) y suelen ser de intensidad leve a moderada.

La incidencia de la diarrea parece estar relacionada con la dosis. Otros efectos adversos característicos son el aumento de los niveles de triglicéridos, colesterol total y transaminasas hepáticas. El aumento de transaminasas ocurre con una frecuencia similar a la de otros IP.^{27, 66}

Ritonavir (RTV)

RTV es un IP selectivo, competitivo y reversible. Interfiere en el procesamiento de las proteínas gag y gag-pol, bloqueando la maduración del virus, formando viriones no funcionales, inmaduros y no infecciosos.^{27, 28,67}

Indicaciones aprobadas por la EMA. RTV está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 (adultos y niños de 2 años y mayores).^{27, 28}

Se encuentra comercializado como Norvir®, por Abbott. Actualmente se utiliza combinado con todos los inhibidores de proteasa a dosis pequeñas (100 o 200 mg) como potenciador (no como antiviral), ya que es un potente inhibidor del citocromo P450, lo que hace que los niveles en sangre de los inhibidores de proteasa se mantenga más tiempo en cifras óptimas. Es un inhibidor de la proteasa con muchos efectos adversos, pero ha de darse a dosis baja con todos los inhibidores de proteasa para que éstos sean efectivos, la única excepción es el atazanavir.^{27, 28}

Mecanismo de acción. RTV es activo frente al VIH-1 y en menor grado frente al VIH-2.

Administración y dosificación. Las presentaciones comerciales disponibles son comprimidos de 100 mg y solución de 80 mg/mL.^{27, 28}

La dosis recomendada para su empleo es de 600 mg BID, si se pretende usar como IP único, aunque este uso no se recomienda. Existen estudios que demuestran que iniciar el tratamiento

con dosis de 300 mg BID, durante 3 días y aumentar la dosis progresivamente hasta la dosis aprobada, mejora la tolerabilidad a nivel gastrointestinal.^{27,68,69}

Cuando se usan dosis de RTV como potenciador farmacocinético de otro IP, la dosis usual de RTV es de 100-400 mg/día.^{27, 68-69}

Efectos adversos. La prevalencia de los efectos adversos de RTV a dosis bajas es muy baja y en general dependen más del IP coadministrado. Los principales efectos adversos son a nivel gastrointestinal (nauseas, diarreas, vómitos y dolor abdominal), astenia, alteraciones del gusto y efectos del sistema nervioso (astenia y parestesias periorales). Muchos de estos efectos adversos son transitorios y ocurren en las primeras semanas del tratamiento.^{27,28}

A nivel hepático, elevaciones de la ALT o AST superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) ocurren en el 5-9% de los pacientes y elevaciones de la GGT entre el 2-19%. Algunos datos indican que el riesgo de hepatotoxicidad es mayor en pacientes en tratamiento con RTV a dosis plenas que con otros IP (IDV, NFV o SQV). El aumento de las transaminasas puede ser mayor en pacientes VIH coinfectados con el VHB o VHC.

Dosis en alteración renal: No es necesario el ajuste de dosis en alteración renal.

Dosis en alteración hepática: No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función hepática leve o moderada.^{27,28}

Saquinavir (SQV)

Existen dos formulaciones de este fármaco:²⁷

Invirase®.- Cápsula dura de gelatina con el mesilato de saquinavir, la cual requiere combinación con ritonavir para incrementar su potencialidad. Fue aprobada por la FDA el 6 de diciembre de 1995.^{27,28}

En estudios posteriores se comprobó que la absorción del medicamento en esta presentación era muy pobre, por lo que ofrecía la oportunidad al VIH a desarrollar resistencia al medicamento, por lo que su producción fue muy baja.^{26, 27,28}

Fortovase®.- Cápsula blanda de gelatina con saquinavir. Fue aprobada por la FDA el 7 de noviembre de 1997. Esta presentación del medicamento tenía una eficacia de absorción y de acción 8 veces mayor a la anterior. Sin embargo la demanda ha sido tan baja, que la compañía farmacéutica Roche, anuncio en mayo de 2005, la salida del mercado del medicamento y se anunció la posible reintegración del Invitase, pero ahora mezclado con ritonavir.^{27, 28}

Mecanismo de acción. SQV actúa inhibiendo la replicación del VIH bloqueando el centro activo de la proteasa viral e impidiendo así la escisión de las poliproteínas gag y pol

Indicaciones aprobadas por la EMA. SQV está indicado en el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1. SQV solo debe administrarse en combinación con ritonavir y otros medicamentos antirretrovirales.^{28, 70}

Administración y dosificación. Las presentaciones comerciales disponibles son comprimidos de 500 mg.^{27, 70}

La dosis recomendada de SQV/r es de 1.000/100 mg BID, administrados con comidas grasas.²⁷

Efectos adversos. SQV parece ser bien tolerado. Los principales efectos adversos son gastrointestinales, como diarrea, molestias abdominales y náuseas. A nivel hepático se han descrito elevaciones de transaminasas e hiperbilirrubinemia, que desaparecen con la discontinuación del tratamiento. A diferencia de otros IP parece que el efecto sobre el metabolismo lipídico es moderado.^{27, 70}

TIPRANAVIR (TPV).

Nombre comercial: Aptivus® fue aprobado en 2005 por la FDA para el tratamiento de la infección por el VIH en adultos y niños mayores de 2 años de edad.²⁷

Mecanismo de acción. TPV es un inhibidor potente no peptídico de la proteasa del VIH-1 y del VIH-2, que inhibe la reproducción del virus evitando la maduración de las partículas virales. Para alcanzar la eficacia antiviral frente a cepas resistentes a otros IP, necesitan alcanzarse concentraciones elevadas de TPV.²⁷

Administración y dosificación. Las presentaciones comerciales disponibles son capsulas de 250 mg y solución de 100 mg/mL. La pauta posológica de TPV/r es de 500/200 mg BID.²⁷

Efectos adversos. La intolerancia gastrointestinal es el evento adverso más frecuente tras la administración de TPV/r. En los ensayos RESIST la proporción de pacientes que presentaron niveles de triglicéridos, colesterol y enzimas hepáticas grado 3 o 4, fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron TPV/r que con los otros IP Han sido notificados casos de hepatitis y descompensación hepática.²⁷

INHIBIDORES DE ENTRADA

INHIBIDORES DE FUSION

La entrada del VIH es un proceso cooperativo iniciado por la unión de la glucoproteína de la envuelta viral (Env) a sus receptores celulares y que culmina con la fusión de las membranas celular y viral, que permite la liberación de la Cápside viral en el citosol.^{26,28}

Hoy en día disponemos de dos clases de fármacos que actúan inhibiendo la entrada del virus a la célula: inhibidores de la fusión y antagonistas de receptores de CCR5.^{26, 28}

Enfuvirtida (T-20)

Enfuvirtida fue el primer inhibidor de la fusión aprobado para uso clínico en 2003 en base a los estudios en fase III que demostraron eficacia cuando se combinaban con un régimen virus CXCR4 como CCR5 y cepas duales, pero no es activo frente al VIH-2.^{26,27,28}

Debido a que este fármaco es un oligopeptido, debe ser administrado obligatoriamente por vía subcutánea.²⁷

La coadministración de enfuvirtida “de novo” con todos los nuevos agentes (darunavir, tipranavir, maraviroc y etravirina) mejora sustancialmente las tasas de respuesta en pacientes multitratados. Cuando se combina en un régimen que no consigue replicación viral completa, la aparición de resistencias a enfuvirtida es muy rápida.^{27, 72}

Posee una mínima toxicidad sistémica, pocas interacciones, dispone de estudios realizados en niños y embarazadas, pero las reacciones que produce en el lugar de inyección y su elevado precio ha limitado su uso a largo plazo.^{27,71}

La enfuvirtida tiene, por el hecho dirigirse frente a una nueva diana, un lugar claro en el tratamiento de rescate de la infección por VIH. Sin embargo, el uso de enfuvirtida en la práctica clínica puede verse limitado por alguna de sus características. La vía de administración parenteral, que obliga a educar al paciente para la autoadministración subcutánea y a brindarle soporte de forma continua, además de su elevado precio ha condicionado que el fármaco tienda a ser utilizado en fases más tardías, cuando el paciente ya no tiene opciones de tratamiento, comprometiendo de esta forma su eficacia. Por todo lo anterior y al existir otras opciones de tratamiento, hoy en día está prácticamente en desuso.^{27,}

Pacientes pediátricos:

Se ha investigado la farmacocinética de la enfuvirtida entre 37 niños. La dosis de 2 mg/kg aplicada dos veces al día (con un máximo de 90 mg, dos veces al día) proporciona concentraciones plasmáticas de enfuvirtida similares a las de los pacientes adultos tratados con 90 mg, dos veces al día. Los valores obtenidos entre 25 niños de 5 a 16 años tratados con una dosis de 2 mg/kg, dos veces al día, inyectada en el brazo, cara anterior del muslo o abdomen fueron estos: Mediana del AUC en el estado estacionario de $54,3 \pm 23,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, Cmax de $6,14 \pm 2,48 \mu\text{g}/\text{ml}$, y Cmin de $2,93 \pm 1,55 \mu\text{g}/\text{ml}$.^{27,71}

Enfuvirtida ha demostrado eficacia en niños, en un estudio multicéntrico, abierto, no comparativo en el que se valoraba la eficacia a 48 semanas de enfuvirtida a dosis de 2 mg/kg (máx. 90 mg sc/12 h) en 52 pacientes pretratados de 5-16 años añadido a la terapia optimizada de base. En este estudio aproximadamente el 10% de los niños alcanzo carga viral indetectable en la semana 48.^{27, 71}

Enfuvirtida solo debe administrarse en inyección subcutánea.²⁷

Adultos y adolescentes > 16 años.

La dosis recomendada de Enfuvirtida es de 90 mg, dos veces al día, en inyección subcutánea en el brazo, la cara anterior del muslo o el abdomen. (La administración de 180 mg una vez al día parece ser bioequivalente a la dosis habitual, pero con una Cmin más baja 57%).²⁷

Niños ≥ 6 años y adolescentes²⁷

La experiencia en niños es limitada.²⁷

Enfuvirtida no está recomendado para su uso en niños menores de 6 años debido a que los datos sobre seguridad y eficacia disponibles no son suficientes.²⁷

Insuficiencia renal y hepática²⁷

No es necesario ajuste de dosis.²⁷

INHIBIDORES DE CORRECEPTORES

ANTAGONISTAS DE LOS CORRECEPTORES: MARAVIROC.

Maraviroc, originalmente denominado como UK-427857, fue desarrollado por la compañía Pfizer en unos laboratorios del Reino Unido localizados en Sandwich (Kent). El 24 de abril de 2007, la NDA, grupo asesor de la FDA, evaluó Maviroc y por unanimidad

dieron el visto bueno del nuevo medicamento.⁵ El 6 de agosto de 2007, el fármaco recibió total aprobación por parte de la FDA para el uso con pacientes tratados previamente.^{26,27,28} El descubrimiento en 1996 de una variante CCR5 dio lugar a una nueva diana terapéutica. Fueron el mejor conocimiento de aspectos patogénicos de la infección por el VIH, como es que un incremento de los ligandos naturales del receptor de citoquinas R5 de la membrana del linfocito frena la entrada del virus en la célula, y de otros hallazgos clínico-epidemiológicos, como la mayor dificultad para que se produzca la infección y la lenta evolución de la misma en un grupo de prostitutas del Zaire que tenían una delección d32 en el gen que codifica el receptor R5, los que llevaron inicialmente a la investigación de esta nueva familia farmacológica, los inhibidores de CCR5.^{26-28,73,74}

Maraviroc pertenece a una clase terapéutica denominada antagonistas de CCR5. Se une selectivamente y de forma reversible a CCR5 provocando un cambio conformación de dicho correceptor previniendo la interacción de la región V3 de la envuelta con la glicoproteína *gp120*.^{72,73}

No se ha establecido la farmacocinética de maraviroc en pacientes pediátricos.^{27,72,73}

El virus de la inmunodeficiencia humana puede acceder a la célula por el receptor R5, por el receptor X4 o por los dos receptores. También se sabe hoy en día que puede determinarse en un mismo individuo una población viral con un tropismo R5, en las fases iniciales de la infección, y pasar este a ser X4 en las fases más avanzadas de la misma. El momento y el motivo por el que esto se produce actualmente no se conocen con exactitud. Sin embargo si sabemos que los virus X4 se asocian más a inmunosupresión y a un estado más avanzado de la enfermedad, mientras que los virus R5 predominan en estadios más iniciales de la enfermedad.^{26-28,72,73}

Aunque los datos varían en función de la cohorte analizada, en pacientes naive aproximadamente el 80% de los pacientes tienen virus R5 trópicos, el 19% son R5X4 y el 1% son X4. En los pacientes con enfermedad avanzada el porcentaje de pacientes con un virus con tropismo no R5 es del 50%.^{26-28, 72,73}

Maraviroc es el primer antagonista de CCR5 comercializado.

Test de tropismo. La utilización de maraviroc actualmente obliga a la previa determinación y confirmación de que el paciente es portador de una población viral en la que solo se

determinen poblaciones virales con un tropismo R5 puro, ya que la presencia de un virus con tropismo X4 o mixto (R5/X4), contraindica su utilización.^{72,73}

Efectos adversos:^{26,27,28}

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia en los ensayos de Fase 3 a la dosis recomendada, independientemente de la incidencia comparada a la TBO sola (Tratamiento de base- optimizado), fueron diarrea, náuseas y dolor de cabeza. Estas reacciones adversas fueron frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). La frecuencia de notificación de estas reacciones adversas, así como la tasa de interrupción debido a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que recibían maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO (Tratamiento de base-optimizado) comparado con pacientes que recibían solo TBO.

Dosis pediátrica:²⁷

Infección por VIH-1: Niños ≥ 2 años y ≥ 10 kg y Adolescentes: Oral.²⁷

Peso < 30 kg: no recomendado¹⁹

Peso ≥ 30 kg: 300 mg dos veces al día; dosis recomendada cuando maraviroc se administra concomitantemente con otros medicamentos que no son inhibidores o inductores potentes del CYP3A, incluidos tipranavir / ritonavir, nevirapina, raltegravir, todos los NRTI y enfuvirtida.²⁷

Ajuste de dosis para inhibidores / inductores concomitantes de CYP3A:²⁷

Inhibidores de CYP3A (con o sin un potente inductor de CYP3A):^{27,73}

10 a < 20 kg: 50 mg dos veces al día.²⁷

20 a < 30 kg: 75 mg dos veces al día (comprimidos) u 80 mg dos veces al día (solución oral)
²⁷

30 a < 40 kg: 100 mg dos veces al día²⁷

≥ 40 kg: 150 mg dos veces al día²⁷

Inductores CYP3A (sin un potente inhibidor de CYP3A): No recomendado²⁷

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

En la actualidad están disponibles tres inhibidores de la integrasa, dos ya comercializados, raltegravir (Isentress) y elvitegravir, y otro, que ya tiene la aprobación de la EMA, de inminente aparición: dolutegravir (Tivicay®). Elvitegravir, a día de hoy, solo esta

comercializado formando parte de una coformulación con emtricitabina, tenofovir y cobicistat® como potenciador (Stribild®).^{26,27,28}

Raltegravir (RAL).

El raltegravir en 2007 fue el primer inhibidor aprobado de integrasa de VIH o Isentress® su nombre comercial. Comercializado por Merck.^{27,28}

Mecanismo de acción: Raltegravir (RAL) (MK-0518) es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa activo frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). RAL inhibe la actividad catalítica de la integrasa, una enzima codificada por el VIH y necesaria para la replicación viral.^{26,27,28}

La inhibición de la integrasa evita la inserción covalente o integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, por lo que al inhibir la integración evita la propagación de la infección viral.^{27,28}

Ha sido el primer fármaco disponible de esta familia de antirretrovirales, lo que supuso una novedosa vía de acción contra el virus. Es activo frente a cepas de VIH con mutaciones de resistencia a las familias clásicas y frente a cepas salvajes.^{27,28}

La posología recomendada es de 400 mg administrados dos veces al día, con o sin alimentos. No es aconsejable machacar o partir los comprimidos.²⁸

Niños y adolescentes: Recientemente se ha incluido en ficha técnica las recomendaciones de dosis pediátricas. Están basadas en unos comprimidos masticables de 300mg (equivalentes a los 400 mg de los comprimidos convencionales). En cualquier caso, para niños de entre 12 y 16 años y para niños de entre 6 y 12 años que pesen más de 25 kg se puede usar la pauta de 400 mg BID. Nota: las tabletas masticables y la suspensión oral no son bioequivalentes con las tabletas recubiertas con película; la dosificación no es intercambiable.^{27, 74,75}

Reacciones adversas: Sistema nervioso central: mareos, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, en el sistema endocrino y metabólico: aumento de la glucosa sérica; en el sistema gastrointestinal: aumento de la amilasa sérica, aumento de la lipasa sérica, náuseas; hematológico: recuento absoluto de neutrófilos anormal, trombocitopenia. hepático: hiperbilirrubinemia, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la ALT sérica (incidencia más alta con coinfección por hepatitis B y / o C), aumento de la AST sérica

(incidencia más alta con coinfección por hepatitis B y / o C). Neuromuscular y esquelético: aumento de la creatina- fosfoquinasa.^{27,74,75}

Elvitegravir (EVG)

Elvitegravir (GS 9137) es el segundo miembro de la familia de inhibidores de la integrasa, aprobado en agosto de 2012 por la FDA. Se administra vía oral, en dosis de 150 mg/día, con el potenciador farmacocinético cobicistat 150 mg. Ha sido aprobado también el combo con TDF/FTC y cobicistat con el nombre de Stribild®, disponible en España desde finales de 2013.^{27,28}

Dolutegravir

Dolutegravir (S/GSK1349572 o GSK572) es el tercer fármaco de la familia de los inhibidores de la integrasa. Su principal novedad es que se trata de un medicamento de segunda generación, lo que significa que el fármaco se muestra activo frente a virus que han desarrollado resistencia a raltegravir y elvitegravir. Ya está aprobado por la FDA (que además lo ha incluido como una de las pautas de inicio). Asimismo en enero del 2014 ha sido aprobado por la EMA.^{27,28}

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

La infección VIH es una infección crónica que requiere de la toma correcta de medicación antirretroviral para mantener al paciente con una buena inmunidad y de este modo evitar toda la sintomatología relacionada con dicha infección.^{27,77}

Este buen cumplimiento terapéutico es la clave del éxito del control de la infección VIH por lo que es de suma importancia conocer las dificultades que cada paciente pueda tener al respecto. Los conocimientos adquiridos en cuanto a la infección VIH y la farmacología clínica han facilitado el desarrollo de nuevos fármacos que permiten hoy en día la administración del tratamiento antirretroviral cada vez con menor número de tomas diarias y con menos efectos secundarios. A pesar de todo hay que tener en cuenta que las dificultades de cumplimiento antirretroviral en pediatría siguen existiendo debido a que se trata de un tratamiento que no permite suspensiones y que tiene que administrarse en unas edades de la vida con unas características especiales como son la infancia y la adolescencia.^{27,76}

Definición:

Se considera ser cumplidor del tratamiento antirretroviral o lo que también se llama tener una buena adherencia a la toma de medicación cuando el tratamiento se cumple en un 95% de sus tomas. Este cumplimiento tan estricto es necesario porque de no ser así se producen resistencias a los fármacos lo cual origina una falta de control de la replicación viral necesitando cambiar el tratamiento por otro. En algunas circunstancias la resistencia que se origina para un fármaco supone resistencia cruzada para otros fármacos de las misma familia con lo que se limitan las posibilidades de eficacia de futuros esquemas de terapia.^{27, 76}

En el cumplimiento del tratamiento antirretroviral de los niños influyen varios factores entre los que se incluyen factores del paciente, del esquematerapéutico, de la familia o responsables de la administración de dicho tratamiento, factores sociales o del ambiente que rodea al niño y factores relacionados con el ámbito sanitario.⁷⁶

Durante el seguimiento del niño infectado por VIH es imprescindible investigar acerca del cumplimiento terapéutico de forma sistemática en cada una de las visitas para de este modo identificar los problemas que en cualquier momento cada paciente pueda tener relacionados con el tratamiento antirretroviral y el cumplimiento del mismo. De este modo se podrá intervenir para solventar los problemas y reforzar la importancia que tiene la adherencia a la medicación.^{27, 76, 77}

Factores que predicen una buena adherencia:^{76, 86}

- Apoyo del equipo sanitario para analizar las dificultades e intentar solventarlas.
- El conocer y asumir por parte de la familia que el tratamiento antirretroviral es de suma importancia para la salud del niño.
- Incorporar la medicación antirretroviral en la rutina diaria.
- Poder tomar la medicación libremente delante de otras personas del entorno familiar.

Equipos multidisciplinarios

El abordaje del cumplimiento terapéutico incluye el trabajo multidisciplinar en el que participen farmacéuticos, enfermeras, psicólogos, pediatra, trabajadores sociales. De este modo un tema tan complejo como es el buen cumplimiento terapéutico puede, mediante programas de seguimiento en equipo, mejorar y optimizar el objetivo final que es que el paciente y la familia incluyan el tratamiento antirretroviral en su vida diaria con el menor número de dificultades posibles.^{27, 76-86}

Limitaciones en la adherencia en pediatría

- Falta de formulaciones apropiadas para niños.
- Necesidad de colaboración de un adulto responsable en la administración de la medicación.
- Falta de colaboración del paciente debido a la falta de revelación de la infección por la edad.
- Interferencia en la vida cotidiana del niño (salidas, campamentos:)
- Estigmatización de la infección y por ello ocultismo en el tratamiento.
- Efectos secundarios de los fármacos: inmediatos y a largo plazo.⁷⁶⁻⁸⁶

ADHERENCIA EN EL PACIENTE ADOLESCENTE.

En la adolescencia podemos tener dificultades en el cumplimiento debido a diversos factores. En esta etapa de la vida se producen cambios hormonales que afectan al carácter, y pacientes que de niños eran buenos adherentes pueden volverse incumplidores simplemente por llegar a la adolescencia. En esta etapa aumenta la independencia de la familia y el adolescente no ve la necesidad de tomar los antirretrovirales como algo necesario para mejorar o no perder su salud ya que se siente plenamente sano. En esta etapa de la vida las preocupaciones se centran en la relación con los pares y en la propia imagen que tiene de sí mismo y con la que se muestra a los demás. Además a veces también con estos cambios hormonales es cuando se manifiestan efectos secundarios que afectan a su imagen como es la lipodistrofia por lo que al reconocer éste problema rechazan todavía más el tratamiento y en este caso con una causa objetiva. En estas edades deben intentarse administrar esquemas sencillos con pocos comprimidos y sólo en una toma al día para de este modo conseguir mejorar la adherencia la mismo. Debe también detectarse de forma precoz efectos secundarios para cambiar determinados fármacos relacionados con los mismos.⁷⁶⁻⁸⁶

Se recomienda también adaptar el tratamiento al horario habitual del adolescente. En este sentido una estrategia que se ha estudiado es descansar los fines de semana de la toma del TAR.⁷⁶⁻⁸⁶

Estrategias más específicas sería el empleo de mensajes por móviles, mediante programas que pueden descargarse y que a modo de alarmas ayudan a recordar las dosis de medicación. Otras técnicas serían las intervenciones educativas grupales y considerar la posibilidad de asesoramiento por pares.⁷⁶⁻⁸⁶

CONTROL VIROLÓGICO E INMUNOLÓGICO

Algunas técnicas como el refuerzo positivo y los incentivos se ha visto puede mejorar la adherencia en los adolescentes, así como el concienciarles de que la carga viral indetectable que se consigue con la toma de la medicación, disminuye de una manera importante el riesgo de transmisión a la pareja, si bien no debe olvidarse el uso de métodos barrera.²⁷ El monitoreo de laboratorio de niños infectados con VIH plantea problemas únicos y desafiantes. En particular, los rangos normales y el conteo de células T CD4 (CD4) y la concentración plasmática de ARN del VIH (carga viral) para predecir el riesgo de progresión de la enfermedad varían significativamente con la edad.²⁷

El recuento absoluto de células CD4 y el ARN del VIH plasmático (carga viral) deben medirse en el momento del diagnóstico de la infección por VIH, y si el niño no comienza el tratamiento antirretroviral después del diagnóstico, la monitorización debe realizarse cada 3 o 4 meses.²⁷

La preparación para la adherencia a los fármacos antirretrovirales debe evaluarse antes del inicio de la terapia antirretroviral y de la discusión y asesoramiento asociados. En caso de que un niño no se someta a terapia antirretroviral después del diagnóstico de VIH, monitorear el recuento de CD4 y la carga viral Implementado al menos cada 3 a 4 meses.²⁷

En el momento del inicio del TAR, el recuento de células CD4 y la carga viral plasmática deben medirse para establecer una línea de base para el monitoreo del beneficio del TARV. Para establecer la línea de base para el monitoreo de la toxicidad del TAR.²⁷

Después del inicio del tratamiento antirretroviral o después de un cambio en el régimen de TAR, los niños deben ser evaluados para efectos secundarios clínicos y para apoyar la adherencia al tratamiento dentro de 1 a 2 semanas, con las pruebas de toxicidad y la respuesta de la carga viral recomendadas 2 a 4 semanas después del inicio del tratamiento.²⁷

Los niños que comienzan el TAR o que cambian a un nuevo régimen deben ser seguidos para evaluar la efectividad, la tolerabilidad y los efectos adversos del régimen y para evaluar la adherencia a la medicación.²⁷

Dentro de 1 a 2 semanas de iniciar el tratamiento, los niños deben ser evaluados. Aunque los datos son limitados sobre los cuales basar una recomendación exacta sobre el momento preciso, la mayoría de los expertos recomiendan pruebas de laboratorio a las 2 a 4 semanas

(y no más de 8 semanas) después de la iniciación del TAR para evaluar la respuesta virológica y toxicidad de laboratorio.²⁷

La monitorización de la carga viral plasmática es importante como marcador de respuesta al TAR porque una caída en la carga viral sugiere adherencia a la medicación, administración de dosis apropiadas y susceptibilidad a fármacos virales. Algunos expertos prefieren medir la carga viral a las 2 semanas para asegurar que la carga viral está disminuyendo. Debido a la mayor carga viral inicial en los lactantes y niños pequeños, la disminución de la carga viral después de la iniciación del TAR puede ser más lenta que en los adultos. Se debe observar una disminución significativa de la carga viral en respuesta a la terapia antirretroviral de 4 a 8 semanas de tratamiento.²⁷

Los niños tratados con TAR deben ser monitoreados para la adherencia a la terapia, la efectividad (por recuento de células CD4 y carga viral plasmática) y las toxicidades cada 3 a 4 meses durante los primeros 2 años.²⁷

Se debe realizar un recuento más frecuente de células CD4 y una monitorización de la carga viral plasmática en niños con sospecha de deterioro clínico, inmunológico o virológico o para confirmar un valor anormal.²⁷

El recuento de células CD4 se puede monitorizar con menos frecuencia (cada 6-12 meses) en niños y jóvenes que son adherentes a la terapia y tienen valores de células CD4 muy por encima del umbral de riesgo de infección oportunista, supresión viral sostenida y estado clínico estable durante más de 2 A 3 años.²⁷

Estudios recientes han evaluado críticamente la frecuencia de la monitorización de laboratorio tanto en adultos como en niños, particularmente el recuento de células CD4 y la carga viral plasmática. Estos estudios apoyan el monitoreo menos frecuente en pacientes estables en los que la supresión viral se ha mantenido durante al menos un año.²⁷

Las actuales Guías de Adolescentes y Adultos apoyan la prueba de carga viral en plasma cada 6 meses para individuos que tienen:²⁷

Supresión consistente del virus durante más de 2 años²⁷

Recuento de CD4 consistentemente > 300 células / mm³²⁷

La Comisión Técnica de la terapia antirretroviral y tratamiento médico de niños infectados por el VIH encuentra valor en la continuación de las pruebas de carga viral cada 3 a 4 meses para proporcionar un mejor seguimiento de la adherencia o progresión de la enfermedad entre

los niños y los jóvenes. Algunos expertos supervisan el recuento de células CD4 con menos frecuencia (por ejemplo, cada 6 a 12 meses) en niños y jóvenes que son adherentes a la terapia y tienen valores de células CD4 muy por encima del umbral de riesgo de infección oportunista, supresión viral sostenida y estado clínico estable para más De 2 a 3 años.²⁷

El recuento absoluto de células CD4 se recomienda para la monitorización del estado inmunológico en niños de todas las edades, con un porcentaje de CD4 como alternativa para los niños <5 años de edad.²⁷

Los clínicos que interpretan el recuento de células CD4 y el porcentaje en niños deben considerar la edad como un factor. El recuento de células CD4 y los valores porcentuales en lactantes sanos no infectados por el VIH son considerablemente más altos que los observados en adultos no infectados (y disminuyen lentamente hasta los valores de adultos a los 5 años). En niños menores de 5 años, El recuento de células tiende a variar más con la edad que el porcentaje de CD4. Por lo tanto, en los niños infectados por el VIH menores de 5 años de edad, el porcentaje de CD4 ha sido históricamente preferido para el monitoreo del estado inmunológico, mientras que el recuento absoluto de células CD4 ha sido la opción preferida para los niños de ≥ 5 años. Un análisis más reciente HPPM Collaborative Study encontró que el porcentaje de CD4 proporcionó poco o ningún valor pronóstico adicional en comparación con el recuento de células CD4 en cuanto a la progresión de la enfermedad a corto plazo en niños menores de 5 años así como en niños mayores. La clasificación actual de la enfermedad pediátrica por VIH se basa en células CD4 absolutos.²⁷

El valor pronóstico del recuento y el porcentaje de células CD4 y la carga viral plasmática se evaluaron en un gran metaanálisis individual de pacientes (HPPMCS) que incorporó datos clínicos y de laboratorio de 17 estudios pediátricos e incluyó 3.941 niños infectados por el VIH que no recibieron terapia o sólo Zidovudina en monoterapia. El análisis analizó el riesgo a corto plazo (12 meses) de desarrollar SIDA o morir basado en la edad de un niño y los valores seleccionados de recuento o porcentaje de células CD4 y la carga viral plasmática en la línea de base.²⁷

En un análisis separado de este conjunto de datos, el valor predictivo del recuento de células CD4 para el riesgo de muerte o SIDA / muerte en niños infectados por VIH de 5 años o más fue similar al observado en adultos jóvenes, con un aumento en el riesgo de mortalidad cuando El recuento de células CD4 disminuyó por debajo de 350 células / mm³.²⁷

El riesgo de progresión de la enfermedad asociado con un conteo o porcentaje específico de células CD4 varía con la edad del niño. Los bebés en el primer año de vida experimentan mayores riesgos de progresión o muerte que los niños mayores para cualquier estrato CD4 dado. Por ejemplo, comparando un niño de 1 año con un porcentaje de CD4 del 25% con un niño de 5 años con el mismo porcentaje de CD4, hay un aumento aproximadamente cuatro veces mayor en el riesgo de SIDA y un aumento de seis veces en el riesgo de Muerte en el niño de 1 año. Los niños de ≥ 5 años tienen un menor riesgo de progresión que los niños más pequeños, con el aumento del riesgo de SIDA o muerte correspondiente al recuento de células CD4 más similar al de los adultos jóvenes. En la HPPMCS, no hubo muertes entre niños mayores de 5 años con recuento de células CD4 > 350 células / mm³, aunque en los niños más pequeños continuó existiendo un riesgo significativo de muerte incluso con un recuento de células CD4 > 500 células / mm³.²⁷

La carga viral plasmática elevada en lactantes menores de 12 meses se ha correlacionado con la progresión de la enfermedad y la muerte, pero el rango de cargas virales plasmáticas se superpone considerablemente en lactantes jóvenes con progresión rápida de la enfermedad y aquellos que no lo tienen. Carga viral plasmática > 100.000 Copias / mL en niños mayores también se ha asociado con alto riesgo de progresión y mortalidad de la enfermedad, particularmente si el porcentaje de CD4 es $< 15\%$.²⁷

A pesar de los datos que indican que la alta carga viral plasmática está asociada con la progresión de la enfermedad, el valor predictivo de las concentraciones específicas de ARN del VIH para la progresión de la enfermedad y la muerte de un niño individual es moderado. La carga viral plasmática puede ser difícil de interpretar durante el primer año de vida, Los valores son altos y son menos predictivos del riesgo de progresión de la enfermedad que en los niños mayores. Tanto en el VIH-Los niños y adultos infectados, el recuento o porcentaje de células CD4 y la carga viral plasmática son predictores independientes de la progresión de la enfermedad y del riesgo de mortalidad, y el uso de los dos marcadores juntos define con mayor precisión el pronóstico.²⁷

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el estado virológico e inmunológico de los niños infectados por VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral atendidos en la clínica de VIH/SIDA del Hospital del Niño y el Adolescente Morelense?

JUSTIFICACION

La epidemia mundial del VIH/SIDA ha originado retos en todas las áreas de la salud; la población pediátrica, no ha quedado excluida de éste reto ya que existen 2.1 millones menores de 15 años de edad infectados con el VIH en el 2016. De los cuales en México representan 1,108 casos reportados en menores de 15 años de 1983 hasta la actualidad.

El tratamiento antirretroviral (TAR) se ha convertido en un aspecto prioritario del cuidado de éstos pacientes. El TAR ha mejorado la calidad de vida y la sobrevivencia de la población infectada por VIH considerando actualmente a esta infección como una enfermedad crónica. La terapia antirretroviral conteniendo un inhibidor de proteasa reforzado en niños con VIH ha resultado en beneficios virológicos, inmunológicos y clínicos. La disminución de la concentración viral plasmática (carga viral), el aumento en el conteo de linfocitos CD4, y la disminución de hospitalizaciones relacionadas a la enfermedad, son comúnmente observados con el tratamiento antirretroviral.

A pesar del uso de terapia triple que incluye un inhibidor de proteasa (Terapia Antirretroviral Altamente Activa TAAA), hay un número de pacientes con falla virológica causada por la resistencia viral y la aparición de cepas mutantes.⁸⁷ La inmadurez del sistema inmune, las diferencias en farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos antiretrovirales y los problemas concernientes a la adherencia al tratamiento complica los resultados en niños en comparación a los pacientes adultos.⁸⁸

Actualmente, las estrategias terapéuticas se deben enfocar al inicio temprano de una terapia capaz de suprimir al máximo la replicación viral, reducir el desarrollo de resistencia y preservar la función inmune.

La literatura relacionada con TAAA en México, y la información sobre el impacto y las repercusiones a mediano y largo plazo en pediatría es escasa. En nuestro hospital no tenemos documentado el estado inmunológico y virológico de los niños infectados por VIH en terapia antirretroviral, por lo que es importante investigar los diferentes esquemas antiretrovirales utilizados y la condición clínica en la que se encuentra nuestra población.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el estado virológico e inmunológico de los pacientes pediátricos infectados por VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral que se están atendiendo actualmente en la clínica de VIH/SIDA en el Hospital del niño y Adolescente Morelense

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir las características clínicas de los niños infectados por VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral.
2. Describir el tratamiento antirretroviral utilizado en los niños infectados por VIH/SIDA
3. Evaluar la carga viral en los niños infectados por VIH/ SIDA en tratamiento antirretroviral del Hospital del Niño y Adolescente Morelense y determinar el porcentaje de pacientes controlados virológicamente
4. Determinar el estado inmunológico de los pacientes infectados por VIH/SIDA mediante la determinación del conteo de linfocitos CD4
5. Evaluar alteraciones metabólicas en los niños infectados por VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral mediante la determinación de los niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos, hemoglobina.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO: Estudio observacional, transversal, descriptivo, para evaluar el estado virológico e inmunológico de los niños infectados por VIH/SIDA en tratamiento antiretroviral

POBLACION: Niños infectados por VIH/SIDA de cero a 19 años, en tratamiento antiretroviral

SITIO: Niños atendidos en la Clínica de VIH/SIDA del Hospital del Niño y el Adolescente Morelense

PERIODO: Niños evaluados durante los meses de Abril a septiembre del 2017.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de Inclusión

- Niños desde recién nacidos a 19 años de edad
- Con diagnóstico de infección por VIH/SIDA
- De ambos sexos
- Que cuente con expediente clínico completo

Criterios de Exclusión

- Pacientes que tengan expediente clínico incompleto
- Pacientes mayores de 19 años al momento del diagnóstico

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Operalización	Categoría	Escala de medición
Genero	Característica fenotípica y genotípica de un individuo	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cualitativa nominal dicotómica	0.Masculino 1.Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cuantitativa continua	Años, meses
Vía de transmisión del VIH	Manera de culminación de embarazo humano	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cualitativa nominal politómica	0.Perinatal 1.Sexual 2.Transfusión/transplante 3.Punzocortantes
Carga viral	Cuantificación del virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cuantitativa discreta	Número de copias del virus /ml
Conteo de linfocitos CD 4	Glucoproteína que se expresa en la superficie de algunas células T	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cuantitativa discreta	Número de células /mm ³

Estadio clínico	Clasificación que se realiza al diagnóstico basada en la CDC	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cualitativo nominal politómico	1.A1 4.B1 2.A2 5.B2 3.A3 6.B3 7.C1 8.C2 9.C3
Terapia antirretroviral altamente activa	Combinación de medicamentos de alta potencia antiviral utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Si
Control virológico	CV por debajo del nivel de cuantificación (20, 40 o 50 copias/ml) de manera persistente e ininterrumpida.	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cualitativa nominal, dicotómica	0. No 1. Si
Falla virológica	Dos cargas virales consecutivas por encima de 200 copias/ml a partir de los 6 meses de iniciado la TAR.	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cualitativa nominal, dicotómica	0. No 1. Si
Anemia	Hemoglobina menor a 11 gr/dL	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin)	Cualitativa nominal, dicotómica	0. No 1. Si
Hipercolesterolemia	Colesterol mayor a 200mg/dL	Información obtenida del expediente	Cualitativa nominal, dicotómica	0. No 1. Si

		electrónico (Histoclin		
Hipertrigliceridemia	Triglicéridos mayor a 200mg/dL	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin	Cualitativa nominal, dicotómica	0. No 1. Si
Hiperglucemia	Glucosa mayor a 110mg/dL	Información obtenida del expediente electrónico (Histoclin	Cualitativa nominal, dicotómica	0: No 2. Si

VIABILIDAD DEL PROYECTO

Esta investigación se realizó con la información obtenida en el Hospital del niño Morelense de acuerdo a lo otorgado por el servicio de Informática de los expedientes clínicos electrónicos a través de programa HISTOCLIN con el que se cuenta en la Institución.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se obtuvo la información general del paciente en el expediente clínico como edad actual, género, edad al diagnóstico, estadio clínico, tratamiento antirretroviral. Para la valoración de la carga viral, conteo de CD4 y valoración bioquímica, se obtuvieron los últimos datos de laboratorio de cada paciente, tomados en el periodo de abril a septiembre del 2017. Regularmente a los pacientes se les realizan estas evaluaciones cada 4 meses. Las pruebas bioquímicas que se tomaron en consideración fueron hemoglobina, niveles de glucosa, niveles de colesterol y de triglicéridos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva. Se realizaron frecuencias simples y proporciones de las variables analizadas, para las variables numéricas se obtuvieron mediana y rango, utilizando el paquete estadístico SPSS.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se realizó conforme a los elementos de la Ley General de Salud en materia de investigaciones para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos Vigente, en las Normas y reglamentos en materia de Investigación del Hospital.

Para su realización se necesitó de la autorización del Comité Local de Investigación del Hospital del Niño Morelense.

En base al Código de Núremberg Declaración de Helsinki, el informe del Belmont y las Normas del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS) se consideraron los 3 principios éticos generales dentro de la investigación clínica:

- Principio de respeto. Todo individuo debe ser tratado como agente autónomo.
- Principio de Beneficencia. El individuo debe ser tratado de manera ética no solo respetando sus decisiones y protegiendo de algún daño, sino también asegurar su bienestar.
- Principio de Justicia. La distribución de beneficios y obligaciones debe realizarse de manera equitativa.

De acuerdo al Código de Ética de la declaración de Helsinki, Filadelfia, en la Asamblea Médica Mundial, se considera primordial:

- Promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos para proteger su salud y sus derechos individuales.
- Proteger los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación del protocolo.

- Proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
- Existen beneficios al realizar el estudio y no implica ningún riesgo para los pacientes.
- Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio prevalecen sobre los intereses de la sociedad y de la ciencia.
- El estudio clínico tiene bases científicas razonables que se ha descrito detalladamente en un protocolo.
- El cuidado médico de los sujetos del estudio es llevado a cabo por médicos calificados en el área, con amplia experiencia en la investigación.
- Se protege la confidencialidad y privacidad de los sujetos que participan en el estudio.

RESULTADOS

Se revisaron 31 expedientes electrónicos de los pacientes registrados con el diagnóstico de VIH en el Hospital del Niño y el Adolescente Morelense del periodo de abril a septiembre del 2017, todos los expedientes estuvieron completos. Los 31 pacientes tenían régimen de Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA).

Las características generales de los pacientes estudiados se muestran en la tabla 1. La mediana de edad actual de los pacientes fue de 13 años 4 meses, con un rango de 1 a 19 años. En cuanto al género 13 (41.9%) correspondieron al género masculino y 18 (58.1%) al género femenino. Se encontró que la vía de transmisión fue perinatal en 27 (87.1%) pacientes y sexual en cuatro (12.9%), estos pacientes eran adolescentes que ya habían iniciado vida sexual. En cuanto a la distribución de los tutores se encontró que 14 (45.1%) de los pacientes se encontraban a cargo de ambos padres, 11 pacientes (35.4%) monoparentales, un paciente (3.2%) a cargo de su hermano, tres pacientes (9.6%) a cargo de sus tíos y bajo la tutela de los abuelos dos (6.4%) pacientes.

Se revisaron los años de exposición a tratamiento antirretroviral. Tres (9.6%) pacientes tenían menos de un año en tratamiento antirretroviral, siete (22.5%) pacientes con 1 a 5 años de tratamiento, siete (22.5%) pacientes de 5 a 10 años de tratamiento, 11(35.4%) pacientes de 10 a 15 años de tratamiento y tres pacientes (9.6%) con más de 15 años de tratamiento.

En la tabla 2 se describe el estadio clínico e inmunológico de los pacientes al diagnóstico de infección por VIH. En el estadio A1 se encontraron 5 pacientes (16.1%), en el estadio A2 se encontraron cuatro pacientes (12,9%), en el estadio A3 se encontraron cuatro pacientes (12.9 %), en el estadio B1 se encontraron tres pacientes (9.6%), en el estadio B2 se encontraron cinco pacientes (16.1%), en el estadio B3 se encontraron dos pacientes (6.4%). No se encontraron pacientes en los estadios C1 y C2. En el estadio C3 se encontraron ocho pacientes (25.8%).

El tratamiento antirretroviral con el que se encontraban los pacientes se muestra en la tabla 3. Con el esquema de un Inhibidor de proteasa reforzado más Inhibidores de transcriptasa inversa análogo de nucleósidos más un Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleótidos: Lopinavir/Ritonavir más Lamivudina más Abacavir: 11 pacientes (35.5%); Lopinavir/Ritonavir, Zidovudina, Lamivudina: cinco pacientes (16.2%); Lopinavir/Ritonavir, Abacavir, Zidovudina: un paciente (3.2%); Lopinavir/Ritonavir,

Lamivudina/Zidovudina, Tenofovir: tres pacientes (9.6%); Lopinavir/Ritonavir más Emtricitabina/Tenofovir: cuatro pacientes (13%).

Con el esquema con un Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos más Inhibidores de transcriptasa inversa análogo de nucleósidos/nucleótidos; Efavirenz, Lamivudina, Zidovudina: dos pacientes (6.4%); Efavirenz, Abacavir, Lamivudina: tres pacientes (9.7%); Efavirenz, Emtricitabina /Tenofovir: un paciente (3.2%).

Con el esquema de un Inhibidor de integrasa más un Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósidos y un Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleótidos: Raltegravir, Emtricitabina /Tenofovir: un paciente (3.2%).

En cuanto al estado virológico de los pacientes analizados, se encontraron 28 pacientes (90.3%) en control virológico: 23 pacientes (74.1%) se encontraban con carga viral indetectable (carga viral menor a 50 copias/ml) y cinco pacientes (16.1%) con repunte viral transitorio con carga viral de 50 a 1000 copias/ml, estos pacientes en la evaluación previa de carga viral se mantenían con carga viral indetectable (Tabla 4).

Tres pacientes (9.6%) se encontraban en falla virológica (más de 1000 copias/ml) (Tabla 4). Estos pacientes eran adolescentes con antecedente de mala adherencia a tratamiento antirretroviral y con historial de exposición a varios esquemas de tratamiento antirretroviral.

Referente al estado inmunológico, se encontró que 27 pacientes (87.10%) al momento de la evaluación tenían un conteo de linfocitos CD4 normales para la edad, respecto al estadio inmunológico a su ingreso a la clínica de VIH; los cuatro pacientes restantes mantenían el mismo estado inmunológico de su ingreso (12.90%). De estos cuatro pacientes dos (6.4%), ingresaron a tratamiento antirretroviral en estadio 2 y se mantuvieron en ese estadio de manera alternante. Los otros dos pacientes (6.4%) se mantuvieron en estadio 3, estos dos pacientes eran de reciente diagnóstico con reciente ingreso a tratamiento antirretroviral (Tabla 5).

En la tabla 6 se describe la evaluación metabólica de los pacientes en tratamiento antirretroviral. Se encontraron cinco pacientes con hipercolesterolemia (16.1%), un paciente con hipertrigliceridemia (3.2%), estos pacientes estaban recibiendo tratamiento con un inhibidor de proteasa reforzado (lopinavir/ritonavir). No se observaron pacientes con hiperglucemia. Se encontró también un paciente con anemia (3.2%) el cual estaba recibiendo

tratamiento antirretroviral con zidovudina. Estos pacientes con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia ya la habían presentado previo a este estudio en uno o dos eventos de manera intermitente, los cuales mejoraron con tratamiento a base de dieta, ejercicio, omega 3, y bezafibrato.

Tabla 1. Características Generales de los pacientes estudiados.

Características	N = 31	%
Edad actual (Md)	13.04 años	
Rango de edad	1-19 años	
Género		
•Masculino	13	41.9
•Femenino	18	58.1
Vía de transmisión		
•Perinatal	27	87.1
•Sexual	4	12.9
Tutor		
•Ambos Padres	14	45.1
•Monoparental	11	35.4
•Hermano	1	3.2
•Tíos	3	9.6
•Abuelos	2	6.4
Años de tratamiento antirretroviral		
< 1 año	3	9.6
1 – 5 años	7	22.5
5 – 10 años	7	22.5
10 – 15 años	11	35.4
> 15 años	3	9.6

Tabla 2. Estadio Clínico e inmunológico al diagnóstico

Categoría**N****%**

A1	5	16.1
A2	4	12.9
A3	4	12.9
B1	3	9.6
B2	5	16.1
B3	2	6.4
C1	0	0
C2	0	0
C3	8	25.8

Tabla 3. Tratamiento antirretroviral utilizado en los pacientes.

Tratamiento	N	%
Inhibidor de proteasa reforzado + Inhibidores de transcriptasa inversa análogo de nucleósidos + Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleótidos.		
Lopinavir/Ritonavir+ Lamivudina + Abacavir	11	35.5
Lopinavir/Ritonavir +Zidovudina + Lamivudina	5	16.2
Lopinavir/Ritonavir + Abacavir+ Zidovudina	1	3.2
Lopinavir/Ritonavir + Lamivudina/Zidovudina + Tenofovir	3	9.6
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabina/Tenofovir	4	13
Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos + 2 Inhibidores de transcriptasa inversa análogo de nucleósidos/nucleótidos.		
Efavirenz + Lamivudina +Zidovudina	2	6.4
Efavirenz+ Abacavir+ Lamivudina	3	9.7
Efavirenz + Emtricitabina /Tenofovir	1	3.2
Inhibidor de integrasa + Inhibidores de transcriptasa inversa análogo de nucleósidos/nucleótidos.		
Raltegravir + Emtricitabina /Tenofovir	1	3.2

Tabla 4. Evaluación virológica de los pacientes estudiados.

Estado virológico	N	%
Pacientes en control virológico	28	90.3
• < 50 copias/ml	23	74.2
• 50 – 1000 copias/ml (Repunte viral)	5	16.1
Pacientes en Falla virológica		
• >1000 copias/ml	3	9.6

Tabla 5. Evaluación inmunológica de los pacientes

Estado inmunológico	N	%
Conteo de CD4 normales para la edad	24	77.4
Inmunosupresión moderada	5	16.1
Inmunosupresión severa		
• Conteo de CD4 menor a 200	2	6.5

Tabla 6. Evaluación metabólica de los pacientes en tratamiento antirretroviral

Evaluación	N	%
Hipercolesterolemia	5	16.1
Hipertrigliceridemia	1	3.2
Hiperglucemia	0	0
Anemia	1	3.2

DISCUSION

Los primeros reportes sobre la infección por el VIH se identificaron en población adulta en el año de 1981; el primer caso pediátrico se describió 18 meses más tarde, en noviembre de 1982 en EEUU. En México el primer caso en niños fue en 1986. La transmisión del VIH de una madre a su hijo es la fuente predominante de infección por VIH en el paciente pediátrico. En el 2015 en México, el 97% de los casos de VIH/SIDA en la población pediátrica de 0-14 años fue a través de la vía perinatal como lo es en nuestro estudio con un 87.1% de los casos.⁸⁹⁻⁹²

En la región de las Américas, excluyendo Estados Unidos (EEUU) y Canadá sólo 51% de los niños reciben terapia antirretroviral altamente activa (TARAA o HAART en inglés), ésta tasa es más baja en el norte de África (7%) y más alta en Europa y el Norte de Asia (más de 95%).^{93,94,95}

El uso de terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) ha logrado mejorar la sobrevida en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), al retardar la progresión a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) a través de una recuperación inmunológica con aumento en los linfocitos CD4 y disminución en la carga viral a niveles indetectables.

Anteriormente la evidencia de la recomendación y la urgencia para el inicio inmediato del tratamiento antirretroviral variaba según la edad y el recuento de células CD4 debido a que había menos datos disponibles en la población pediátrica sobre los beneficios y riesgos del tratamiento inmediato en niños asintomáticos con VIH que en adultos, las preocupaciones sobre la adherencia y toxicidad se volvían particularmente importantes cuando la terapia en niños se iniciaba a una edad temprana puesto que el tratamiento es de por vida. En niños menores de 1 año, el beneficio del TAR inmediato se ha demostrado claramente en el estudio CHER, pero los datos en niños mayores no eran concluyentes. El ensayo PREDICT (13-17), que incluyó niños de > 1 año (mediana de edad 6,4 años), halló que el riesgo de progresión clínica era extremadamente bajo en los niños que iniciaban TAR de forma inmediata versus tardía (CD4) y no se observaba beneficio clínico de TAR inmediato. Sin embargo, en un estudio observacional que incluyó a más de 20,000 niños de 1 a 16 años de 19 cohortes en

Europa, África Austral y África Occidental, el TAR inmediato se asoció con una menor mortalidad y mejor crecimiento en niños menores de 10 años en comparación con retrasar el TAR hasta que el conteo de CD4 disminuyera a <350 células / mm³.⁶(referencia de guías del CDC).

Las directrices recientemente publicadas de la OMS 2015 recomiendan inicio de terapia antirretroviral altamente activa para todos.⁹⁶

En nuestro estudio todos los niños infectados por VIH/SIDA atendidos en la clínica de VIH/SIDA tenían tratamiento antirretroviral altamente activa (67.7%). En Marzo del año 2000, la clínica de VIH/SIDA logró tener terapia antirretroviral altamente activa, y una de las estrategias de la clínica desde esa época era el inicio del tratamiento antirretroviral de manera inmediata una vez diagnosticado el paciente, y así evitar el deterioro inmunológico y la inflamación crónica.

La determinación de carga viral y cuenta de linfocitos CD4 son actualmente los parámetros más comúnmente utilizados para monitorizar la eficacia del tratamiento antirretroviral.³ Debido a la asociación que se ha observado entre la respuesta inmunológica/virológica, en los primeros meses de tratamiento, con el pronóstico a largo plazo, se ha optado por vigilar el comportamiento de estos marcadores para normar éxito o falla terapéutica y valorar cambios en el esquema antirretroviral de forma temprana.

En nuestro estudio 28 (90.3%) de los niños se encontraban en control virológico y 24 niños (77.4%) tenía conteo de linfocitos CD4 normales.

De los 28 pacientes que estaban en control virológico cinco (16.1%) tuvieron repunte viral, es decir estos pacientes contaban con una evaluación anterior de carga viral reportada en niveles indetectables y en la evaluación realizada en el periodo de estudio se reportó un aumento de la carga viral en el rango de 50 a 1000 copias/ml de manera transitoria. Este repunte viral generalmente se encuentra asociado a la pérdida de algunas tomas de los medicamentos antiretrovirales antes de la toma de muestra sanguínea, considerado como mala adherencia a los antiretrovirales, que generalmente se asocia en los pacientes adolescentes, como sucedió en nuestro estudio.

Existen subgrupos de pacientes en los que se logra una adecuada supresión en la replicación viral sin recuperación inmunológica (éxito virológico/fracaso inmunológico [EV/FI]), o por el contrario, pacientes que presentan recuperación inmunológica sin lograr disminución importante en la carga viral (fracaso virológico/éxito inmunológico [FV/EI]). Estos dos tipos de respuesta al tratamiento son conocidos como respuestas discordantes.

En nuestro estudio 3 pacientes (9.6%) tenían carga viral indetectable y conteo de CD4 para la edad con inmunosupresión moderada. No tuvimos ningún paciente con recuperación inmunológica y fracaso virológico.⁹⁸

Aunque la actual terapia antirretroviral es bien tolerada, no está exenta de efectos secundarios, toxicidad e interacción con otros medicamentos, siendo el precio a pagar para conseguir una mayor esperanza y calidad de vida. Entre las complicaciones se encuentran: intolerancia gastrointestinal, toxicidad mitocondrial, acidosis láctica, redistribución anómala de la grasa corporal, hipercolesterolemia a expensas del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) e hipertrigliceridemia, síndrome de lipodistrofia (caracterizado por cambios en el habitus corporal atribuido a la redistribución de grasa y asociado a múltiples alteraciones metabólicas) resistencia periférica a insulina, hiperinsulinemia, diabetes, así como defectos en la mineralización ósea, osteoporosis y fracturas patológicas. Las alteraciones más frecuentes en niños son la lipodistrofia, la hiperlipidemia y más tarde, la alteración del metabolismo de hidratos de carbono, toxicidad mitocondrial y alteraciones en el metabolismo del hueso. Sin embargo, las complicaciones metabólicas (dislipidemia, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad e incremento en valores de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad) no sólo son consecuencia de la TARAA, ya que también se ha visto implicada la propia infección por VIH y la respuesta inmunológica del sujeto. En nuestro estudio se encontraron alteraciones metabólicas como hipercolesterolemia en 16.1%, hipertrigliceridemia en 3.2% y anemia en 3.2% de los pacientes estudiados.⁹⁹

CONCLUSIONES

1. Todos los niños infectados por VIH/SIDA atendidos en el Hospital del Niño y el Adolescente Morelense tenían terapia antiretroviral altamente activa (TARAA)
2. El 90.3% de los niños se encontraban en control virológico.
3. El 77.4% tuvo conteo de linfocitos CD4 normales.
4. Se encontraron alteraciones metabólicas en los pacientes estudiados como hipercolesterolemia(16.1%), hipertrigliceridemia (3.2%) y anemia (3.2%).
5. La terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) mantiene en control virológico e inmunológico a los pacientes pediátricos con infección por VIH, con baja presentación de efectos metabólicos.

BIBLIOGRAFIA.

1. Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases E-Book [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2013.
2. Bennet J, Dolin R, Blaser M, Mandel, Douglas and Bennett's, principles and practice of Infectious Diseases, 8va edición, Filadelfia - EEUU, editorial Elsevier, 2015.
3. Mayte Coiras JA. INMUNOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. Rev Médica Paz. 2010; 16(2):85–6. Agace WW, Amara A, Roberts AI, Pablos JL, Thelen S, Ugucconi M, et al. Constitutive expression of stromal derived factor-1 by mucosal epithelia and its role in HIV transmission and propagation. Curr Biol CB. el 23 de marzo de 2000;10(6):325–8.
4. Viviana Simon, Prof David D Ho, Quarraisha Abdool Karim. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. The LANCET, Volume 368, No. 9534, p489–504, 5 August 2006
5. GPC. Tratamiento antirretroviral del paciente pediátrico con Infección por el VIH. Instituto Mexicano del Seguro Social, guía elaborada en 2010, y actualizada en Abril, 2011.
6. Vázquez Rosales José Guillermo, Solórzano Santos Fortino, Alvarez Muñoz Ma. Teresa, Sanchez Huerta Gustavo, Miranda Novales Ma. Guadalupe. Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México. Rev. invest. clín. [revista en la Internet]. 2004 Abr [citado 2018 Feb 01]; 56(2): 153-168.
7. OMS (sf). Temas de salud. VIH/SIDA. 2017 Recuperado el 05 de mayo del 2017, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>
8. ONUSIDA. El sida en cifras 2015. Recuperado el 06 de mayo del 2016, de
9. CDC (sf). About HIV/AIDS. <http://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>
10. Vázquez Rosales José Guillermo, Solórzano Santos Fortino, Alvarez Muñoz Ma. Teresa, Sanchez Huerta Gustavo, Miranda Novales Ma. Guadalupe. Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México. Rev. invest. clín. [revista en la Internet]. 2004 Abr [citado 2018 Feb 05] ; 56(2): 153-168. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000200006&lng=es.
11. CENSIDA. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH / SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al cierre de 2017.

- 12 Pavía-Ruz Noris, Santos-Preciado José Ignacio. A 24 años del primer caso pediátrico con infección por el VIH/SIDA en México. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2009 Ago [citado 2018 Feb 05] ; 66(4): 299-300. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462009000400002&lng=es.
13. An P, Nelson GW, Wang L, Donfield S, Goedert JJ, Phair J, et al. Modulating influence on HIV/AIDS by interacting RANTES gene variants. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. el 23 de julio de 2002;99(15):10002–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC126614/>
14. González N, Torales A, Gómez D. Capítulo 50. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En: Gutierrez B. Xochihua J. et al, editores. *Infectología Clínica Pediátrica*, 8va edición, México D.F., editorial Mc Graw Hill interamericana, 2011. p. 648-689
15. Peeters M, D’Arc M, Delaporte E. The Origin and diversity of human retroviruses. *AIDS Rev.* 2014;16(1):23–34.
16. Charles A Janeway, Paul Travers, Mark Walport, Mark J Shlomchik, eds. *Inmunobiología*. Masson, 2003.
17. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, Pellegrin JL, Katlama C, Dabis F, Leport C. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Sep 1;46(1):72-7.
18. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren JD, Delpech V, Phillips AN. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS.* 2012 Jan 28;26(3):335-43. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834dcec9.
19. Centers for Disease Control and Prevention: Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection- United States, 2014, *MMWR* 2014;63 (No. RR-3):1-10
20. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2007. Copyright © 2007 World Health Organization.
21. World Health Organization. HIV / AIDS Programme WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection In Infants. 2010.
22. Merigan TC, Barlett JG, Bolognesi D. *Textbook of AIDS Medicine*. Ed. Williams & Wilkins 1999.

23. Cohen MS, Gay CL, Busch MP et al. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis* 2010, 202: S270.
24. Branson BM, Stekler JD, Detection of acute HIV infection: we can't closet the window. *J Infect Dis* 2012, 205:521.
- 25.- Owen SM. Testing for acute HIV infection: implications for treatment as prevention. *Curr Opin HIV AIDS* 2012, 7:125.
26. Fernando Bernal QF. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIRRETROVIRALES. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 682–97. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-farmacologia-de-los-antirretrovirales-S0716864016300943>.
27. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Recuperado el 06 de mayo del 2016, de <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
28. Esteban Riberaa, Montse Tusetb, Maite Martínb y Elena del Cachob, Características de los fármacos antirretrovirales, *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):362–391
29. Yogeve R, Lee S, Wiznia A, et al. Stavudine, nevirapine and ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(2):119-125. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11840078>.
30. Rokx C, Gras L, van de Vijver D, Verbon A, Rijnders B, Study ANOC. Virological responses to lamivudine or emtricitabine when combined with tenofovir and a protease inhibitor in treatment-naive HIV-1-infected patients in the Dutch AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) cohort. *HIV Med*. 2016. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842457>.
31. Yang WL, Kouyos RD, Scherrer AU, et al. Assessing efficacy of different nucleos(t)ide backbones in NNRTI containing regimens in the Swiss HIV Cohort Study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(12):3323-3331. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362944>.
32. Rokx C, Gras L, van de Vijver D, Verbon A, Rijnders B, Study ANOC. Virological responses to lamivudine or emtricitabine when combined with tenofovir and a protease inhibitor in treatment-naive HIV-1-infected patients in the Dutch AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) cohort. *HIV Med*. 2016. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842457>.
33. Saez-Llorens X, Violari A, Ndiweni D, et al. Long-term safety and efficacy results of once-daily emtricitabine-based highly active antiretroviral therapy regimens in human immunodeficiency virus-

infected pediatric subjects. *Pediatrics*. 2008;121(4):e827-835. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332076>.

34. Adetokunboh OO, Schoonees A, Balogun TA, Wiysonge CS. Efficacy and safety of abacavir-containing combination antiretroviral therapy as first-line treatment of HIV infected children and adolescents: a systematic review and metaanalysis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:469. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502899>.

35. Mulenga V, Musiime V, Kekitiinwa A, et al. Abacavir, zidovudine, or stavudine as paediatric tablets for African HIV-infected children (CHAPAS-3): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):169-179. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26481928>.

36. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2230-2240. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952143>.

37. Hazra R, Balis FM, Tullio AN, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):124-129. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693529>.

38. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(1):74-78. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971715>.

39. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2230-2240. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952143>.

40. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis*. 2011;204(8):1191-1201. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917892>.

41. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009;23(12):1547-1556. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19542866>.

42. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with

- efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(1):49-57. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431394>.
43. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2380-2389. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22716976>.
44. Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(4):273-283. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288774>.
45. Ruel TD, Kakuru A, Ikilezi G, et al. Virologic and immunologic outcomes of HIV-infected Ugandan children randomized to lopinavir/ritonavir or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(5):535-541. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326597>.
46. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med.* 2010;363(16):1510-1520. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942667>.
47. Kanya MR, Mayanja-Kizza H, Kambugu A, et al. Predictors of long-term viral failure among ugandan children and adults treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46(2):187-193. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693883>.
48. Lowenthal ED, Ellenberg JH, Machine E, et al. Association between efavirenz-based compared with nevirapine-based antiretroviral regimens and virological failure in HIV-infected children. *JAMA.* 2013;309(17):1803-1809. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632724>.
49. Kekitiinwa A, Spyer M, et al. Virologic response to efavirenz vs. nevirapine-containing ART in the ARROW trial. Presented at: 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2014. Boston, MA.
50. Abdelhady AM, Shugg T, Thong N, et al. Efavirenz inhibits the human Ether-à-go-go related current (hERG) and induces QT interval prolongation in CYP2B6*6*6 allele carriers. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(10):1206-1213. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27333947>.

51. Efavirenz (Sustiva) [package insert]. Food and Drug Administration. 2016. Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020972s053,021360s041lbl.pdf
52. Castillo R, Pedalino RP, El-Sherif N, Turitto G. Efavirenz-associated QT prolongation and Torsades de Pointes arrhythmia. *Ann Pharmacother.* 2002;36(6):1006-1008. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022902>.
53. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36(5):1011-1019. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247553>.
54. Dickinson L, Amin J, Else L, et al. Comprehensive pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetics evaluation of once-daily efavirenz 400 and 600 mg in treatment-naive HIV-infected patients at 96 weeks: results of the ENCORE1 study. *Clinical Pharmacokinetics.* 2015. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715213>.
55. Ford N, Shubber Z, Pozniak A, et al. Comparative safety and neuropsychiatric adverse events associated with efavirenz use in first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69(4):422-429. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25850607>.
56. Cressey TR, Yogev R, Wiznia A, et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir with etravirine both twice daily in Human Immunodeficiency Virus-infected adolescents and young adults. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103489>.
57. Larson KB, Cressey TR, Yogev R, et al. Pharmacokinetics of once-daily darunavir/ritonavir with and without etravirine in Human Immunodeficiency Virus-infected children, adolescents, and young adults. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5(2):131-137. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27199469>.
58. Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (Complera) [package insert]. Food and Drug Administration. 2016. Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202123s021s024lbl.pdf.
59. RS1 Cvetkovic, K.L. Goa Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection *Drugs,* 63 (2003), pp. 769-802
60. Larson KB, Cressey TR, Yogev R, et al. Pharmacokinetics of once-daily darunavir/ritonavir with and without etravirine in Human Immunodeficiency Virus-infected children, adolescents, and young

adults. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5(2):131-137. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27199469>.

61. Cressey TR, Yogev R, Wiznia A, et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir with etravirine both twice daily in Human Immunodeficiency Virus-infected adolescents and young adults. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103489>.

62. Van Dyke RB, Patel K, Siberry GK, et al. Antiretroviral treatment of US children with perinatally acquired HIV infection: temporal changes in therapy between 1991 and 2009 and predictors of immunologic and virologic outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(2):165-173. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21407086>.

63. Burger DM, van Rossum AM, Huguenot P, et al. Pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(3):701-705. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181346>.

64. Food and Drug Administration. Serious health problems seen in premature babies given Kaletra (lopinavir/ ritonavir) oral solution. 2011. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm246002.htm>.

65. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2039-2046. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12087139>.

66. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised noninferiority trial. *Lancet.* 2006;368(9534):476-482. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890834>.

67. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet.* 2008;372(9639):646-655. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722869>.

68. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS.* 2008;22(12):1389-1397. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18614861>.

69. Reitz C, Coovadia A, Ko S, et al. Initial response to protease-inhibitor-based antiretroviral therapy among children less than 2 years of age in South Africa: effect of cotreatment for tuberculosis. *J Infect Dis.* 2010;201(8):1121-1131. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20214476>.
70. Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hill A, et al. Pharmacokinetics and 24-week efficacy/safety of dual boosted saquinavir/ lopinavir/ritonavir in nucleoside-pretreated children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(10):874-879. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16220084>.
71. Wiznia A, Church J, Emmanuel P, et al. Safety and efficacy of enfuvirtide for 48 weeks as part of an optimized antiretroviral regimen in pediatric human immunodeficiency virus 1-infected patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(9):799-805. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721374>.
72. Maraviroc (Selzentry) [package insert]. Food and Drug Administration. 2016. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208984_022128s017lbl.pdf.
73. Giaquinto C, Mawela MP, Chokeyhaibulkit C, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of maraviroc in pediatric patients with R5 HIV. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2016. Boston, MA.
74. Clarke D, Acosta EP, Lommerse J, et al. Raltegravir (RAL) pharmacokinetics (PK) and safety in HIV-1 exposed neonates at high risk of infection (IMPAACT P1110). Presented at: 8th International AIDS Conference. 2015. Vancouver, Canada.
75. Lommerse J, Clarke DF, Chain Aea. Use of allometry and maturation in PK modeling to develop a daily dosing regimen for investigation during the first weeks of life. Presented at: Population Approach Group Europe (PAGE) Conference. 2015. Hersonissos, Crete, Greece.
76. Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, Nyandiko WM. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low and middle income countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27 (8):686-91.
77. Farley JJ, Montepiedra G, Storm D, Sirois PA, Malee K, Garvie P, Kammerer B, Naar King S, Nichols S, PACTG P1042S Team. Assessment of adherence to antiretroviral therapy in perinatally HIVinfected children and youth using self-report measures and pill count. *J Dev Behav Pediatr* 2008; 29 (5):377-84.
78. AD MullerL Myer H Jaspán. Virological suppression achieved with suboptimal adherence levels among South African Children receiving boosted protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *CID* 2009; 48 e3-e5.

79. Merzel C, Vandevanter N, Irvine M. Adherence to antiretroviral therapy among older children and adolescents with HIV: a qualitative study of psychosocial context. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22(12):977-87.
80. S Biadgilign , A Deribew, A Amberbir K Deribe. Adherence to Highly active antiretroviral therapy and its correlates among HIV infected pediatric patients in Ethiopia. *BMC Pediatrics* 2008;8:53.
81. Marhefka SL, Koenig LJ, Allison S, Bachanas P, Bulterys M, Bettica L, Tepr VJ, Abrams EJ. Family experiences with pediatric antiretroviral therapy: responsibilities, barriers and strategies for remembering medications. *AIDS Patients Care STDS* 2008; 22 (8):637-47.
82. Martin S, Elliott De Sorbo DK, Wolters PL, Toledo Tamula MA, Roby G, Zeichner S, Wood LV. Patient , caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIVinfected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 (1):617 (ISSN:08913668).
83. Mellins CA, Brackis Cott E, Dolezal C, Abrams EJ. The role of Psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatric Infect Dis J.* 2004 Nov, 23 (11):103541.
84. Parsons GN, Siberry GK, Parsons JK, Christensen JR, Joyner ML, Lee SL, Kiefner CM, Hutton N. Multidisciplinary inpatient directly observed therapy for HIV1infected children and adolescents failing HAART: A retrospective study. *AIDS Patient Care STDS.* 2006; 20 (4):27584 (ISSN: 10872914).
85. P Garvie , S Lensing, S Rai. Efficacy of a pills wallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. *Pediatrics*, 2007, 119 (4) e 89399.
86. Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, Nyandiko WM. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low and middle income countries. *Pediatric Infect Dis J.* 2008; 27 (8):68691.
87. Powderly WG, Landay A, Lederman M. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy. *JAMA* 1998; 280:72-77
88. Van Rossum AMC, Niesters HGM, et al. Clinical and virologic response to combination treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in children with human

immunodeficiency virus-1 infection: A multicenter study in the Netherlands. *J Pediatr* 2000;136:780-8

89. Gorbea MC. Transmisión materno-infantil del VIH/SIDA. La otra cara de la pandemia. *Rev Mex Pediatr* 2008; 75(5); 241-246),

90. GPC. Tratamiento antirretroviral del paciente pediátrico con Infección por el VIH. Instituto Mexicano del Seguro Social, guía elaborada en 2010, y actualizada en Abril, 2011

90. Prevención, diagnóstico y tratamiento en el binomio madre-hijo con infección por el VIH. México: Secretaría de Salud; 03/11/2016

91. Chavez P. infección por VIH en pediatría. *Rev. Chil Pediatr* 2000;71(2)

92. Powderly WG, Landay A, Lederman M. Recovery of the immune system with antirretroviral therapy. *JAMA* 1998; 280:72-77.)

93. Van Rossum AMC, Niesters HGM, et al. Clinical and virologic response to combination treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in children with human immunodeficiency virus-1 infection: A multicenter study in the Netherlands. *J Pediatr* 2000;136:780-8.)

94. Bennet J, Dolin R, Blaser M, Mandel, Douglas and Bennett's, principles and practice of Infectious Diseases, 8va edición, Filadelfia - EEUU, editorial Elsevier, 2015) World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Julio 2014

95. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Julio 2014.

96. Michael Schomaker Valeriane Leroy Tom Wolf Karl-Günter Technau Lorna enner Ali Judd Shobna Sawry Madeleine Amorissani-Folquet Antoni Noguera-Julian Frank Tanser. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe *International Journal of Epidemiology* , volumen 46, edición 2, 1 de abril de 2017, páginas 453-465, <https://doi.org/10.1093/ije/dyw097>

97. Luis Romano-Mazzotti¹, Claudia Sifuentes-Vela¹, Patricia Villalobos-Acosta¹, José Ignacio Santos-Preciado, Noris Pavía-Ruz¹ *Boletín del Hospital Infantil de México, Respuesta discordante a terapia antirretroviral altamente activa en pacientes pediátricos mexicanos infectados con VIH/SIDA*, 2009;66:335-342.

98. Gómez-Elias Claudia Lizbeth , Leyva-Macías Lilia Berenice. Alteraciones metabólicas en niños infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana secundarias a terapia antirretroviral altamente activa. Revisión. Revista Médica MD, Volumen 3(2) 99-103.

ANEXOS

EVALUACION VIROLOGICA E INMUNOLOGIA DE NIÑOS INFECTADOS POR VIH/SIDA EN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL EN EL HOSPITAL DEL NIÑO Y EL ADOLESCENTE MORELENSE

Nombre: _____ Edad: _____

Género: F__ M:__

F. Nac : _____ Expediente HNM: _____ Fecha de Ingreso al
HNM: _____ Edad de Ingreso: _____

Escolaridad: _____

Tutor: Padre _____ madre _____ padre/madre _____
tio _____ Abuelos _____

Municipio _____ de
procedencia: _____

Vía de transmisión: _____

Cuadro clínico de ingreso:

Diagnósticos de Ingreso:

Estadio clínico e inmunológico al ingreso: _____

Tratamiento ARV actual: _____

Fecha de inicio:

EVALUACION VIROLOGICA Carga viral actual fecha

EVALUACION INMUNOLOGICA

CD4 actual num (%) fecha

Pruebas bioquímicas: fecha:

Glucosa: _____ **colesterol:** _____ **triglicéridos:** _____

Hemoglobina: _____

