



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina.

**Hospital General de Puebla.
“Dr. Eduardo Vázquez Navarro”**



“Respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral
a través del conteo de CD4 en pacientes pediátricos
que viven con VIH”

*Tesis para obtener el Diploma de Especialidades en
Pediatría.*

Presenta:

Cano Sosa Carlos Alberto.

Directoras:

Ana María Espinosa Taxis

Asesora metodológica:

Dra. Maria del Rocío Hernández Morales.

H. Puebla de Z. Febrero 2024



Secretaría
de Salud

Gobierno de Puebla

HOSPITAL GENERAL "DR. EDUARDO VAZQUEZ N.
Departamento de Enseñanza e Investigación



FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

INSTRUCTIVO: Este formato será elaborado en original y copia, permaneciendo el original en la Jefatura de Enseñanza y la copia en poder del autor. De faltar algunas firmas no podrá imprimirse la investigación.

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N., para informar que autorizo la impresión de Tesis del Protocolo denominado: _____
Respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral a través del conteo de CD4 en pacientes
Pediátricos que viven VIH

Con número de registro: __11/CEI/AUT/2023__

Del Dr. _____ Carlos Alberto Cano Sosa _____

Para la obtención del título de la Especialidad de _____ Pedatria _____

Fecha: _____ 2 febrero del 2024 _____

Director de Tesis

Ana María Espinosa Taxis

Nombre

Firma

Asesor Metodológico

Dra. Maria del Rocio Hernández Morales.

Nombre

Firma

Se autoriza impresión de Tesis

DR. JOSE EMILIO GERARDO RODRIGUEZ AGUILAR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FECHA: _____ 06/02/2024 _____



AGRADECIMIENTOS

"Si he llegado a ver más lejos que otros es porque me subí a hombros de gigantes"

A Los 3 grandes pilares de mi vida:

Santiago Sosa Buenfil

Carlos Cano Vera

y Carlos Alberto Cano Mezquita.

Ustedes sembraron en mi corazón, sus pasiones, su determinación y su cariño.

Las pocas virtudes que hay en mí, son un misero fruto comparado con su amor, sabiduría y apoyo inquebrantables.

¡Gracias por ser mi inspiración y guía en este viaje!

ÍNDICE.

1. RESUMEN.

2. MARCO TEÓRICO.

2.1. ANTECEDENTES GENERALES.

2.1.1. HISTORIA.

2.1.2. EPIDEMIOLÓGICA.

2.1.3. FISIOPATOLOGIA VIRAL.

2.1.3.1. Genes estructurales.

2.1.3.2. Ciclo de vida.

2.1.3.3. Transmisión del VIH.

2.1.3.4. Los patrones de manifestación clínica.

2.1.3.5. Historia natural de la infección.

2.1.3.6. Respuesta inmunológica a la infección.

2.1.4. CLASIFICACIÓN.

2.1.5. PRONOSTICO.

2.1.6. TRATAMIENTO.

2.1.6.1. Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos/Nucleótidos (ITRAN)

2.1.6.2. Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósidos (ITRNN).

2.1.6.3. Inhibidores de la Proteasa (IP).

2.1.6.4. Inhibidores de la Integrasa (II).

2.1.6.5. Antagonistas de los correceptores CCR5.

2.1.6.6. Inhibidores de la Fusión (IF).

2.1.7 RECOMENDACIONES PARA EL MONITOREO CLÍNICO

2.2. ANTECEDENTES ESPECIFICOS.

2.2.1. La importancia de Linfocitos CD4+

3. JUSTIFICACIÓN.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

5. HIPÓTESIS.

6. OBJETIVOS.

7. METODOLOGÍA.

7.1 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

7.2 ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO.

7.3 ANEXO.

8. REFERENCIA.

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. SISTEMA DE CLASIFICACION PARA LA INFECCION POR VIH EN PEDIATRIA EN PEDIATRIA. CDC 1994.....	20
TABLA 2. SISTEMA DE CLASIFICACION POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PEDIATRIA.....	22
TABLA 3. CAMBIOS RECOMENDADOS DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN NIÑOS CON SUPRESIÓN VIROLÓGICA.....	33
TABLA 4. DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES.....	40
TABLA 5. TABLA DE FRECUENCIAS POR SEXO.....	44
TABLA 6. TABLA DE FRECUENCIAS POR VIA DE TRANSMISION.....	45
TABLA 7. TABLA DE FRECUENCIAS PARA LA EDAD.....	46
TABLA 8. TABLA DE FRECUENCIAS POR GRUPO ETARIO.....	46
TABLA 9. FRECUENCIA DE CARGA VIRAL.....	47
TABLA 10. TABLA DE FRECUENCIAS SEGÚN LA CARGA VIRAL Y SEXO.....	48
TABLA 11. TABLA DE FRECUENCIAS DE CARGA VIRAL SEGÚN INMUNOSUPRESIÓN.....	49
TABLA 12. TABLA DE FRECUENCIAS NIVEL DE INMUNOSUPRESION Y TIPO DE TRATAMIENTNO ANTIRETROVIRAL.....	50
TABLA 13. TABLA DE FRECUENCIAS DE ESQUEMAS TERAPEUTICOS DISTRIBUIDOS POR TIPO DE FARMACOS.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

- VIH.** El virus de inmunodeficiencia humana.
- VIS.** Virus de Inmunodeficiencia en Simios.
- GRIDS.** Síndrome de Inmunodeficiencia Relacionado con Gays.
- IOS.** infecciones oportunistas.
- CDC.** Centro para el Control y Prevención de Enfermedades.
- SIDA.** Síndrome de inmunodeficiencia Humana Adquirida.
- ONUSIDA.** El programa conjunto de las naciones unidas sobre el Virus de Inmunodeficiencia Humana y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
- CMH-II.** Complejo mayor de histocompatibilidad clase II.
- TARV.** El tratamiento antirretroviral
- TARAA.** Terapia Antirretroviral Altamente Activa.
- ITRAN.** Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos/Nucleótidos.
- ITRNN.** Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No análogos de Nucleósidos.
- IP.** Inhibidores de la Proteasa.
- II.** Inhibidores de la Integrasa.
- IF.** Inhibidores de la Fusión.
- ABC.** Sulfato de abacavir.
- 3TC.** Lamivudina.
- EFV.** Efavirenz.
- AZT.** Zidovudina.
- LPVr.** Lopinavir/ritonavir.
- DRVr.** Darunavir/ritonavir.
- FTC.** Emcitrabina.
- TDF.** Tenofovir.
- TAF.** Tenofovir alafenamida.
- DTG.** Dolutegravir.
- RAL.** Raltegravir.
- BIC.** Bictegravir.

1. RESUMEN.

La infección por VIH en la población pediátrica representa un desafío significativo para la salud pública a nivel global, con una carga de casos que asciende a 2.8 millones. A pesar de los avances en la implementación de protocolos de salud pública que han reducido las nuevas infecciones, la cantidad de niños que viven con VIH sigue siendo considerable.

En América Latina, se estima que 1.9 millones de personas tienen VIH, de las cuales 1.2 millones tienen acceso al Tratamiento Antirretroviral (TARV). A pesar de estos avances, la incidencia anual sigue siendo notable, con 100,000 nuevos casos y 35,000 muertes relacionadas.

El objetivo principal de este estudio es contribuir con conocimiento epidemiológico específico y características de la respuesta inmunológica en la población pediátrica en tratamiento con VIH. La cuantificación de CD4 en pacientes con infección por VIH se presenta como una herramienta crucial para comprender la progresión de la enfermedad, monitorear la recuperación del sistema inmunológico y evaluar la eficacia del TARV.

Mediante un estudio observacional, descriptivo y transversal que incluye a pacientes menores de 18 años con infección por VIH en tratamiento antirretroviral, se recopilan datos sobre el conteo de CD4, la etapa inmunológica de la enfermedad y otros parámetros clínicos relevantes. Los resultados obtenidos contribuyen a una comprensión más profunda de la respuesta inmunológica de los pacientes pediátricos con VIH al tratamiento antirretroviral. Esta información será valiosa para formular programas de salud pública, identificar oportunidades de acción y realizar ajustes terapéuticos que mejoren la calidad de vida de los pacientes, contribuyendo así al avance del conocimiento y a la optimización de los servicios de salud en el ámbito de la infección por VIH.

SUMMARY

HIV infection in the pediatric population poses a significant challenge to global public health, with a case burden reaching 2.8 million. Despite advances in implementing public health protocols that have reduced new infections, the number of children living with HIV remains substantial.

In Latin America, it is estimated that 1.9 million people have HIV, of whom 1.2 million have access to Antiretroviral Therapy (TARV). Despite these advances, the annual incidence remains noteworthy, with 100,000 new cases and 35,000 related deaths.

The primary objective of this study is to contribute specific epidemiological knowledge and characteristics of the immune response in the pediatric population undergoing HIV treatment. The quantification of CD4 in patients with HIV infection is presented as a crucial tool to understand the progression of the disease, monitor the recovery of the immune system, and evaluate the effectiveness of TARV.

Through an observational, descriptive, and cross-sectional study that includes patients under 18 years old with HIV infection undergoing antiretroviral treatment, data is collected on CD4 counts, the immunological stage of the disease, and other relevant clinical parameters. The results obtained contribute to a deeper understanding of the immune response of pediatric patients with HIV to antiretroviral treatment. This information will be valuable for formulating public health programs, identifying opportunities for action, and making therapeutic adjustments to improve the quality of life for patients, thereby contributing to the advancement of knowledge and optimization of healthcare services in the field of HIV infection.

2. MARCO TEÓRICO.

2.1. ANTECEDENTES GENERALES.

2.1.1. HISTORIA.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene su origen a principios del siglo XX en África, surgiendo a partir de la mutación y zoonosis del Virus de Inmunodeficiencia en Simios (VIS). Este fenómeno fue resultado de la caza y consumo de primates por parte de los habitantes de estas regiones. Sin embargo, no fue hasta junio de 1981 cuando se presentó el primer informe de este virus como una enfermedad en la población humana. En ese momento, médicos estadounidenses informaron sobre cinco casos de neumonía asociada a *Pneumocystis carinii* en jóvenes homosexuales en Los Ángeles, California.¹

Unas semanas después, se sumaron informes adicionales que describían 26 casos más de hombres homosexuales, de los cuales cuatro también presentaban sarcoma de Kaposi y neumonía con *Pneumocystis carinii* como agente etiológico. Estos casos se registraron en las ciudades de Nueva York y San Francisco. Todos estos individuos compartían una severa inmunodeficiencia caracterizada por una disminución significativa en los linfocitos CD4. En ese momento, esta nueva enfermedad fue inicialmente denominada como el Síndrome de Inmunodeficiencia Relacionado con Gays (GRIDS).¹

En 1982, se recibieron más informes sobre infecciones oportunistas (IO). Se registraron 34 casos de sarcoma de Kaposi en la población haitiana que no practicaba la homosexualidad. Estos casos fueron documentados y publicados por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), que estaba ubicado en los Estados Unidos de América del Norte.¹

En ese mismo año, el CDC reportó nuevos casos de neumonía asociada a *Pneumocystis carinii* entre personas con hemofilia. Además, se utilizó por primera vez la designación actual del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida (SIDA).¹

En 1983, la Dra. Françoise Barré-Sinoussi y su colega el Dr. Luc Montagnier lograron aislar e identificar por primera vez el virus de la inmunodeficiencia humana. Este logro se llevó a cabo utilizando un ganglio linfático de un paciente que presentaba linfadenopatías generalizadas persistentes. En ese momento, el virus fue denominado como "Virus asociado a la Linfadenopatía".²

Posteriormente, en 1984, en San Francisco, California, el Dr. Jay Levy también logró aislar el virus. No fue hasta 1986 cuando el Comité Internacional de Taxonomía de Virus designó la denominación actual del virus como Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).²

2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.

El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), hasta el cierre del año 2018, informa que desde el inicio de la pandemia, un total de 74.9 millones de personas han contraído la infección por el VIH, siendo las regiones de África Oriental y África Meridional las más afectadas. Se estima que en todo el mundo viven 37.9 millones de personas infectadas por el virus, de las cuales solo 24.5 millones tienen acceso a la terapia antirretroviral.³

Actualmente, tanto la incidencia como la mortalidad de la enfermedad están disminuyendo. Los casos nuevos anuales han descendido a 1.7 millones, lo que equivale a una reducción del 40%. De manera similar, los fallecimientos por la enfermedad se han reducido a 770,000 al año, lo que representa una disminución del 56%. Ambas cifras han sido comparadas con los picos máximos alcanzados por la pandemia en 1997 y 2004, respectivamente. Estos indicadores positivos sugieren avances significativos en el control y tratamiento del VIH/SIDA a nivel global.³

En América Latina, se estima que viven 1.9 millones de personas infectadas por el VIH, de las cuales solo 1.2 millones tienen acceso al tratamiento. La incidencia de la enfermedad es de 100,000 nuevos casos al año, y la mortalidad se sitúa en 35,000 defunciones anuales relacionadas con la enfermedad. Estos datos resaltan la importancia de continuar trabajando en la prevención, detección temprana y tratamiento efectivo del VIH en la región.³

A nivel mundial la población infectada entre los 0-18 años de edad está compuesta por 2.8 millones de casos, este grupo poblacional se encuentra presentando una incidencia anual de 300 000 casos y una mortalidad de 120 000 fallecimientos relacionados con el VIH y actualmente apenas el 2% de la población pediátrica infectada con VIH se encuentra en

América latina. Estos datos subrayan la importancia de abordar y mejorar el acceso a la prevención, detección y tratamiento del VIH en la población pediátrica a nivel mundial.⁴

2.1.3. FISIOPATOLOGIA VIRAL.

Los virus pueden clasificarse en aquellos que poseen núcleo de ARN y los que poseen núcleo de ADN. Los virus ARN utilizan la maquinaria enzimática celular del huésped para sintetizar sus propias proteínas. Además, cuentan con un equipo enzimático en su nucleocápside que les permite transformar su ARN en ADN, integrándose así al ADN de la célula huésped. La familia Retroviridae se divide en varios géneros, y dentro de estos, el género Lentivirus incluye varios virus de gran interés médico. Entre ellos se encuentran los virus de la inmunodeficiencia humana, conocidos como VIH-1, VIH-2, y el Virus de Inmunodeficiencia Simia (VIS).⁵

Los Lentivirus presentan varias características distintivas: generan infecciones con periodos largos de latencia, afectan células del sistema inmune, tienen afinidad por el sistema nervioso (son neurotropos), no son oncogénicos y afectan el sistema hematopoyético. El VIH-1 tiene su origen en un agente que infecta naturalmente a áreas remotas del sur de Camerún, mientras que el VIH-2 es más frecuente en África Occidental. A nivel microscópico, tanto el VIH-1 como el VIH-2 son similares, presentando un diámetro de aproximadamente 100 nm y una forma esférica cuando se observan al microscopio electrónico.^{1,5}

Los Lentivirus, como el VIH-1 y VIH-2, tienen una envoltura de lípidos derivada de la célula del hospedero, adquirida durante el proceso de gemación de nuevas partículas, junto con glicoproteínas virales. Estas glicoproteínas provienen de la gp160, que es cortada en el aparato de Golgi celular, dando origen a la gp120 localizada en la parte externa de la envoltura y la gp41, una proteína transmembrana. Ambas glicoproteínas se presentan en forma de espículas e interconectadas en el interior de la membrana viral.⁵

A pesar de estas similitudes estructurales, a nivel genético, ambos virus muestran solo un 40-50% de homología genética y organización genómica similar. Aunque ambos pueden dar lugar al SIDA, se considera que el VIH-2 es menos patógeno y menos transmisible en comparación con el VIH-1.^{1,5}

2.1.3.1. Genes estructurales.

Los virus infecciosos, o viriones, poseen dos filamentos de ARN en los cuales el genoma viral alberga genes estructurales y accesorios, siendo estos últimos cruciales para la patogenicidad y virulencia del virus. Entre los genes estructurales se encuentran:

Gen gag: Codifica proteínas como la matriz p17, la cápside p24 y la nucleocápside p7.

Gen pol: Codifica proteínas esenciales para el ciclo infeccioso del virus, incluyendo la transcriptasa reversa p66, la ARNasa, la proteasa y la integrasa.

Gen env: Codifica para las proteínas de la envoltura viral, gp120 y gp41 (o transmembrana).

Gen tat: Actúa como un acelerador de la transcripción reversa.

Gen rev: Regula la expresión viral, participa en el transporte del ARN del núcleo al citoplasma y se involucra en la unión de secuencias del ARN viral.

Estos genes cumplen funciones esenciales en el ciclo de vida del virus, desde la entrada y replicación hasta la producción de nuevas partículas virales.1,5

Los genes accesorios cumplen funciones específicas en la patogenicidad y virulencia del virus. Entre ellos se incluyen:

Gen nef: Esencial para la inducción de la enfermedad in vivo y activa las células T.

Gen vpu: Codifica una proteína viral que promueve la liberación viral, regula a la baja los receptores CD4+ y el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I.

Gen vif: Funciona como un factor de infectividad viral, facilita la maduración del virión e inactiva una proteína de defensa antiviral llamada A3G.

Gen vpr: Codifica una proteína viral reguladora que detiene la proliferación celular y es crucial para el transporte del complejo viral de preintegración al núcleo. Este proceso permite al VIH-1 infectar células que no están activamente dividiéndose.

Gen vpx: Produce la proteína viral X, pero está presente solo en el VIH-2.

Cada uno de estos genes accesorios desempeña un papel fundamental en la capacidad del virus para infectar y evadir las defensas del huésped, contribuyendo así a la complejidad y versatilidad del ciclo de vida viral.1

Las variaciones en el gen env permiten la clasificación del virus VIH-1 en grupos y subtipos. Los cuatro grupos son M, N, O y P. El grupo M es responsable de aproximadamente el 98%

de las infecciones que conforman la pandemia de sida. Dentro del grupo M, se han identificado nueve subtipos: A, B, C, D, F, G, H, J y K. Las cepas del subtipo B son predominantes en Australia, Europa y América. En Europa, al menos el 25% de las nuevas infecciones se producen por variantes no-B, las cuales provienen principalmente de África y Asia. El subtipo C predomina en África y la India, correspondiendo al 48% de todos los casos de VIH-1 en el mundo. Estas clasificaciones son importantes para comprender la diversidad genética del VIH y su distribución geográfica.^{1,5}

El diseño y el mecanismo de las proteínas de envoltura del VIH-1 son factores que contribuyen a la dificultad para neutralizar la infección. Algunos de estos elementos son:

Proteína transmembrana con regiones hipervariables: La proteína transmembrana (gp41) presenta cinco regiones hipervariables en su zona externa, lo que facilita la variabilidad genética del virus y dificulta la creación de anticuerpos que puedan neutralizarlo eficazmente.

Alto nivel de glicosilación: Tanto la gp120 como la gp41 están altamente glicosiladas, con más del 50% de su masa compuesta por azúcares (N-glicosilación). Esta alta glicosilación actúa como una barrera que impide la unión efectiva de anticuerpos, contribuyendo a la evasión inmune del virus.

Enmascaramiento conformacional: Este término describe que el sitio de unión con los co-receptores (CCR5 o CXCR4) no está accesible hasta que la proteína gp120 interactúa con el receptor CD4 en la superficie de las células. Esta interacción induce cambios conformacionales que exponen el sitio de unión a los co-receptores, lo que dificulta la detección y neutralización temprana del virus.

Estos mecanismos de evasión inmunológica contribuyen a la persistencia del VIH-1 en el organismo y plantean desafíos significativos para el desarrollo de vacunas eficaces y terapias preventivas.³

Absolutamente, la diversidad genética del VIH-1 es una característica clave que dificulta su neutralización y control. Esta diversidad se deriva de varios factores:

Alta replicación: El VIH-1 tiene una tasa de replicación muy elevada, lo que significa que se producen numerosas copias del virus en un corto período de tiempo. Esto favorece la acumulación de mutaciones y la variabilidad genética.

Errores en la transcripción reversa: Durante la replicación del VIH-1, la transcriptasa reversa es propensa a cometer errores, generando mutaciones en el genoma viral. Esta falta de precisión contribuye a la diversidad genética.

Gran cantidad de personas infectadas: La amplia distribución del VIH-1 en una población globalmente diversa impulsa la aparición de múltiples cepas y subtipos del virus.

Subtipos recombinantes: La recombinación genética puede ocurrir cuando un individuo es coinfectado con dos o más variantes del VIH-1, dando lugar a subtipos recombinantes que combinan características de diferentes cepas.

Esta diversidad genética no solo dificulta el desarrollo de una vacuna universal, sino que también presenta desafíos para el diseño de terapias antirretrovirales efectivas. La capacidad del VIH-1 para evolucionar rápidamente y adaptarse a las presiones selectivas del sistema inmunológico o la terapia antirretroviral es una de las razones por las cuales la lucha contra el VIH-1 es tan compleja.⁵

2.1.3.2. Ciclo de vida.

El ciclo de vida del VIH puede dividirse en dos fases principales:

Primera Fase: Entrada y Integración

Unión del virus a la membrana celular: El VIH se une a la célula huésped mediante la interacción entre la proteína viral gp120 y el receptor CD4 en la superficie de las células T y otras células inmunes.

Entrada al citoplasma: Después de la unión, la gp120 interactúa con un co-receptor celular (CCR5 o CXCR4), lo que desencadena la fusión de las membranas del virus y la célula, permitiendo la entrada del contenido viral al citoplasma.

Transcripción reversa: Una vez en el citoplasma, la transcriptasa reversa convierte el ARN viral en ADN complementario (cADN).

Entrada al núcleo: El cADN viral se transporta al núcleo de la célula infectada.

Integración al genoma celular: La enzima integrasa facilita la integración del ADN viral en el genoma de la célula huésped, formando el provirus.

Segunda Fase: Síntesis de Proteínas Virales y Liberación

Síntesis de proteínas virales: El provirus se transcribe y traduce para sintetizar las proteínas virales, incluyendo las proteínas estructurales (gag, pol, env) y las proteínas accesorias (nef, vpu, vif, vpr).

Ensamblaje y liberación de nuevos viriones: Las proteínas virales se ensamblan junto con el ARN viral y salen de la célula infectada para formar nuevos viriones. La proteína Vpu ayuda en la liberación viral.

Este ciclo continúa de manera repetida, contribuyendo a la propagación del VIH en el organismo. La complejidad de este ciclo y las diversas etapas en las que pueden intervenir las terapias antirretrovirales hacen que el tratamiento del VIH sea un desafío continuo.¹

La infección por VIH se inicia con la interacción de la proteína gp120 de la envoltura viral con la molécula CD4, que se encuentra en la superficie de diversas células periféricas, incluyendo:

Células de Langerhans: Presentes en la epidermis, son células especializadas del sistema inmunológico.

Células dendríticas: Importantes células presentadoras de antígenos en el sistema inmunológico.

Células de epitelio intestinal: Forman parte de la barrera protectora del intestino.

Células renales epiteliales: En el riñón.

Astrocitos: Células del sistema nervioso central.

Macrófagos: Células del sistema inmunológico con capacidad fagocítica.

Linfocitos T en reposo: Incluyendo linfocitos T CD4+ en reposo, que son células del sistema inmunológico.

La molécula CD4+ actúa como el principal receptor para el VIH y tiene funciones importantes, como estabilizar la interacción entre los receptores de los linfocitos T y el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH-II) en las células presentadoras de antígenos. Esta interacción facilita la entrada del virus en la célula huésped y es un paso crucial en el proceso de infección por VIH.⁵

2.1.3.3. Transmisión del VIH.

Al inicio de la pandemia del VIH, se identificaron varios modos de transmisión del virus. A nivel global, las relaciones sexuales vaginales o anales son el principal mecanismo de transmisión del VIH en adultos. Sin embargo, en la población pediátrica, especialmente en la transmisión de madre a hijo, la transmisión vertical es el mecanismo más prevalente.

Transmisión vertical: La transmisión del VIH de una madre infectada a su hijo durante el embarazo, parto o a través de la leche materna es una importante vía de transmisión en la población pediátrica. Sin embargo, con la implementación de estrategias preventivas y tratamientos antirretrovirales, la transmisión vertical ha disminuido significativamente.²

A pesar de que la transmisión vertical ha experimentado una disminución gracias a la implementación de protocolos eficaces para prevenir su propagación, sigue siendo responsable del 77.8% de los casos en niños y del 91% en niñas. En contraste, otras vías de transmisión, como la transfusión sanguínea, representan el 17.6% de las infecciones en niños y el 6.2% en niñas. Por otro lado, la transmisión sexual contribuye con el 4.6% de los casos de infección en niños y el 2.8% en el caso de las niñas.²

2.1.3.4. Los patrones de manifestación clínica.

Los pacientes afectados por infección perinatal exhiben tres patrones distintos de manifestación clínica, los cuales están vinculados tanto al momento de la infección como a la variabilidad del virus. Es importante destacar que estos patrones son específicos de la población pediátrica.

- El primer patrón se manifiesta en aproximadamente el 15 al 25% de los recién nacidos con VIH, quienes experimentan un curso acelerado de la enfermedad. En estos casos, los síntomas se presentan y evolucionan hacia el SIDA durante los primeros meses de vida, con una mediana de supervivencia sin tratamiento que oscila entre 6 y 9 meses. La mayoría de los niños en este grupo muestran un resultado positivo en el cultivo del VIH y/o la detección del virus en plasma (más de 11,000 copias/ml) en las primeras 48 horas después del nacimiento. En

estos casos, se sospecha de una posible infección uterina durante el período de gestación.6.7

- El segundo patrón se distingue por una progresión más gradual de la enfermedad, con una supervivencia media de aproximadamente 6 años. Los individuos en este grupo generalmente muestran resultados negativos en tanto el cultivo vírico como la prueba de PCR durante las primeras semanas de vida, lo que sugiere que la infección se produjo durante el proceso de parto.6.7
- El tercer patrón, que abarca un reducido número de casos, se caracteriza por la creencia de que la infección tuvo lugar de manera perinatal. En estos casos, se observa una progresión mínima o nula de la enfermedad, con recuentos de CD4 relativamente normales y cargas virales muy bajas que persisten durante más de 8 años.6.7.

2.1.3.5. Historia natural de la infección.

La progresión de la infección por VIH sigue un curso definido, aunque los plazos específicos pueden variar de un paciente a otro. En términos generales, la población pediátrica sin tratamiento tiende a experimentar un proceso más rápido hacia las manifestaciones clínicas del SIDA y la muerte en comparación con la población adulta. El monitoreo se lleva a cabo clínicamente a través de manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio, como la aparición de enfermedades oportunistas, y la medición cuantitativa de linfocitos CD4 y la carga viral en mm³, lo que permite definir las siguientes etapas en la historia natural de la infección.8

1. La fase de eclipse se caracteriza por la propagación del virus desde su sitio de infección hacia el sistema de monocitos/macrófagos y todo el tejido linfoide, donde se reproduce activamente en células diana como los linfocitos CD, CD4+ y monocitos/macrófagos. En esta etapa, no se manifiestan signos clínicos, no hay evidencia de viremia y no se observa respuesta inmune.8
2. El síndrome retroviral agudo, también conocido como infección aguda o primaria, se caracteriza por elevadas cargas virales (>10 x 10⁶ copias/ml) y una considerable cantidad de linfocitos CD4+ infectados en la sangre o el tejido linfático. Los síntomas suelen ser leves y autolimitados. En esta fase, se inicia la respuesta inmune, por lo que hasta este momento las pruebas ELISA son útiles. Durante esta etapa, se

observa una disminución en la viremia como resultado del control parcial del sistema inmune humoral y celular, acompañado de un agotamiento parcial de las células CD4+.8

3. La infección crónica, también conocida como latencia clínica, exhibe alteraciones virológicas o inmunológicas significativas. Se caracteriza por un aumento gradual y constante de la carga viral, así como una disminución de los niveles de linfocitos CD4+. Esto indica un deterioro del sistema regulador inmunológico. Durante esta fase, los pacientes comienzan a manifestar síntomas clínicos de diversa índole y severidad, que van desde una linfadenopatía persistente hasta pérdida de peso, signos constitucionales, candidiasis rebelde persistente, trombocitopenia y fiebre prolongada.8
4. La etapa del SIDA se caracteriza por la disminución de los recuentos de linfocitos CD4+ a niveles críticos de inmunosupresión, un aumento significativo de la viremia y la carga de infección oportunista. Esta fase culmina con el fallecimiento del paciente.8

2.1.3.6. Respuesta inmunológica a la infección.

La infección por VIH desencadena un aumento en la respuesta de la inmunidad adaptativa e innata. Después de que el virus ha infectado células como las células dendríticas y los linfocitos CD4 (Th), se produce la activación de linfocitos y macrófagos. En un lapso de aproximadamente 10 días, el virus se replica y se establece en los ganglios linfáticos locales. La infección se amplifica y se propaga a otras partes del cuerpo.5

La respuesta inmune adaptativa a la infección por VIH es iniciada por las células dendríticas, que se encuentran en los tejidos linfoides. Estas células presentan antígenos del VIH a los linfocitos CD4+, los linfocitos B vírgenes y otras células dendríticas. Además, las células dendríticas pueden activar las células Natural Killer (NK) mediante la secreción de interleucina-12 (IL-12), interleucina-15 (IL-15) e interleucina-18 (IL-18). También producen cantidades significativas de interferón tipo 1 y factores de necrosis tumoral. Estos últimos, además de inhibir la replicación viral, promueven la proliferación de linfocitos CD8+ (Tc).5

Aproximadamente 30 días después de la infección viral, se observa una disminución en el número y la función de los linfocitos CD4 (Th). Los linfocitos T CD8 (Tc) activados intentan

controlar la replicación viral mediante la acción citotóxica directa sobre las células CD4+ infectadas, induciendo la apoptosis celular. Sin embargo, el virus también genera mutaciones que pueden evadir el control ejercido por la función de los linfocitos CD8+.5

Tanto los linfocitos CD4+ (Th) como los CD8+ (Tc) desempeñan un papel crucial en el sistema regulador inmunológico durante la infección por VIH. La fase inicial de la infección por VIH se caracteriza por niveles elevados de CD8+. En la mayoría de los pacientes, la relación CD4+/CD8+ es inferior a uno en esta etapa. Sin embargo, al llegar al final de la infección, los números de linfocitos CD8+ disminuyen debido a la exposición antigénica prolongada. Esta disminución revela una alteración severa en la inmunidad causada por el virus.5

La efectividad del Tratamiento Antirretroviral (TARV) se evalúa mediante el aumento en los niveles de linfocitos CD4+ y la disminución en los recuentos de CD8+, que pueden volver casi a la normalidad después de iniciar el TARV en la infección primaria por VIH. En situaciones donde los niveles de CD8+ permanecen elevados, se asocian con un mayor riesgo de ciertos eventos clínicos tradicionalmente vinculados al SIDA, como la osteopenia, enfermedades cardiovasculares y diversos tipos de cáncer.8

2.1.4. CLASIFICACIÓN.

Los individuos afectados por el VIH, tanto para su investigación como para las recomendaciones terapéuticas, comúnmente se categorizan con base en sus síntomas clínicos y su condición inmunológica. En la actualidad, se emplean dos clasificaciones distintas:

TABLA 1. SISTEMA DE CLASIFICACION PARA LA INFECCION POR VIH EN PEDIATRIA EN PEDIATRIA. CDC 1994 (Menores de 13 años).

Categoría E	Niños perinatalmente expuestos
Categoría N	Niños sin signos o síntomas que se consideren secundarios a infección por VIH o que presenten únicamente una de las siguientes condiciones enunciadas en la Categoría A.

Categoría A	niños con dos o más de las condiciones listadas a continuación, pero sin ninguna de las listas enunciadas en la categoría B y C: linfadenopatía (> 0.5 cm en más de dos sitios, si son bilaterales equivale a un sitio) , hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis, parotiditis, infección respiratoria persistente o recurrente (sinusitis, otitis media).
Categoría B:	niños que cursan con sintomatología diferente a las categorías A y C pero atribuibles a la infección por VIH: anemia (< 8gr/dl), neutropenia (<100, 000/ul) que persisten por más de 30 días, meningitis, neumonía, septicemia bacteriana (un episodio) candidiasis orofaríngea que persiste por más de dos meses en niños niñas mayores de 6 meses de edad cardiomiopatía, infección por citomegalovirus que se inicia antes del primer mes de vida, diarrea recurrente o crónica, hepatitis, estomatitis herpética recurrente (más de 2 episodios en un año), bronquitis, neumonitis o esofagitis por herpes simple (con inicio antes del mes de edad). Heres zoster que incluya al menos dos episodios de diferentes o más de un dermatoma, leiomiomas, neumonitis intersticial linfoide o complejo de hiperplasia linfoide pulmonar, nefropatía nocardiosis, fiebre persistente (más de un mes), toxoplasmosis con inicio antes de un mes de vida, varicela diseminada.
Categoría C	Infección bacteriana grave, múltiple o recurrente (al menos dos infecciones confirmadas con cultivo en un periodo de 2 años) de los siguientes tipos: septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis, artritis séptica, absceso de un —órgano interno o cavidad del cuerpo (excluyendo otitis media, piel superficial, abscesos de mucosas o infecciones relacionadas a catéter), candidiasis esofágica o pulmonar (bronquio, tráquea o pulmones), coccidioidomicosis diseminada (en otro sitio diferente al de los pulmones, cervical o nódulos linfáticos hiliares), criptococosis extrapulmonar, criptosporidiosis o isosporidiasis con diarrea que persista por más de 1 mes, enfermedad por citomegalovirus con inicio de síntomas a edad mayor de 1 mes (en un sitio diferente de bazo, hígado o nódulos linfáticos), encefalopatía, infección por virus herpes simplex que cause una

	<p>ulcera mucocutánea que persista por más de 1 mes; o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecte a niños mayores de 1 mes de edad, histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, sarcoma de Kaposi, linfoma primario en cerebro, linfoma de Burkitt, inmunoblastico o linfoma de células grandes, de células B o de fenotipo inmunológico desconocido, leuco encefalopatía multifocal progresiva, mycobacterium tuberculosis diseminado o extrapulmonar, micobacterias de otras especies o no identificadas diseminadas, complejo Mycobacterium avium o Mycobacterium kansasii diseminado, neumonía por Pneumocystis carinii, septicemia por Salmonella (no typhi) recurrente, toxoplasmosis cerebral con inicio después de 1 mes de edad, síndrome de desgaste en ausencia de una enfermedad concurrente que sea diferente a la infección por VIH.</p>
<p>Fuente: Rivera Medina Maribel. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en pediatría. Pediatric human immunodeficiency virus infection Rev Med Hond 2002; 70:127-131.9.26</p>	

La segunda clasificación, propuesta en 1994, presenta una modificación que segmenta a los pacientes en categorías inmunológicas en función de la cuenta de linfocitos CD4+ y su porcentaje en el contexto de la infección por el virus de inmunodeficiencia.

TABLA 2. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PEDIATRÍA 1994: CATEGORÍA INMUNOLÓGICA BASADA EN LA CUENTA DE CD4+ Y PORCENTAJE DE ACUERDO A LA EDAD

	< 12 meses		1 - 5 años		6 - 12 años	
Categoría inmunológica	%	Cel/mm3	%	Cel/mm3	%	Cel/mm3
Categoría 1: No supresión	> 34	≥ 1500	≥ 30	≥ 1000	≥ 26	> 500

Categoría 2: inmunosupresión moderada	26-33	750-1499	22- 29	500- 999	14-25	200 – 499
Categoría 3: Inmunosupresión severa	< 26	< 750	< 22	< 500	< 14	< 200
Fuente: Modificado de: CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR, 1994; 43(No. RR-12):1-10.11,26						

2.1.5. PRONOSTICO.

La comprensión más completa de la patogenia de la infección por VIH en niños y el acceso a tratamientos antirretrovirales más eficaces han tenido un impacto significativo en el pronóstico de la enfermedad. La tasa de mortalidad en niños infectados durante la etapa perinatal ha experimentado una reducción superior al 90%, lo que ha permitido que muchos de estos niños sobrevivan hasta la adolescencia o incluso la edad adulta. Para evaluar el pronóstico, se recurre a las mediciones de la carga viral y de la cantidad de linfocitos CD4, donde la carga viral guarda una relación inversamente proporcional, mientras que las cifras de CD4 se relacionan directamente con la supervivencia.⁶

2.1.6. TRATAMIENTO.

La cantidad de niños que reciben Terapia Antirretroviral (TARV) ha experimentado un aumento notable, impulsado en parte por la disponibilidad de nuevas formulaciones que son mejor toleradas. En la actualidad, existen seis familias o clases de medicamentos que pueden ser agrupadas según su mecanismo de acción:

- Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos/Nucleótidos (ITRAN): Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Zidovudina y Tenofovir.
- Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No análogos de Nucleósidos (ITRNN): Efavirenz, Nevirapina, Etravirina y Rilpivirina.
- Inhibidores de la Proteasa (IP): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir.

- Inhibidores de la Fusión (IF): Enfuvirtide o T-20.
- Antagonista de Correceptores CCR5: Maraviroc.
- Inhibidores de la Integrasa (II): Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir.

2.1.6.1. Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos/Nucleótidos (ITRAN)

Esta categoría farmacológica es la más antigua y el uso combinado de dos medicamentos constituye la base del tratamiento antirretroviral. Los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos/Nucleótidos (ITRAN) son pro fármacos que actúan mediante un mecanismo competitivo con los nucleósidos o nucleótidos fisiológicos, diferenciándose solo por pequeñas modificaciones en la molécula de ribosa. Estos se incorporan en la cadena de ADN, interrumpiendo su elongación e inhibiendo así la replicación viral.¹²

Los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos/Nucleótidos (ITRAN) presentan efectos adversos, siendo los más distintivos observados a largo plazo y asociados a su toxicidad mitocondrial. Las manifestaciones clínicas pueden variar considerablemente e incluir miopatía, neuropatía, esteatosis hepática, acidosis láctica, pancreatitis y lipoatrofia periférica.¹⁷

2.1.6.2. Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósidos (ITRNN).

Este conjunto de medicamentos antirretrovirales opera mediante un mecanismo no competitivo. A nivel molecular, se unen directa y reversiblemente al centro catalítico de la transcriptasa reversa o a un sitio cercano, induciendo cambios conformacionales en la enzima que resultan en la inhibición de la DNA polimerasa, tanto la dependiente de ADN como de ARN.¹²

Este grupo de medicamentos antirretrovirales experimenta su metabolismo principalmente a través del hígado, dando lugar a complejas interacciones farmacológicas con el riesgo de disminuir la efectividad de muchos otros fármacos. Esto incluye agentes como

anticonceptivos orales, estatinas y antimicrobianos como claritromicina, itraconazol o ketoconazol. Por otro lado, fármacos como anticonvulsivantes de primera generación, como la carbamazepina y la fenitoína, pueden reducir la eficacia de la terapia antirretroviral.¹⁷

2.1.6.3. Inhibidores de la Proteasa (IP).

Los Inhibidores de la Proteasa (IP) son sustancias activas que no requieren ninguna transformación intracelular para ejercer su acción. Estos inhiben la enzima responsable de la maduración de las proteínas virales, bloqueando de manera potente la replicación viral al impedir la fragmentación de los extensos polipéptidos virales. Esto mantiene a dichos polipéptidos en un estado no funcional, generando virus desprovistos de capacidad infecciosa. Para potenciar su concentración plasmática y alcanzar niveles terapéuticos, estos fármacos necesitan ser complementados con ritonavir.¹²

Algunos de los efectos adversos vinculados a los Inhibidores de la Proteasa (IP) incluyen alteraciones gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Además, se han observado efectos metabólicos, como dislipidemias y resistencia a la insulina.¹⁷

2.1.6.3. Inhibidores de la Integrasa (II).

Los Inhibidores de la Integrasa actúan en una fase replicativa del VIH distinta de otras familias de Terapia Antirretroviral (TAR), bloqueando específicamente el paso de transferencia de hebra en el proceso de integración. El sitio activo de la integrasa se une al ADN de la célula huésped, incorporando 2 cationes de metal divalentes, que son blanco de quelación por parte de los Inhibidores de la Integrasa. Este proceso ocupa el sitio activo de la enzima, interrumpiendo el proceso de integración. Existen fármacos de primera generación, como Raltegravir y Elvitegravir, y de segunda generación, como Dolutegravir (DTG), que presenta una barrera genética más elevada.¹⁷

La información disponible sobre los Inhibidores de la Integrasa en niños es limitada y aún más restringida en comparación con los datos en adultos. Esta clase de medicamentos presenta como inconvenientes la necesidad de ser administrada cada 12 horas y una barrera genética relativamente baja. Sin embargo, sus ventajas incluyen la escasa cantidad de interacciones medicamentosas y un perfil lipídico favorable.¹⁴

2.1.6.4. Antagonistas de los correceptores CCR5.

Actualmente, solo contamos con un inhibidor de los correceptores CCR5, que es el maraviroc (MVC). Este medicamento está indicado en el tratamiento de la infección por el VIH-1 con tropismo CCR5, ya que actúa bloqueando la entrada del VIH en las células humanas. Sin embargo, no es efectivo contra virus con tropismo dual. Maraviroc presenta un perfil de resistencias completamente diferente al de otros antirretrovirales (ARV). Es conocido por ser generalmente muy bien tolerado, exhibiendo un excelente perfil metabólico y tolerabilidad digestiva, sin efectos adversos particulares.¹⁷

2.1.6.5. Inhibidores de la Fusión (IF).

En la categoría de inhibidores de la fusión, solo encontramos un representante: enfuvirtide (T-20). Este fármaco tiene la capacidad de inhibir la fusión de la cubierta viral del VIH con la membrana celular, evitando la entrada del contenido viral en los linfocitos. Su actividad frente al VIH es independiente del correceptor utilizado (CCR5 y/o X4). Actualmente, su uso está reservado para pacientes con virus multirresistentes. Es importante destacar que la barrera genética de T-20 es baja y, si no se combina con otros fármacos activos, pueden surgir mutaciones de resistencia rápidamente, lo que afecta su eficacia.¹⁵

Existen directrices nacionales e internacionales que se actualizan regularmente, incorporando los últimos resultados de investigación para orientar a los médicos en el tratamiento de niños con VIH, proporcionando información específica sobre antirretrovirales (ARV), formulaciones y dosis. Tres de las directrices más ampliamente utilizadas son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (DHHS) y la Red Europea Pediátrica para el Tratamiento del SIDA. Estas guías desempeñan un papel fundamental al proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia científica más reciente.¹⁵

La mayoría de los estudios clínicos para el tratamiento inicial en adultos y niños incluyen cuatro tipos de esquemas basados en la clase de fármaco utilizado:

1. Basado en 1 Inhibidor de la Transcriptasa Reversa No análogos de Nucleótidos más 2 Inhibidores de Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleótidos (1 ITRNN más 2 ITRAN).

2. Basado en Inhibidores de las Proteasas y 2 Inhibidores de Transcriptasa Reversa Análoga de Nucleótidos (1 IP más 2 ITRAN).
3. Basados en Inhibidor de las Integrasas y 2 Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análoga de Nucleósidos (1I más 2 ITRAN).
4. Basados en ITRAN (3 ITRAN). Solo la combinación de zidovudina + lamivudina + abacavir está indicada en situaciones donde la interacción medicamentosa impida el uso de los esquemas de inicio primario.12,26

El Panel compuesto por los miembros del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos ha actualizado sus recomendaciones para varios medicamentos después de las recientes aprobaciones de la FDA. Sin embargo, es importante señalar que solo alrededor del 25% de los esquemas de Terapia Antirretroviral (TARV) existentes en la actualidad han sido aprobados para su uso en la población pediátrica menor de 2 años.15

Este resultado es el producto de mecanismos de investigación previamente establecidos en poblaciones de adultos, cuyos resultados se han extrapolado gradualmente a la población pediátrica, reduciendo el rango de edad.15

El empleo combinado de diversos fármacos antirretrovirales ha posibilitado el control de la replicación viral, la reducción de la activación inmune y la preservación y/o restauración del sistema inmunitario en muchos pacientes. Este enfoque ha contribuido a acercar cada vez más la esperanza de vida de las personas con VIH a la de la población general.15

2.1.7 RECOMENDACIONES PARA EL MONITOREO CLÍNICO

- En el momento de diagnosticar el VIH y al iniciar la terapia antirretroviral (TAR), es crucial realizar mediciones del recuento absoluto de linfocitos T CD4 (CD4) y la carga viral del ARN del VIH en plasma.
- Para evaluar a los niños con sospechas de deterioro clínico, inmunológico o virológico, así como para confirmar valores anormales y monitorizar la adherencia al TAR, se deben llevar a cabo controles adicionales cada 3 o 4 meses, que incluyan la medición del recuento de CD4 y la carga viral en plasma.
- En general, se puede reducir la frecuencia del monitoreo del recuento de CD4 en niños y adolescentes que siguen la terapia de manera adecuada, que mantienen

una supresión virológica sostenida y presentan valores de CD4 considerablemente superiores al umbral de riesgo para infecciones oportunistas, y que tienen un estado clínico estable. En estos casos, se sugiere un seguimiento cada 6 a 12 meses.

- Es recomendable realizar mediciones del recuento absoluto de CD4 para evaluar el estado inmunológico en niños con VIH de todas las edades, mientras que el porcentaje de CD4 se plantea como una alternativa para niños menores de 5 años.¹⁴

2.2. ANTECEDENTES ESPECIFICOS.

6.2.1. La importancia de Linfocitos CD4+

En la actualidad, hay 1.8 millones de niños menores de 15 años viviendo con el VIH. Esta cifra comprende tanto casos derivados de la transmisión vertical de madre a hijo como de la supervivencia de niños que ya han contraído el VIH. Además, se observa un aumento en la incidencia en la población adolescente en los últimos años.¹⁵

La evaluación de la efectividad terapéutica en este grupo de población presenta desafíos, caracterizados por consideraciones particularmente complejas. Específicamente, los rangos normales y el valor predictivo del riesgo de progresión de la enfermedad en relación con el recuento de linfocitos CD4+ muestran variaciones significativas según la edad. En recién nacidos sin infección por VIH, tanto el recuento como el porcentaje de linfocitos CD4+ son superiores en comparación con adultos no infectados con el VIH, y disminuyen gradualmente hasta alcanzar valores similares a los de adultos a la edad de 6 años. No obstante, investigaciones han evidenciado que en niños, el porcentaje de linfocitos CD4+ no aporta un pronóstico más valioso que el recuento absoluto de linfocitos CD4+ en lo que respecta a la progresión de la enfermedad a corto plazo.¹³

En consecuencia, la clasificación actual de la infección por VIH en pediatría se basa principalmente en el recuento absoluto de linfocitos CD4+, considerado como el método más confiable para observar y evaluar el riesgo de progresión de la enfermedad. En niños infectados con VIH, al igual que en adultos, tanto el recuento como el porcentaje de linfocitos CD4+ disminuyen a medida que progresa la infección. Aquellos pacientes con un

recuento o porcentaje bajo de linfocitos CD4+ tienden a tener un pronóstico menos favorable en comparación con aquellos que muestran valores más elevados.¹³

La medición del recuento y porcentaje de linfocitos CD4+ puede experimentar variaciones notables entre distintos pacientes. Por ejemplo, enfermedades intercurrentes leves, procesos de vacunación o la práctica de ejercicio pueden llevar a una disminución transitoria en el recuento y/o porcentaje de linfocitos CD4+. Es preferible realizar la medición del recuento y porcentaje de linfocitos CD4+ cuando los pacientes se encuentran en un estado clínicamente estable.¹³

Más del 80% de la población pediátrica afectada por la infección de VIH reside en el África subsahariana. Por esta razón, la mayoría de los esfuerzos a nivel mundial, así como las publicaciones relevantes, provienen de esta región. Estos esfuerzos se centran en demostrar la seguridad terapéutica y determinar las dosificaciones apropiadas mediante el estudio de la respuesta inmunológica en esta población.¹⁶

Algunos estudios han examinado la respuesta inmunológica a la terapia antirretroviral al evaluar cómo se recupera después de interrumpir el tratamiento. Estos ensayos pediátricos indican una recuperación óptima del recuento de linfocitos CD4, especialmente en niños menores de 3 años. Estos niños muestran una reconstitución inmune superior a la observada en pacientes adultos después de un cumplimiento deficiente del tratamiento, atribuido a la persistencia de niveles elevados de actividad tímica.¹⁸

Un ejemplo adicional de las características específicas de la respuesta inmunológica en la población pediátrica se evidenció en un estudio de cohortes realizado en 17 países de Europa, Norteamérica y Tailandia. En este estudio, se analizaron 779 pacientes que habían recibido tratamiento combinado durante más de 6 meses, con una interrupción del tratamiento que superaba los 30 días. Se observó que cambiar a un tipo diferente de régimen se asociaba con un aumento en el porcentaje de linfocitos CD4 al reiniciar el tratamiento.¹⁸

Los hallazgos mencionados sugieren la viabilidad de reiniciar la terapia antirretroviral en niños con resultados positivos, incluso después de un periodo de interrupción del tratamiento. Estos niños podrían exhibir una respuesta inmunológica mejor de lo esperado en comparación con la población adolescente o adulta. Sin embargo, es crucial destacar

que estos resultados y esta posibilidad no disminuyen la importancia del cumplimiento continuo del tratamiento a lo largo de la vida. El apego constante a la terapia sigue siendo esencial para garantizar una gestión efectiva de la infección por VIH.¹⁸

Un estudio adicional que informa sobre la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral fue una revisión sistemática publicada en 2008, que abarcó 30 estudios que incluyeron a pacientes desde los 2 meses hasta los 15 años. La edad media para iniciar el tratamiento antirretroviral fue de 6 años. Dado que la mayoría de los pacientes comenzaron el tratamiento de manera tardía, muchos presentaban inmunosupresión severa. El aumento de los Linfocitos T CD4 se expresó en porcentaje de CD4, revelando un incremento del 7% al 13% en los niveles de CD4 y un aumento del 12% al 15% en los primeros 12 a 15 meses. Se observó que las cifras de CD4 se estabilizaban al alcanzar los 18 meses.¹⁹

Adicionalmente, la revisión sistemática mencionada anteriormente proporcionó resultados terapéuticos relacionados con la carga viral. En dicho análisis, se observó que entre el 47% y el 79% de los pacientes que recibían tratamiento antirretroviral lograban la supresión virológica a los 6 meses. Este porcentaje varió entre el 53% y el 75% a los 12 meses, entre el 54% y el 65% a los 24 meses, y fluctuó entre el 32% y el 67% a los 36 meses.¹⁹

En otro estudio que abarcó a 150 pacientes pediátricos nigerianos, se llevó a cabo un seguimiento durante 12 meses con la cuantificación periódica de los niveles de CD4 expresados en términos porcentuales cada 4 a 6 meses. El objetivo era buscar asociaciones entre la edad, el estado nutricional y el estado inmunológico en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral. Los resultados indicaron que los pacientes con un nivel de CD4 inferior al 15% tenían tres veces más riesgo de no alcanzar un nivel de CD4 superior al 25% a los 12 meses de iniciar el tratamiento. Esto resalta la importancia de comenzar el tratamiento antirretroviral antes de llegar a la inmunosupresión severa.²⁰

En otro estudio que involucró a 124 niños ugandeses entre 2004 y 2006, la respuesta inmunológica adecuada se definió como niveles de CD4 superiores al umbral específico para la edad en la categoría de inmunosupresión severa. Se observó que un factor aparentemente vinculado con el fracaso de la respuesta inmunológica estaba asociado a un porcentaje de CD4 inferior al 10% al iniciar el tratamiento antirretroviral.²¹

Otros estudios que resalta la importancia de la monitorización de la respuesta inmunológica y la cuantificación de la carga viral son una herramienta más objetiva para evaluar la adherencia terapéutica ante la ausencia de un estudio o mecanismo que funcione como estándar de oro para este propósito, la respuesta inmunológica aparentemente si esta asociada al apego terapéutico ya que estudios realizados en adultos sugieren un apego alrededor del 95% 22

Basándonos en los estudios anteriores, parece que la respuesta inmunológica está principalmente asociada con la cantidad de CD4 antes de iniciar el tratamiento y con la adherencia terapéutica, más que con otros factores del paciente. En 2015, se publicó un estudio que consistió en una doble revisión sistemática. La primera revisión se enfocó en el tratamiento posterior a la infección, mientras que la segunda evaluó la eficacia y seguridad de diferentes esquemas terapéuticos. Este estudio comparó regímenes de tratamiento antirretroviral de doble o triple línea para niños. Los resultados indicaron un mayor apego terapéutico y, por ende, una probable mayor eficacia inmunológica en las combinaciones que incluían ABC, 3TC, y la elección del tercer fármaco mostró un menor riesgo de interrupción del tratamiento asociado con LPV/r en comparación con NVP.23

En México, las investigaciones han estado mayormente enfocadas en datos epidemiológicos. Uno de los pocos estudios que exploraron la respuesta inmunológica a la terapia antirretroviral en nuestro país fue un análisis descriptivo y retrospectivo realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, publicado en 2009. El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia y características de pacientes con respuestas discordantes al tratamiento, así como aquellos con respuestas óptimas o fallidas a la terapia antirretroviral (TARV). A diferencia de investigaciones previas que consideraban como objetivo un nivel de CD4 superior al 25%, este estudio definió una respuesta inmunológica adecuada como el mantenimiento o aumento de la categoría inmunológica según la cuantificación de CD4 después de 6 meses de tratamiento.24

A pesar de la importancia de la cuantificación de CD4 antes del tratamiento, la adopción a nivel nacional de políticas de tratamiento para todos, sin necesidad más que un diagnóstico establecido de infección por VIH, ha resultado en reducciones significativas en las pruebas de CD4 previas a la terapia antirretroviral. Aunque la eliminación de los requisitos de elegibilidad basados en el recuento de CD4 ha mejorado el acceso al tratamiento vital contra

el VIH en países de ingresos bajos y medianos, la disminución de las pruebas de CD4 antes del inicio del tratamiento antirretroviral en niños es motivo de preocupación. El diagnóstico tardío del VIH en niños sigue siendo frecuente en entornos de bajos recursos debido a las limitaciones en la capacidad para diagnosticar tempranamente a los lactantes y a la rápida progresión de la enfermedad en niños que se beneficiarían de una atención diferenciada para el VIH avanzado, así como de la profilaxis y el tratamiento de las infecciones oportunistas.²⁵

Existe una disyuntiva entre la opción de un tratamiento temprano para todos y la estrategia de tratamiento diferido, y estudios recientes han inclinado la balanza hacia el inicio temprano del tratamiento, respaldando esta decisión. El estudio CHER, por ejemplo, muestra que el inicio de la terapia antirretroviral (TARV) a una edad media de 7 semanas redujo la mortalidad temprana del 16% al 4%, en comparación con la terapia antirretroviral iniciada basándose en un umbral de CD4 <20% o una progresión clínica de la enfermedad. Esta elección de iniciar el tratamiento de manera temprana se ha traducido en una reducción relativa de la mortalidad del 76%.²⁷

Un resultado destacado en este estudio fue que, a pesar de un seguimiento cuidadoso y una monitorización regular de los niveles de CD4, el grupo sometido a tratamiento diferido experimentó una rápida progresión de la enfermedad, una disminución acelerada de los niveles de CD4 y casos de muerte súbita, fenómenos que fueron claramente evidentes. Estos hallazgos concuerdan con investigaciones previas que indican una evolución más favorable en pacientes con niveles iniciales más altos de CD4 al comienzo del tratamiento.²⁷

Los inhibidores de integrasa (II) son la categoría más reciente de fármacos aprobados en función de sus perfiles de eficacia y seguridad, marcando un avance significativo en la terapia del VIH. Dolutegravir, un II de nueva generación, obtuvo la aprobación para su uso en población pediátrica en 2019. Se han llevado a cabo estudios con el fin de comparar su eficacia terapéutica con los regímenes anteriores, y al evaluar la respuesta inmunológica mediante la cuantificación de CD4, no se ha demostrado ni inferioridad ni superioridad con respecto a los esquemas anteriores.^{28,30}

Otro ejemplo de estudio encaminado a identificar un régimen terapéutico con una mejor respuesta inmunológica sería el estudio PROMOTE publicado en 2014, realizado en 185 niños ugandeses se planteó el uso de esquema con LPV/r, por su efecto antipalúdico, como una terapia de primera línea en esta región, comparando su efectividad con la terapia INNTR, se les dio seguimiento a los resultados virológicos e inmunológicos por 96 semanas y se concluyó que el TAR basado en LPV/r no se asoció con peores tasas de efectos virológicos o inmunológicos adversos en comparación con el TAR basado en NNRTI.29

Los actuales regímenes terapéuticos para la población pediátrica suelen favorecer, como terapia inicial, el uso de inhibidores de la integrasa o el cambio de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTR) o inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) en pacientes con carga viral indetectable, optando por los inhibidores de integrasa debido a su mejor tolerabilidad, baja incidencia de efectos adversos y una interacción farmacológica más favorable. Sin embargo, es importante destacar que estas recomendaciones estarán siempre sujetas al criterio médico y al estado individual de cada paciente, ya que, hasta el momento, no existen estudios que definan una mejor respuesta inmunológica en relación con un esquema terapéutico específico.

Muchos de los ajustes terapéuticos se encuentran resumidos en el siguiente cuadro:

TABLA 3. Cambios recomendados de fármacos antirretrovirales en niños con supresión virológica.			
ARV actual	Edad/Peso	Cambios Sugeridos	Comentarios
ITRAN			
ABC ó 3TC dos veces al día	≥ 1 años de edad	ABC una vez al día	ABC.
	≥ 3 años de edad	3TC una vez al día	
ZDV	≥ 3 meses		A largo plazo menos toxicidad mitocondrial > de un año de edad puede tomar ABC una vez al día.

	≥ 2 años de edad 17 kg a < 25 kg		TDX es una opción para los que no puedan tomar ABC porque HLA-B* 5701 es positivo.
	≥ 2 años de edad ≥ 25 kg	TAF	Menos toxicidad a largo plazo. Una vez al día. Preferible a TDX por menor riesgo de toxicidad renal y ósea.
ITRNN			
NVP	Cualquier edad ≥ 2 kg	RAL	RAL tiene mayor barrera genética que NVP. Dos veces al día en niños
EFV	≥ 3 años ≥ 10 Kg	DRV/r	Mayor barrera genética. DRV/r , es administrado 2 veces al día en < 12 años, pero puede ser administrado una vez al día en > 12 años quien no tiene mutaciones de resistencia a DRV.
	≥ 20 kg	DTG	Elevada barrera genética. Una sola tableta o coformulada. Una vez al día para pacientes sin resistencia a INSTI, Buena opción para pacientes con problemas de apego.
	≥ 25 kg	BIC. (Biktarvy)	Una vez al día, BIC/FTC/TAF, con o sin comida.
IP			
LPV/r 2 veces al día	Cualquier edad (≥ 2 kg)	RAL	Mejor aceptación por el paciente, RAL HD se puede

			dar 1 vez al día en niños que pesen > 50Kg . Ral en gránulos puede ser difícil de administrar por algunos cuidadores primarios
	≥ 3 años de edad ≥ 10 kg	EFV	Una vez al día, mejor aceptación, incidencia baja de efectos adversos en lípidos,
	≥ 3 años de edad ≥ 10 kg	DRV/r	DRV/r puede mejorar los niveles de lípidos, se administra cada 12 h en < 12 años, puede administrarse cada 24 h en ≥ 12 años a quienes no tienen mutaciones de resistencia a DRV.
	≥ 20 kg de peso	DTGd	Una vez al día si no hay dudas acerca de resistencia a INSTI. Puede ser mejor tolerado y administrarse como coformulado.
	> 6 años > 25 kg	BIC (biktarvy)	Una vez al día. BIC/FTC/TAF. Con o sin comida.
OTROS			
Cualquier esquema con múltiples pastillas ó 2 veces al día	≥ 25	EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya)	Una vez al día, una tableta, con comida. Armonizar con tratamiento de adultos
	≥ 25 kg	FTC/TAF (descovy) con DTGd	Una vez al día, más pastillas que el formulado de los 3

			ARVs en uno solo, tamaño de las pastillas más pequeñas,.
	≥ 35 kg escala de Tanner 4 o 5	EVG/COBI/FTC/TDX (Stribild)	Una vez al día, una pastilla, con comida.
	> 6 años > 25 kg	BIC /TAF/FTC (biktarvy)	Una vez al día. Con o sin comida.
	> 12 años de edad > 36 kg Escala de tanner 4 o 5	FTC/RPV/TDX (Complera)	Una vez al día, una pastilla, con comida
	> 40 Kg, > 12 años	ABC/3TC/DTGd (trumeq)	Una vez al día, una pastilla. El tamaño de la pastilla puede ser un inconveniente.
	> 40 kg de peso escala de tanner 4 o 5	EFV/FTC/TDX (Atripla)	Una vez al día, una pastilla. Con genotipo previa.
Fuente: Modificada de Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection.			

3. JUSTIFICACIÓN.

La pandemia de VIH, es un problema de salud pública que requiere la participación constante de todas las instituciones de salud, la recaudación de información y actualización debe ser constante para evaluar los avances en los programas, para control de la enfermedad y minimizar o detener su diseminación.

Ante la inestabilidad, inseguridad y los ajustes extraordinarios generados a la pandemia de SARS CoV2 y las nuevas metas impuestas por la OMSIDA para el 2030, hace imperioso hasta prioritario recaudar información en una población tan vulnerable, subdiagnosticada y sub registrada como la población menor de 18 años con infección del VIH.

La cuantificación de CD4 en pacientes con infección por VIH nos permite conocer la etapa de la enfermedad por VIH en la que se encuentra el individuo, monitorizar la recuperación del sistema inmunológico, nos permite evaluar el éxito del TARV, y nos permite identificar el tipo de progresión que presenta una persona que vive con VIH, esta información se empleara por la institución para formular programas de salud pública que permitan, identificar oportunidades de acción y de ser necesario realizar ajustes terapéuticos que brinden una mejoría clínica en los pacientes, o retomar acciones y redoblar esfuerzos para combatir la pandemia de VIH.

La realización de este protocolo de estudio es viable al contar con los recursos económicos humanos y de fuentes de información sin generar gastos significativos al sistema de salud y beneficiara en primera instancia a la población de paciente que se encuentran en tratamiento en el centro UNEME CAPASITS PUEBLA al brindar información que permita realizar los ajustes terapéuticos necesarios para mejorar y personalizar su atención y por ende su estado de salud, y en segunda instancia este protocolo beneficia a todos los sectores de la población, al brindar información que permitirá continuar o modificar medidas que disminuyan la propagación de la infección de la inmunodeficiencia humana.

Esté protocolo tiene una utilidad metodológica ya que ´podrían realizarse futuras investigaciones, con metodologías compatibles, de manera que se posibilitaran análisis conjuntos, comparaciones entre periodos concretos, y evaluaciones de las intervenciones, que se estuvieran llevando a cabo.

En el aspecto disciplinario, el estudio pretende contribuir a los estudios que se realizan a nivel nacional, y en particular Puebla, sobre la respuesta inmunológica en los pacientes con infección de VIH y en terapia antirretroviral, para mejorar la salud y calidad de vida en la comunidad.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los sistemas de salud pública a nivel mundial se encuentran enfrentando circunstancias excepcionales, la epidemia de VIH que desde hace 40 años se ha diseminado y expandido, ha sido enfrentada a través de la implementación de programas de orden obligatorio, designados en incrementar la detección oportuna de la enfermedad, garantizar el

abastecimiento de terapia antirretroviral a las diferentes entidades internacionales, la elaboración de estudios constantes y recolección de datos epidemiológicos que garanticen la eficacia de dichos esquemas terapéuticos.

A este trabajo constante que ha necesitado la colaboración de todos los niveles de salud para su correcto funcionamiento, se ha sumado de manera inesperada, la necesidad de combatir una nueva pandemia de SARS COV2 surgida en 2019. Esta circunstancia excepcional ha modificado y sobrepasado las capacidades de los sistemas de salud, al consumir recursos públicos tanto monetarios como personal médico, y al obligar a la población a mantenerse en casa ha menoscabando los esfuerzos y logros alcanzados en el control de la pandemia VIH, afectando en las medidas preventivas, en los seguimientos para asegurar apegos terapéuticos y en los registros epidemiológicos, los cuales son una herramienta indispensable para el reconocimiento de la problemática actual y la toma de decisión en la implementación de medidas de salud pública.

En el 2020 reconocimiento esta problemática generada por la epidemia de SARSCOV2, OMSIDA decidió redoblar esfuerzo y asigno nuevas metas con miras al año 2030 en la cascada de atención:

- 95% de las personas infectadas debe conocer que viven con el virus VIH
- 95% deben tener tratamiento antirretroviral
- 95% deben presentar una carga viral indetectable.

Motivo por el cual es necesario, la actualización de la situación epidemiológica y clínica de la población pediátrica infectada por el virus de inmune deficiencia humana. Para reconocer la problemática actual y elaborar de ser necesario nuevas medidas o programas de salud para el control y la no propagación del Virus de inmunodeficiencia Humana, así como la mejora en la calidad de vida en este grupo poblacional motivo por el cual elaboramos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral a través del conteo de CD4 en pacientes pediátricos que viven con VIH UNEME CAPACITS PUEBLA entre los años de 2019 y 2021?

5. HIPÓTESIS.

Este protocolo no requiere hipótesis para su realización.

6. OBJETIVOS.

Objetivo general: Describir la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral a través del conteo de CD4 de los pacientes pediátricos que viven con VIH y se encuentran en seguimiento en el UNEME CAPACITS PUEBLA entre los años de 2019 y 2021.

Específicos:

1. Establecer las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos que viven con VIH y se encuentran en seguimiento en el UNEME CAPACITS PUEBLA entre los años de 2019 y 2021.
2. Describir la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral a través de la carga viral de los pacientes pediátricos que viven con VIH y se encuentran en seguimiento en el UNEME CAPACITS PUEBLA entre los años de 2019 y 2021.

7. METODOLOGÍA

Tipo y diseño general del estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Lugar de la realización del estudio: UNEME CAPASITS PUEBLA.

Definición del universo: Paciente menor de 18 años con infección de VIH y en tratamiento antirretroviral de 2019 al 2021.

Selección y tamaño de muestra: El muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes menores de 18 años con infección de VIH corroborada con estudios correspondientes
- Expedientes de paciente menores de 18 años con infección de VIH y se encuentran en tratamiento antirretroviral.
- Expedientes vigentes en el UNEME CAPASITS PUEBLA

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes con subregistro en el seguimiento, por cambio de unidad.

Criterios de eliminación:

- Expedientes extraviados de manera parcial o total durante la recolección de datos.

Tabla 4. Definición conceptual de las variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Nivel y escala de medición	Unidad de Medida
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se realiza el estudio, expresado en meses y años.	Años cumplidos del paciente al momento de la realización del estudio	Cuantitativa discreta	Años y meses
Sexo	Condición orgánica Hombre o mujer.	Sexo registrado en el expediente según los órganos sexuales reportados al nacimiento del paciente y registrados en Certificado de	Cualitativa, nominal,	1: Hombre 2: mujer

		nacimiento y Curp.		
Carga Viral	Cuantificación de copias virales en sangre del paciente	Número de copias de ARN del VIH por milímetro de sangre.	Cuantitativa discreta	Copias / ml
Conteo de CD4	Cuantificación de linfocitos CD4 en sangre del paciente	Cuantificación de células CD4 en ml de muestra sanguínea	Cuantitativa discreta	Linfocitos/ ml
Categoría inmunológica	Grado de Inmunosupresión según los niveles de CD4 listadas por la CDC según los rangos de edad. (Tabla 2).	Paciente con conteo de CD4 en categoría según rangos de edad y con manifestaciones clínicas en categoría N según la CDC	Cualitativo nominal, politómica	Categoría 1: sin inmunosupresión Categoría 2: inmunosupresión moderada Categoría 3: inmunosupresión severa.
Tratamiento antirretroviral	Terapia compuesta de una combinación de fármacos que suprime la replicación del VIH	combinación de tres o mas fármacos de alta potencia utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH.	Cualitativo nominal politómica	1.ABC+3TC+EFV 2.AZT+3TC+EFV 3.ABC+3TC+LPVr 4.AZT+3TC+LPVr 5.ABC+3TC+DRVr 6.FTC+TDF+LPVr 7.FTC+TDF+DRVr 8.ABC+3TC+DTG 9.AZT+3TC+RAL 10.FTC+TDF+DTG 11.BIC+TAF+FTC

Técnicas y procedimientos para la recolección de datos

Se realizará la recolección de datos de los expedientes de las pacientes menores de 18 años con VIH en tratamiento antirretroviral en UNEME CAPACITS PUEBLA. La recolección de datos se realizará, protegiendo los datos personales y la privacidad de los datos contenidos, y con previa autorización de los comités de bioética, y de las autoridades competentes.

Instrumento de Medición.

La valoración en este estudio se adaptará a los criterios laboratoriales establecidos para nuestro grupo poblacional en el centro de trabajo:

La respuesta inmunológica se evaluará a través de la cuantificación de CD4 a través de estudios sanguíneos realizados UNEME CAPACITS

Carga viral indetectable: se evaluará a través de la cuantificación de copias de virus en mm³ permaneciendo como menor a 40 copias en mm³ a través de estudios sanguíneos realizados periódicamente.

El resto de datos demográficos fueron obtenidos de los datos proporcionados en la historia clínica incluida en el expediente médico.

7.1 Plan de análisis estadístico

Los datos obtenidos a través de la revisión de expediente médicos serán recopilados solo aquellos incluidos dentro del periodo 2019-2021 con el consentimiento de autoridades correspondientes de las unidades hospitalarias, así como la autorización del comité de bioética del hospital General de Puebla y del Comité de investigación, los datos recabados serán exportados a los programas de Excel 2019, EpiInfo e IBM SPSS 25 para su interpretación y análisis. Los datos demográficos se analizarán por medio de estadística descriptiva con medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y se calculó porcentajes para las variables cualitativas. Para establecer la asociación entre respuesta inmunológica y variables independientes el tratamiento antirretroviral se empleará la prueba de correlación de Spearman para variables numéricas y/o la interpretación en tabla de contingencia mediante la prueba de Ji² en variables cualitativas cuando sea apropiado. Todas las pruebas serán realizadas con un nivel de confianza de 95%, y un valor de P<0.05.

7.2 Aspectos éticos del estudio.

El presente trabajo de investigación se realizará con estricto apego a la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos en su Título Quinto: Investigación para la Salud (Capítulo Único), tomando en cuenta los artículos 100 y 101 que a letra dicen:

Artículo 100: La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.
- II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo.
- III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación.
- IV. Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.
- V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.
- VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación.
- VII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

Artículo 101: Quien realice investigación en seres humanos en contravención a lo dispuesto en esta Ley y demás disposiciones aplicables, se hará acreedor de las sanciones correspondientes.

De la misma forma nos basamos en la declaración de Helsinki, apoyándonos en los principales puntos acerca de la investigación en seres humanos los cuales son los siguientes:

- En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros.
- Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad.
- En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento.
- Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión

8. RESULTADOS.

Después de examinar 61 expedientes, se inscribieron en el estudio 56 casos los cuales cumplieron los criterios de selección estos se encuentran compuestos por 26 mujeres siendo el 46.4 % de la población y 30 hombres equivalente al 53.6% del grupo de pacientes estudiados, no se encontró diferencia significativa en el género de los pacientes incluidos.

TABLA 5. TABLA DE FRECUENCIAS POR SEXO.

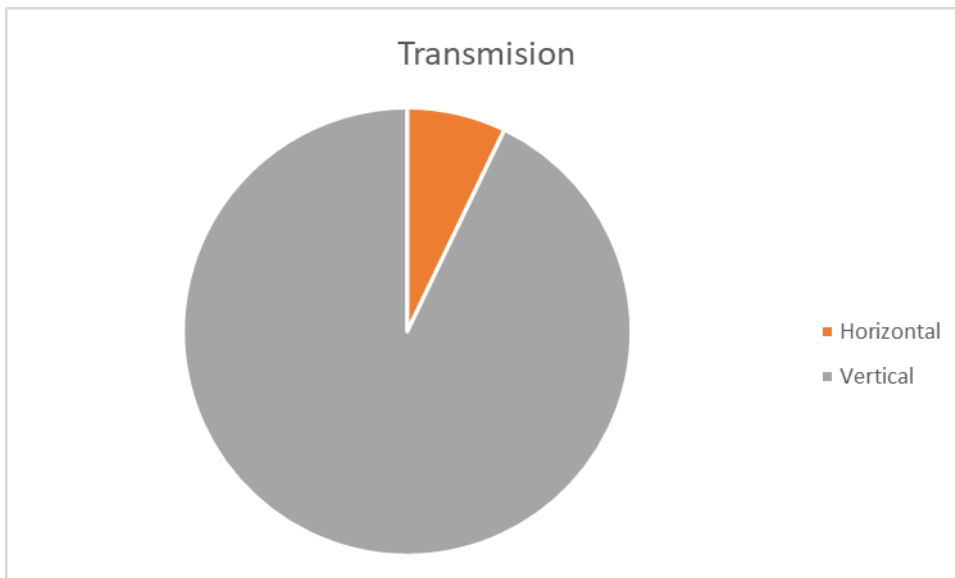
Sexo				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Mujer	26	46.4	46.4	46.4
Hombre	30	53.6	53.6	100.0
Total	56	100.0	100.0	

De los cuales la transmisión de la infección fue vertical en 52 pacientes es decir el 92.9% de la población y los 4 pacientes que adquirieron la infección por transmisión horizontal son mujeres.

TABLA 6. TABLA DE FRECUENCIAS POR VIA DE TRANSMISION

Transmisión		
	Frecuencia	Porcentaje
Horizontal	4	7.1
Vertical	52	92.9
Total	56	100.0

CUADRO 1. GRAFICO DE DISTRIBUCION SEGÚN LA VIA DE TRANSMISION



Con un rango de edad compuesto por la edad mínima de 2 años y una edad máxima de 17 años, con una edad promedio de 9.48 años, una edad mediana de 10 años y una desviación estándar de + 4.16 años. La edad más prevalente en nuestra población son las edades de 14 años y 15 años cada una de manera individual constituyen el 10.7%, mientras que la edad con menor prevalencia fue la edad de 17 años constituyendo el 1.8% de nuestra población de estudio.

TABLA 7. TABLA DE FRECUENCIAS PARA LA EDAD

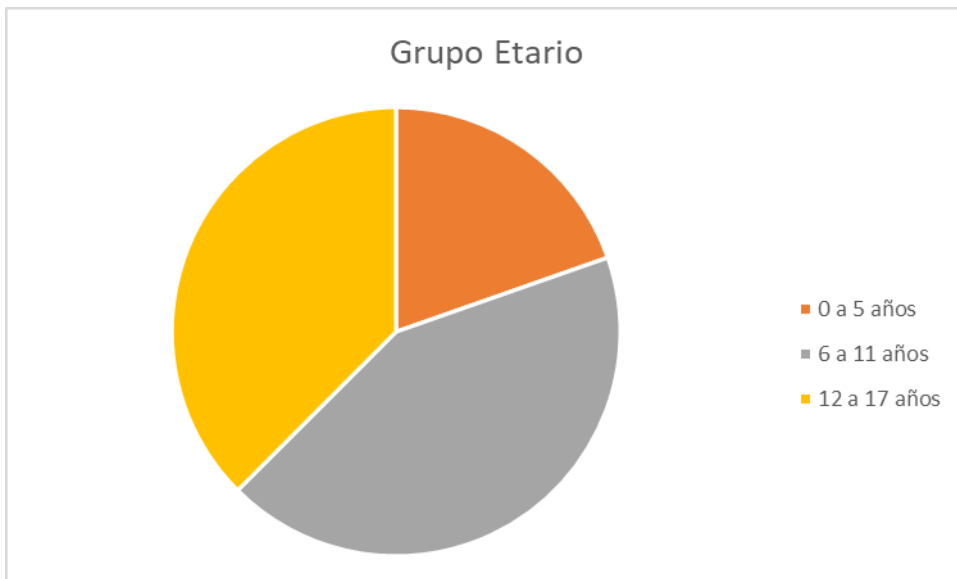
EDAD	Frecuencia	Porcentaje
2	3	5.4
3	2	3.6
4	4	7.1
5	3	5.4
6	4	7.1
7	3	5.4
8	3	5.4
9	5	8.9
10	5	8.9
11	3	5.4
12	4	7.1
13	4	7.1
14	6	10.7
15	6	10.7
17	1	1.8
Total	56	100.0

Acomodando los pacientes en el estudio en grupos etarios, esta división de grupo etario se realizó basándose en los intervalos utilizados para la interpretación de la cantidad de CD4 utilizada por la guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. CENSIDA/secretaría de salud 2021. Presentan la siguiente distribución: 0 - 5 años conformado por 11 integrantes representando el 16.9% de la población en estudio, el grupo etario 6 – 11 años compuesto por 24 integrantes conformando el 42.9% de los pacientes en estudio y siendo el grupo etario más prevalente. El último grupo etario 12 – 17 años de edad compuesto por 21 integrantes ocupando el 37.5% de la población

	Frecuencia	Porcentaje
0 a 5 años	11	19.6
6 a 11 años	24	42.9
12 a 17 años	21	37.5

Total	56	100.0
-------	----	-------

CUADRO 2. GRAFICO DE DISTRIBUCION POR GRUPO ETARIO



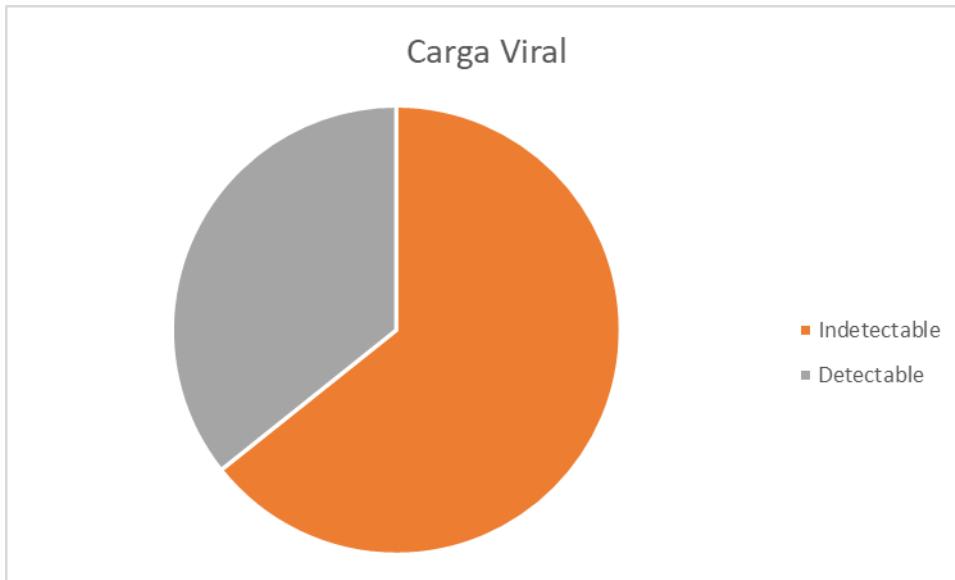
La carga viral cuantificada recabados a nuestros pacientes en estudio presentó una media de 8209.21 células/mm³, con una mediana de 39 células/mm³ y una moda de 39 células/mm³, siendo la cuantificación de 39 células/mm³, la más prevalente con una frecuencia de 32 pacientes.

La carga viral cuantificada en los pacientes, alcanzo valores detectables en 20 casos registrados constituyendo el 35.7% de los pacientes. Por lo tanto 36 de los pacientes, es decir el 64.3% de los casos, se cuantificaron cargas virales en rangos de indetectable.

TABLA 9. Frecuencia de Carga Viral

	Frecuencia	Porcentaje
Indetectable	36	64.3
Detectable	20	35.7
Total	56	100.0

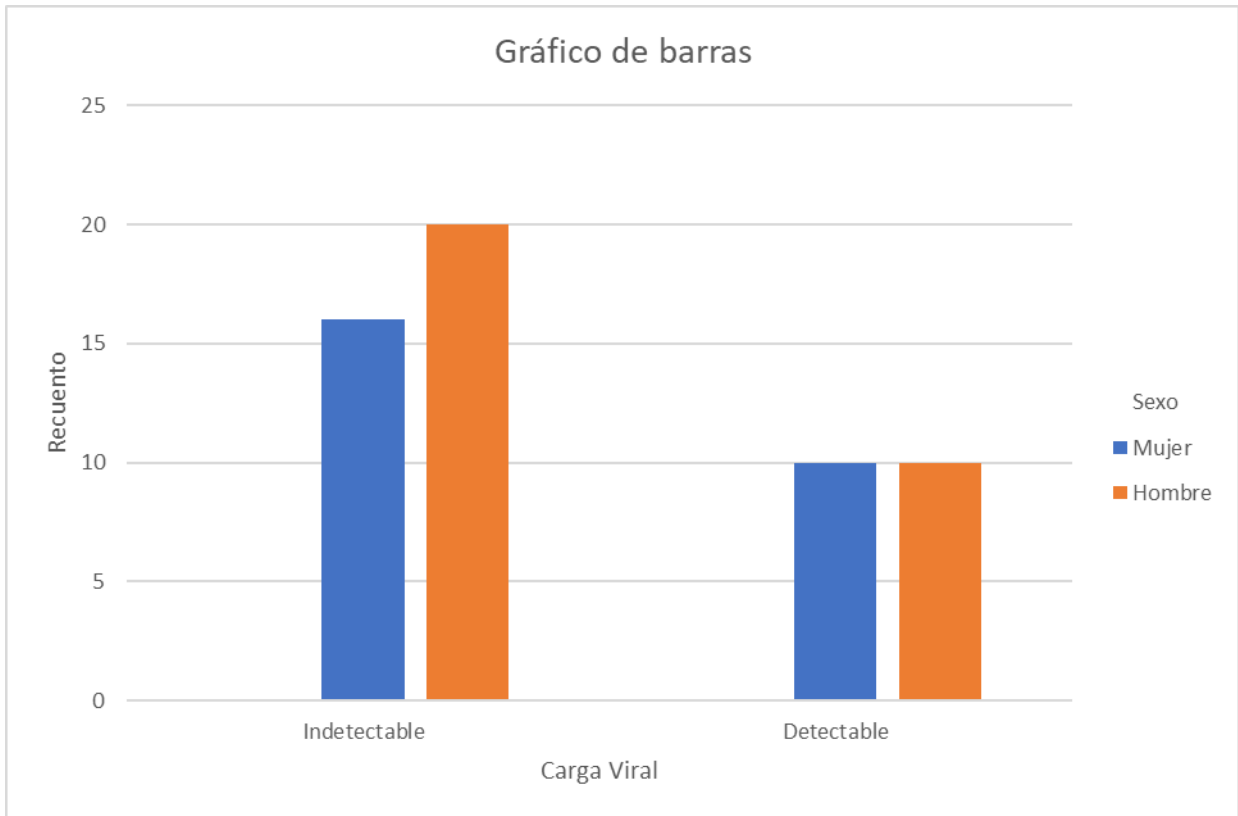
Cuadro 3. Gráfico de distribución de pacientes con carga viral en rangos detectable



Al comparar los niveles de carga viral con respecto al sexo, la mayor prevalencia de casos con carga viral indetectable estuvo presente en el sexo hombre con una frecuencia de 20 casos, mientras que en el sexo mujer se registraron 16 casos. Los valores de carga viral reportados como detectables según el sexo presentaron la misma prevalencia 10 casos por cada grupo.

Tabla 10 tabla de Frecuencias según Carga Viral Y Sexo				
		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Carga Viral	Indetectable	16	20	36
	Detectable	10	10	20
Total		26	30	56

CUADRO 4. GRAFICO DE BARRAS FRECUENCIA DE CARGA VIRAL SEGUN EL SEXO.

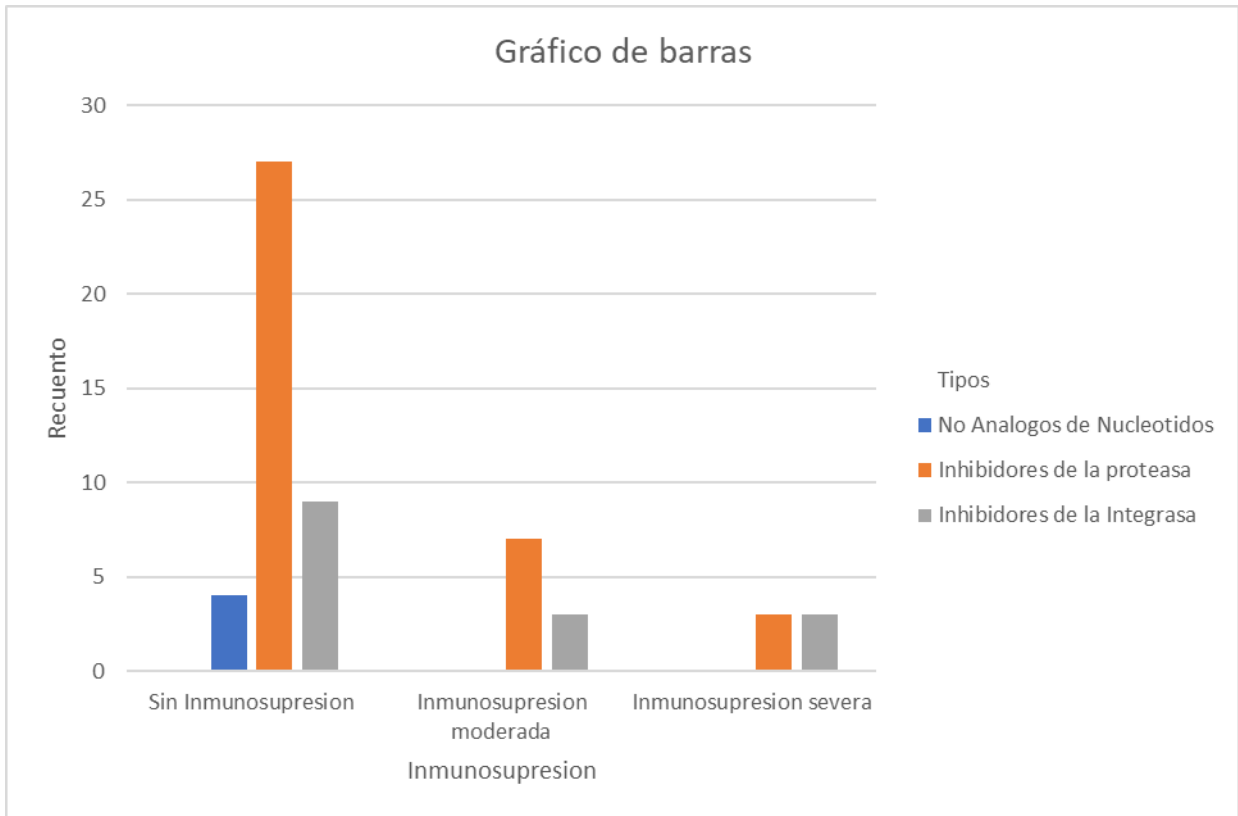


Agrupando los niveles de carga viral con respecto a los niveles de CD4 y sus rangos de inmunosupresión se reportaron 30 pacientes sin inmunosupresión y carga viral indetectable, a la vez que 6 casos registraron carga viral indetectable con inmunosupresión moderada, mientras que los 20 pacientes con carga viral detectable se encontraron en pacientes con inmunosupresión severa.

Tabla 11. Tabla de frecuencias de carga viral según inmunosupresión

		Inmunosupresión			Total
		Sin Inmunosupresión	moderada	severa	
Carga Viral	Indetectable	30	6	0	36
	Detectable	10	4	6	20
Total		40	10	6	56

CUADRO 5. GRAFICO DE BARRAS DE FRECUENCIAS CARGA VIRAL SEGÚN LOS NIVELES DE INMUNOSUPRESION.



De los pacientes 56 pacientes incluidos en el estudio se reportan 11 esquemas terapéuticos distintos, con la siguiente distribución 4 de los pacientes se encuentran en tratamiento con los inhibidoras de no análogos a nucleótidos, 37 pacientes se encuentran en tratamiento con inhibidores de la proteasa, y 15 de los pacientes se encuentran en tratamiento con inhibidores de la integrasa.

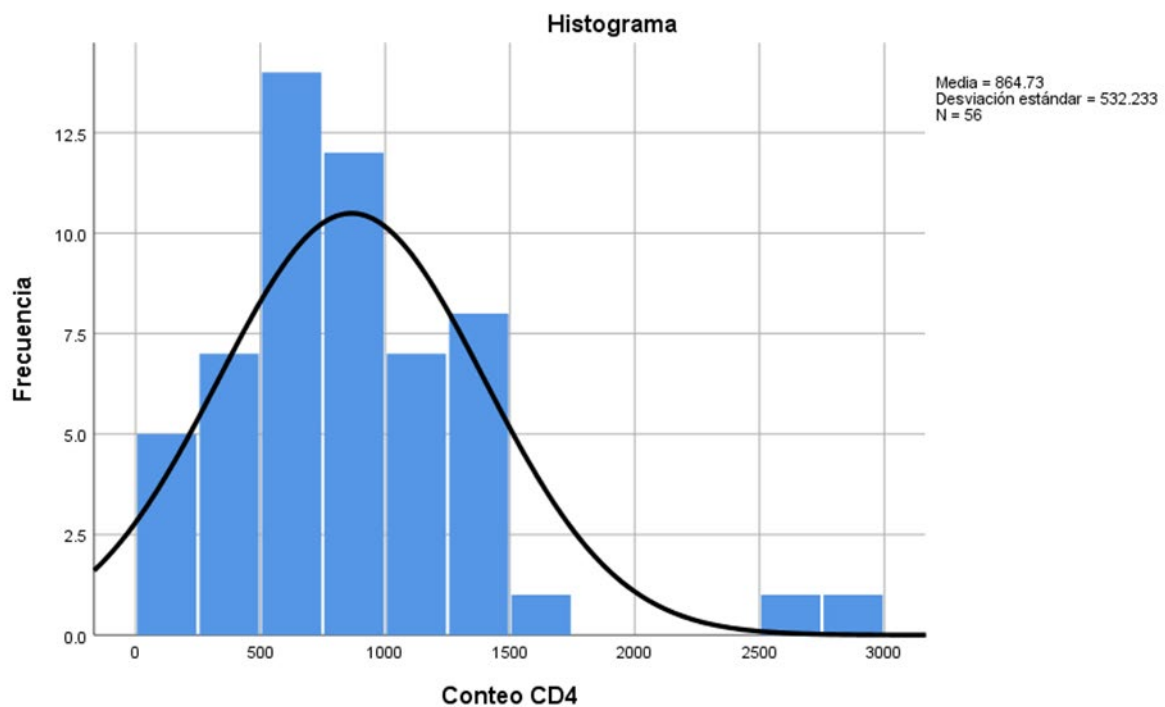
TABLA 12. TABLA DE FRECUENCIAS NIVEL DE INMUNOSUPRESION Y TIPO DE TRATAMIENTNO ANTIRETROVIRAL

		Inmunosupresión			Total
		Sin Inmunosupresión	Moderada	Severa	
	No Análogos de Nucleótidos	4	0	0	4
	Inhibidores de la proteasa	27	7	3	37
	Inhibidores de la Integrasa	9	3	3	15

Total	40	10	6	56
-------	----	----	---	----

Considerando la cuantificación de linfocitos CD4 en la población estudiada presento como valor mínimo de 24 células/mm³ y valor máximo de 2821 células/mm³. La media registrada de los CD4 fue 864 células/mm³ con una mediana de 768.5 células/mm³, con un valor de dispersión desviación estándar + 532 células/mm³.

CUADRO 6. GRAFICO DE MEDIDAS DE CENTRALIZACION DE LA CUANTIFICACION DE CD4.

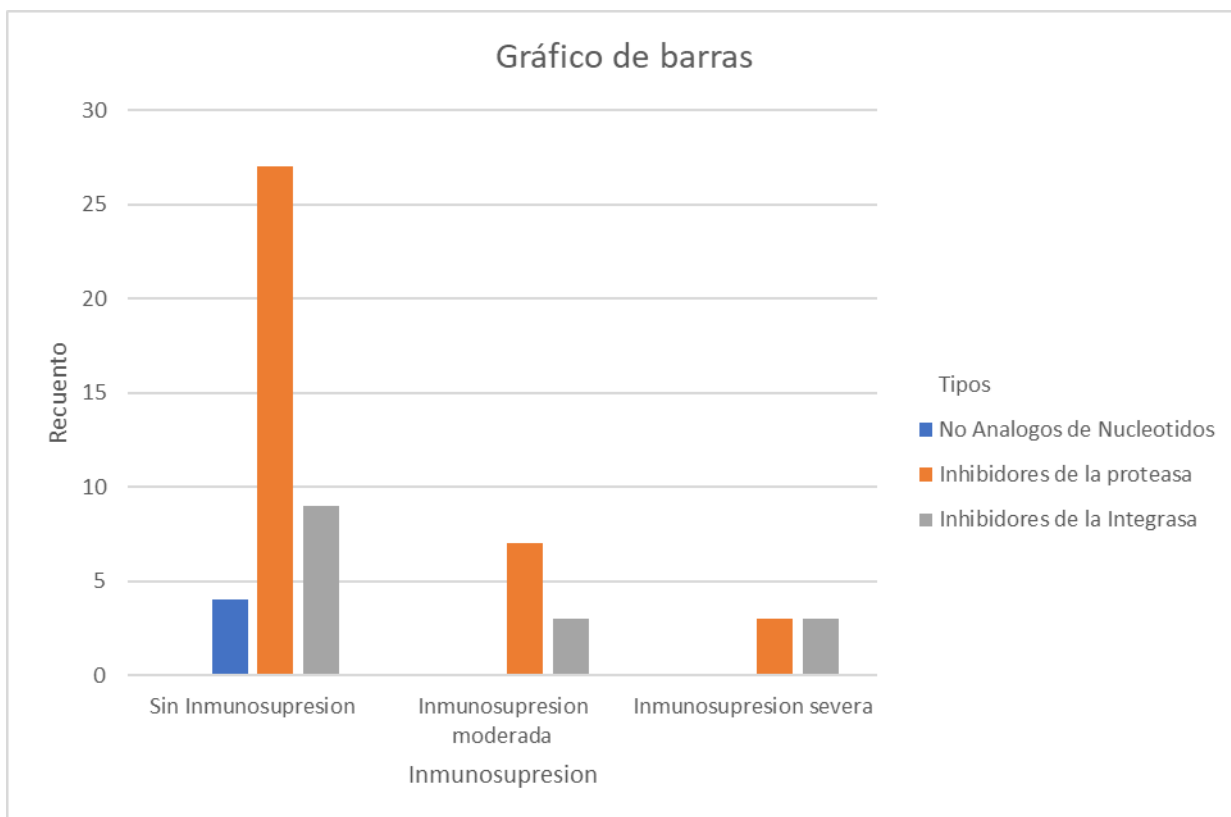


Entre los pacientes incluidos en este protocolo 37 pacientes que se encontraban en tratamiento con inhibidores de la proteasa siendo el Lopinavir reforzado con ritonovar el fármaco más empleado presentaron los siguientes valores una media de 974.7 células/mm³, una mediana de 851 células/mm³, con una desviación estándar de +558 células/mm³, con un valor mínimo de 101 células/mm³ y un valor máximo de 2821 células/mm³.

Tabla 13. TABLA DE FRECUENCIAS DE ESQUEMAS TERAPEUTICOS DISTRIBUIDOS POR TIPO DE FARMACOS					
		Tipos			Total
		No Analogos de Nucleotidos	Inhibidores de la proteasa	Inhibidores de la Integrasa	
Tratamiento	ABC+3TC+LPV r	0	23	0	23
	AZT+3TC+EFV	2	0	0	2
	FTC+TDF+DR Vr	0	3	0	3
	ABC+3TC+DT G	0	0	6	6
	AZT+3TC+LPV r	0	1	0	1
	BIC+TAF+FTC	0	0	6	6
	ABC+3TC+DR Vr	0	8	0	8
	FTC+TDF+DT G	0	0	2	2
	FTC+TDF+LPV r	0	2	0	2
	ABC+3TC+EF V	2	0	0	2
	AZT+3TC+RAL	0	0	1	1
Total		4	37	15	56

Describiendo los niveles de CD4 según su categoría inmunológica con respecto a los esquemas terapéuticos antirretroviral se obtuvieron los siguientes resultados, de los 10 pacientes con inmunosupresión moderada, 3 pacientes se encuentran bajo régimen terapéutico de inhibidores de la integrasa, y 7 pacientes se encuentran en régimen terapéutico con inhibidores de la proteasa. Mientras que 6 pacientes que presentaban inmunosupresión severa 3 se encontraban en tratamiento con inhibidores de la proteasa y 3 se encontraban en tratamiento de inhibidores de las integrasas.

CUADRO 7. GRAFICA DE BARRAS INMUNOSUPRESION Y TIPO DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL



Los pacientes sin inmunosupresión fueron 40 casos es decir el 70% de nuestra población, de los cuales 27 casos se encuentran en tratamiento con inhibidores de la proteasa, 9 paciente se encontraban en tratamiento con inhibidores del integrasa y 4 casos se encuentra en tratamiento a base de los nucleótidos.

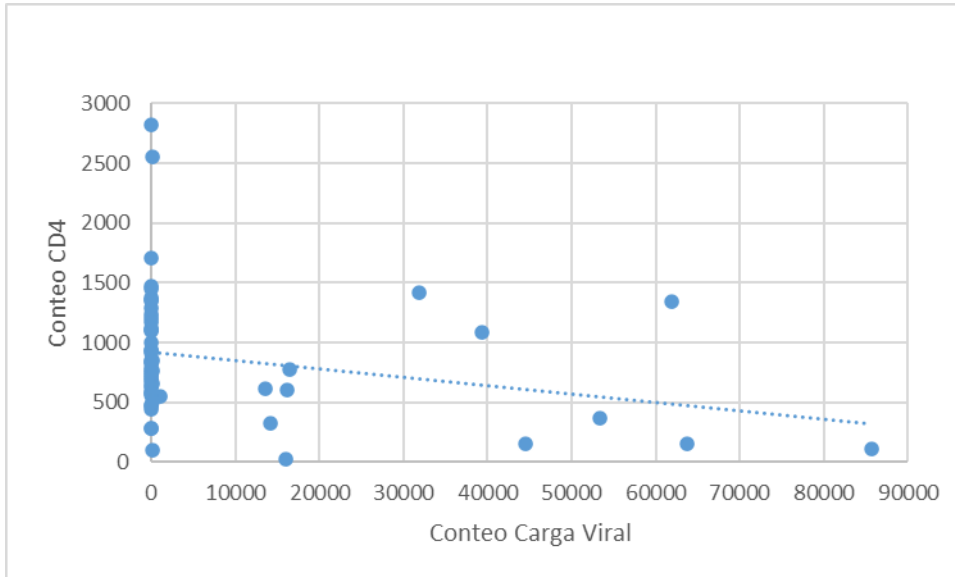
9. CONCLUSIÓN

La evaluación en el laboratorio del recuento de células CD4 se erige como un marcador esencial para evaluar la eficacia del tratamiento antirretroviral, desempeñando un papel crucial en la atención médica proporcionada a los pacientes afectados por el VIH. Este parámetro se utiliza tanto para clasificar la progresión de la infección como para orientar las decisiones clínicas, por ejemplo, iniciar la profilaxis contra infecciones oportunistas según lo aconsejado por la guía de manejo antirretroviral en pacientes con VIH

Este informe posibilita una aproximación a la respuesta inmunológica en niños mexicanos de Puebla infectados con VIH y que han recibido Tratamiento Antirretroviral Altamente

Activo (TARAA). Se observa que la disminución en la cuantificación de las células CD4 está inversamente relacionada con la cuantificación de la carga viral.

CUADRO 8. GRAFICOS DE DISPERSION DE CUANTIFICACION DE CARGA VIRAL.



Considerando la cuantificación de linfocitos CD4 en la población estudiada La media registrada de los CD4 fue 864 células/mm³, estos resultados son muy similares a los reportados por estudio realizado por Sara Guillem y colaboradores en 2019 donde analizaron los factores pronósticos para una proporción más baja de la relación CD4/CD8. En donde estudiaron una población con carga viral indetectable por 5 años la media de CD4 fue de 878 células/mm³.

El régimen terapéutico antirretroviral más utilizado consiste en inhibidores de la proteasa, siendo esta la elección para el 66% de los pacientes. Dentro de este grupo, 24 pacientes estaban siendo tratados con lopinavir reforzado con ritonavir, destacándose como el esquema más prevalente en nuestra población. Esta preferencia se alinea con las recomendaciones proporcionadas en el estudio llevado a cabo por Martina Peñazzato, una revisión sistemática que buscaba determinar los antirretrovirales más adecuados para el tratamiento de lactantes y niños, basándose en criterios de eficacia y seguridad. En dicho estudio, se respalda el uso de ZDV o ABC junto con 3TC y LPVr como el régimen preferido.

El 89.3% de nuestra población demostró una respuesta positiva al tratamiento inmunológico, sugerida por los niveles de CD4 después de recibir tratamiento antirretroviral.

Este resultado es comparativo con el 72% de éxito inmunológico reportado en un estudio llevado a cabo por Phillip M Musoke en población pediátrica en Uganda, considerando una respuesta inmunológico positiva al mantener niveles de cd4 por arriba de inmunosupresión severa.

Nuestra tasa de respuesta inmunológica positiva supera claramente el 60.8% observado en el estudio de Luis Romano-Mazzotti, el cual reportó una respuesta inmunológica en 56 pacientes menores de 18 años en la Ciudad de México en 2009. Cabe destacar que dicho estudio utilizó una definición diferente para evaluar la respuesta inmunológica."

En el estudio llevado a cabo por Theodore D. Ruel, en el cual se informaban los resultados virológicos e inmunológicos en pacientes con infección por VIH y se comparaban los resultados entre esquemas terapéuticos con inhibidores no análogos de nucleótidos y los que empleaban inhibidores de la proteasa, no se observaron diferencias significativas. Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde al realizar una prueba de chi cuadrada de Pearson entre las variables cualitativas de esquema terapéutico y grado de inmunosupresión, se obtuvo un valor de chi cuadrada de 3.39. En consecuencia, podemos sospechar que no existe una correlación estadísticamente significativa en nuestro estudio.

En nuestra investigación, el 64% de la población, representado por 36 pacientes, mostró una carga viral indetectable. Este dato contrasta con el estudio llevado a cabo por Philipp M. Musoke, que, en una cohorte prospectiva de 124 pacientes en Kampala, Uganda, con una edad promedio de 5 años y un seguimiento de 2 años de tratamiento, reveló que el 86% de los pacientes alcanzaron una carga viral indetectable. Este resultado fue significativamente más satisfactorio para la población estudiada, aunque tampoco cumplió con los valores recomendados por la OMS, que establece un objetivo del 90% de los pacientes en tratamiento con carga viral indetectable.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, al igual que en investigaciones anteriores con características similares, el número de pacientes incluidos no es substancial, lo que impacta la capacidad estadística para identificar asociaciones significativas. Por lo tanto, se aconseja interpretar con cautela los resultados presentados

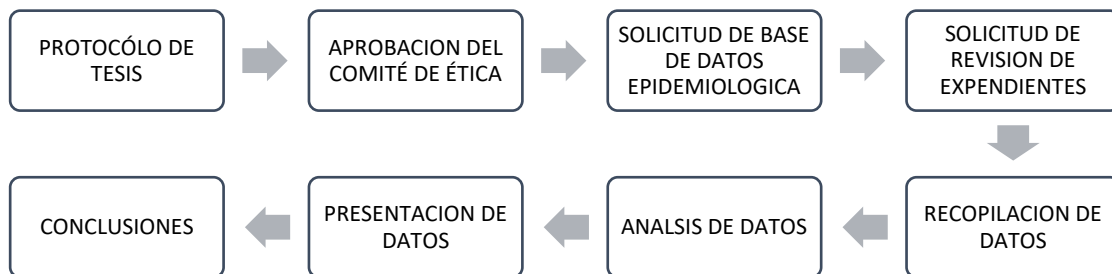
en este trabajo de investigación, y que sirvan como un marco de referencia para estudios subsecuentes.

Consideramos que nuestro estudio subraya la importancia de llevar a cabo investigaciones prospectivas para evaluar las implicaciones clínicas y pronósticas de la respuesta al TARV en niños. Esto permitiría determinar si hay una correlación entre determinado esquema terapéutico con remisión de la carga viral y restauración inmunológica adecuada, así como identificar factores de riesgo que puedan influir en la respuesta inmunológica de aquellos en tratamiento.

VIII. - ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

A.- PROGRAMA DE TRABAJO.

1.- Diagrama de Flujo



2.- Cronograma de Trabajo (Cuadro de Gantt)

Actividades/Meses	NOVIEMBR	DICIEMBR	DICIEMBR	DICIEMBR	ENER
	E	E	E	E	O
Revisión de Protocolo de Ingreso a Comité					
Aplicación instrumento de Creación de base de datos					
Introducir valores base de datos					
Descripción resultados					
Análisis de información					
Conclusiones					
Elaboración de informe final					
Opinión de los Revisores					
Presentación del Reporte de					

B.- RECURSOS

1.- Humanos

- Médico Residente de Pediatría:
 - Carlos Alberto Cano Sosa
- Asesor Metodológico
 - Dra. María Del Roció Hernández Morales
- Asesores Expertos:
 - Dra. Ana María Espinosa Taxis

2.- Materiales

- Computadora Personal
- Microsoft Office Word, Excel y Power Point
- Expedientes clínicos

3.- Financieros

- No disponibles

VIII.- ANEXOS

A.- INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

BASE DE DATOS

B.- INSTRUCTIVOS

NO NECESARIO

C.- HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NO NECESARIO

D.- CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS Y/O CO-INVESTIGADORES/AS

Puebla, Puebla, a 05 de Diciembre de 2022

Yo Carlos Alberto Cano Sosa investigador del Servicio de Pediatría del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vazquez N.”, hago constar, en relación al protocolo Titulado: “Respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral a través del conteo de CD4 en pacientes pediátricos que viven con VIH” que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

CARLOS ALBERTO CANO SOSA

E.- CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES COMO REVISOR DE EXPEDIENTES

Yo, Carlos Alberto Cano Sosa, en mi carácter de revisor de expedientes entiendo y asumo que, de acuerdo al **Art.16**, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: “Respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral a través del conteo de CD4 en pacientes pediátricos que viven con VIH” y cuyo investigador responsable como investigador soy yo Jorge Andrés Naranjo Vallejo. Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del **Art. 14** ¹ de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Carlos Alberto Cano Sosa

05/Dic/2022

¹ “El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica”

F.- IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

1.- TÍTULO

“Respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral a través del conteo de CD4 en pacientes pediátricos que viven con VIH”

2.- NOMBRE DEL TESISISTA

CARLOS ALBERTO CANO SOSA

3.- ADSCRIPCIÓN DEL TESISISTA

a.- Unidad: Médica

b.- Departamento: Investigación

c.- Servicio: Pediatría

4.- SEDE DE LA INVESTIGACIÓN

a.- Institución: Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez N.”

b.- Unidad: Médica

c.- Depto. / Servicio: Pediatría

8. REFERENCIA.

1. Delgado, R. (2011). Características Viroológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29(1), 58-65.
2. Kúmate J. Gutiérrez, F., Solorzano, F., Miranda, M. G., & Muñoz, O. (2016). *Infectología Clínica*. México: Méndez Editoriales.
3. Gobierno de México. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. (Marzo de 2020). *Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*. Ciudad de México.
4. Cordero, R. B. (2017). Patogénesis del VIH/SIDA. *Rev E Med UCR*, 5(1), 28-46.
5. Kliegman, R. M., St. Geme III, J. W., Blum, N. J., Shah, S. S., Tasker, R. C., & Wilson, K. M. (2016). *Nelson. Tratado de pediatría* (21.^a ed.). Elsevier España, S.L.U.
6. Wu, E. (2018). Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en Niños y Adolescentes, 30 Años en Chile. *Revista chilena de pediatría*, 89(5). Recuperado de <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062018005000702>
7. Navarro, M. (2018). Infección VIH en Pediatría. [Internet]. [Consultado el 22 de diciembre de 2022]. *Pediatría Integral*, XXII(7), 333-341. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/xxii07/04/n7-333-341_MarisaNavarro.pdf.
8. Rivera Medina, M. (2002). Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en pediatría. *Pediatric human immunodeficiency virus infection. Rev Med Hond*, 70, 127-131.
9. Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2009). Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños (OPS/FCH/HI/04-09.E). Washington, D.C.: OPS.
10. Modificado de: CDC. (1994). 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 43(No. RR-12), 1-10.
11. Instituto Mexicano del Seguro Social. (2011). *Tratamiento Antirretroviral del Paciente Pediátrico con Infección por el VIH*. México: Guía elaborada en 2010 y actualizada en abril 2011.

12. Bernal, Q. F. F. (2016). Farmacología de los antirretrovirales. *Rev. Med. Clin. Condes*, 27(5), 682-697.
13. Couceiro, J., Pontevedra, L., Esteva, C., González-Tomé, M., et al. (2019). Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización mayo 2019) [Documento en línea]. Sociedad Española de Infectología Pediátrica, 2-9. Disponible en: <https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2019/07/GuiasTARpie24may2019-1.pdf>
14. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. (actualizado abril 2023). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv>
15. Waalewijn, H., Turkova, A., Rakhmanina, N., Cressey, T. R., Penazzato, M., Colbers, A., & Burger, D. M., on behalf of the Pediatric Antiretroviral Working Group (PAWG). (2019). Optimizing Pediatric Dosing Recommendations and Treatment Management of Antiretroviral Drugs Using Therapeutic Drug Monitoring Data in Children Living With HIV. *Therapeutic Drug Monitoring*, 41(4).
16. Nyakato, P., Davies, M. A., Technau, K. G., Fatti, G., Rabie, H., Tanser, F., et al. (2020). Virologic response to efavirenz-based first-line antiretroviral therapy in children with previous exposure to antiretrovirals to prevent mother-to-child transmission. *PLoS ONE*, 15(5), e0233693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233693>
17. Shah, I. (2005). Adverse Effects of Antiretroviral Therapy in HIV-1 Infected Children. *Journal of Tropical Pediatrics*, Vol. 52, No. 4. 244- 248.
18. Galli, L; Crichton, S; Buzzoni, C; Goetghebuer, T; Jourdain, G; Judd, A; Klein, N; José Mellado, M; José Mellado, M; Noguera-Julian, A; Kahlert, C; Spoulou, V; Scherpbier, H; Marques, L; Collins, IJ; Gibb, DM; González Tome, MI; González Tome, MI; Warszawski, J; Dollfus, C; Königs, C; Prata, F; Chiappini, E; Naver, L; Giaquinto, C; Thorne, C; Marczynska, M; Okhonskaia, L; Borkird, T; Attavinijtrakarn, P; Malyuta, R; Volokha, A; Ene, L; Goodall, R (2019). CD4 recovery following antiretroviral treatment interruptions in children and adolescents with HIV infection in Europe and Thailand. *HIV Medicine*, (), hiv.12745–. doi:10.1111/hiv.12745.

19. Catherine G Sutcliffe; Janneke H van Dijk; Carolyn Bolton; Deborah Persaud; William J Moss (2008). Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-infected children in sub-Saharan Africa. , 8(8), 0–489. doi:10.1016/s1473-3099(08)70180-4.
20. Omoni, A. O., et al. (2013). Immunologic Outcomes of Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Nigerian Children and Its Association With Early Infant Feeding and Nutritional Status at Treatment Initiation. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 32(7), July.
21. Musoke, P. M., Mudiope, P., Barlow-Mosha, L. N., Ajuna, P., Bagenda, D., Mubiru, M. M., Tylleskar, T., & Fowler, M. G. (2010). Growth, immune and viral responses in HIV infected African children receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics*, 10(56).
22. Dahourou, D. L., & Leroy, V. (2017). Challenges and perspectives of compliance with pediatric antiretroviral therapy in Sub-Saharan Africa. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 47(7-8), 501-508. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2017.07.006>
23. Penazzato, M., Dominguez, K., Cotton, M., Barlow-Mosha, L., & Ford, N. (2015). Choice of Antiretroviral Drugs for Postexposure Prophylaxis for Children: A Systematic Review. *Antiretroviral Drugs for HIV PEP for Children*, 60(Suppl 3).
24. Romano-Mazzotti, L., Sifuentes-Vela, C., Villalobos-Acosta, P., Santos-Preciado, J. I., & Pavía-Ruz, N. (2009). Respuesta discordante a terapia antirretroviral altamente activa en pacientes pediátricos mexicanos infectados con VIH/SIDA. *Medigraphic*, 66, julio-agosto, 335-34.
25. Brazier, E., Tymejczyk, O., Zaniewski, E., Egger, M., Wools-Kaloustian, K., Yiannoutsos, C. T., Jaquet, A., Althoff, K. N., Lee, J. S., Caro-Vega, Y., Luz, P. M., Tanuma, J., Niyongabo, T., & Nash, D. (2021). Effects of National Adoption of Treat-All Guidelines on Pre-Antiretroviral Therapy (ART) CD4 Testing and Viral Load Monitoring After ART initiation: A Regression Discontinuity Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. Advance online publication. doi:10.1093/cid/ciab222
26. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA (CENSIDA). (2022). Guía de manejo antiretroviral de las personas con VIH.
27. Violari, A., Cotton, M. F., et al. (2008). Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. *New England Journal of Medicine*, 359(21).
28. Walmsley, S. L., Antela, A., Clumeck, N., et al. (2013). Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*, 369(19).

29. Ruel, T. D., Kakuru, A., Ikilezi, G., et al. (2014). Virologic and Immunologic Outcomes of HIV-Infected Ugandan Children Randomized to Lopinavir/Ritonavir or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 65(5), April 15.
30. Cruciani, M., & Malena, M. (2015). Combination dolutegravir–abacavir–lamivudine in the management of HIV/AIDS: clinical utility and patient considerations. *Patient Preference and Adherence*, 9, 299–310.