



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA RESISTENCIA
GENOTÍPICA DEL VIH A ANTIRRETROVIRALES EN
NIÑOS Y ADOLESCENTES INFECTADOS CON VIH/SIDA**

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD
EN
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA
DRA. MARÍA DEL ROSARIO ROBLEDO LEIJA**

**TUTOR
DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ**

**TUTOR METODOLÓGICO
DR. ALEJANDRO G. GONZÁLEZ GARAY**



MEXICO, D.F

I N P


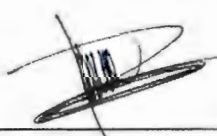
**CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN**

2011



**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA RESISTENCIA GENOTÍPICA DEL
VIH A ANTIRRETROVIRALES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
INFECTADOS CON VIH/SIDA.**



**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**




**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



**DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
TUTOR DE TESIS**



**DR. ALEJANDRO G. GONZÁLEZ GARAY
TUTOR METODOLÓGICO**



ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
RESUMEN.	1
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACIÓN	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	8
OBJETIVOS	8
DISEÑO.	8
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	10
METODOLOGÍA.	12
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN.	20
CONCLUSIONES.	22
ASPECTOS ÉTICOS.	23
CRONOGRAMA.	23
REFERENCIAS.	24
ANEXO 1.	27
ANEXO 2.	28
ANEXO 3.	30
ANEXO 4.	34

RESUMEN

Estudio descriptivo de la resistencia genotípica del VIH a antirretrovirales en niños y adolescentes infectados con VIH/SIDA.

Robledo Leija R¹; Xochihua Diaz L²; González Garay A³

Residente de Infectología Pediátrica¹, Departamento de Infectología², Departamento de Metodología de la Investigación³, Instituto Nacional de Pediatría, SSA, México.

Antecedentes: La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha diseminado a prácticamente todo el mundo. En México la epidemia del VIH se ha convertido en un problema de salud pública complejo; hasta el 15 de noviembre del 2007, se han reportado un total de 115,651 casos acumulados de personas con sida, de los cuales 2,786 (2.4%) son menores de 15 años de edad. Los beneficios obtenidos con tratamiento antirretroviral (ARV) pueden verse comprometidos con el desarrollo de resistencias. La aparición de resistencia es consecuencia de la falta de supresión completa de la replicación viral al tratamiento ARV, se relacionan con progresión de la enfermedad y es causa de falla en >75% de los casos. De acuerdo a datos obtenidos en adultos, cerca del 80% de los pacientes tienen cepas de virus resistentes a cuando menos un fármaco. Los datos en niños son limitados.

Justificación: Las cepas virales resistentes a ARV representan un reto para el clínico en cuanto a la elección de esquemas de rescate para los pacientes. La evaluación de resistencia genotípica está emergiendo como el estándar en la atención del paciente infectado con VIH con falla terapéutica y cada vez con más frecuencia se emplean en pacientes vírgenes a tratamiento. Bajo este escenario es necesario determinar la frecuencia de resistencia del VIH a ARV para optimizar los esquemas de tratamiento y detener la progresión de la enfermedad.

Objetivo general: Describir la frecuencia de resistencia genotípica a antirretrovirales y mutaciones del VIH-1 en niños y adolescentes infectados con VIH-1 en seguimiento por la Clínica de VIH/SIDA del INP durante el periodo Abril 2010-Febrero 2011.

Metodología Se incluirán los pacientes <18 años con diagnóstico de VIH/SIDA en seguimiento en la Clínica VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión; Se aplicara un cuestionario de apego a tratamiento, historia clínica y obtención de datos que cubran las variables del estudio, posteriormente se realizara la evaluación del estado de salud actual mediante la exploración física de los pacientes para después realizar la toma de 10 ml de sangre periférica por venopunción de vena basilica siguiendo técnicas de asepsia y antisepsia. Se depositara el contenido en tubos conteniendo EDTA, los cuales se enviaron para su análisis a las instituciones participantes para la realización de genotipificación para VIH-1.

Tamaño de la muestra: El tamaño de la muestra fue calculado en base a los resultados expuestos en el artículo de Rana y Delaugerre observando lo siguiente:

Rana (21), reporta la frecuencia de presentación de resistencia a los antirretrovirales en pacientes menores de 18 años en 20.4%, utilizando la fórmula para una proporción y calculando con una alfa del 95% con una precisión del 3 y del 5% se obtiene el siguiente tamaño de muestra:

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 0.204 \cdot 0.796}{0.03^2} \quad n = 683 \text{ pacientes} + 20\% \text{ (con una precisión del 3\%)} \\ n = 820 \text{ pacientes}$$

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 0.204 \cdot 0.796}{0.05^2} \quad n = 246 \text{ pacientes} + 20\% \text{ (con una precisión del 5\%)} \\ n = 295 \text{ pacientes}$$

En base a lo anterior y debido a que el departamento de Infectología hasta el momento ha analizado a 15 pacientes con estas características, y debido a que el objetivo de dicho estudio es describir la frecuencia de resistencia primaria, secundaria y genotipificación del VIH-1, se tomarán en cuenta solo estos pacientes y se describirán dichos aspectos.

Análisis estadístico: Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizara el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. (Edad, peso, talla, sexo, genotipificación, mecanismo de transmisión, historia de uso de ARV en el embarazo, tipo de resistencia)

Resultados: La frecuencia de resistencia genotípica a cualquier grupo de ARV, se presento en 8 (53%) pacientes; mientras que la ausencia de resistencia se presento en 7 (46%) pacientes (P = 0.05).

Se reporto resistencia secundaria (pacientes bajo tratamiento ARV) en la totalidad de los pacientes, sin evidencia de resistencia primaria (pacientes sin exposición previa a ARV).

De la resistencia a un tipo específico de ARV, 13% se asocio a Lamivudina (3TC) y Emtricitabina (FTC) ambos fármacos del grupo de ITRAN. Con porcentajes de resistencia del 7% entre fármacos de la familia de ITRAN e IP y 1 (6%) paciente con resistencia a los tres grupos de drogas.

Conclusión: Es necesario determinar la frecuencia de resistencia del VIH a los ARV y caracterizar el perfil de resistencia genotípica del VIH-1 en los niños mexicanos. Este precedente sería sin lugar a dudas una herramienta de gran valor para todos los niños que actualmente reciben tratamiento y los que están por iniciar el mismo al optimizar los esquemas de tratamiento para lograr detener la progresión de la enfermedad y brindar una mejor calidad de vida a los niños mexicanos portadores del VIH-1

ANTECEDENTES

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha diseminado a prácticamente todo el mundo, alcanzando una magnitud que la ha colocado como una de las enfermedades infecciosas de mayor impacto. De acuerdo a las estimaciones de la organización de las naciones unidas para la prevención del VIH/sida a finales del año 2007, el número de personas infectadas por VIH en todo el mundo era de 33.2 millones, de los cuales 2.5 millones son menores de 15 años y más del 90% se concentra en países con los mayores niveles de pobreza (1).

Al igual que en el resto del mundo, en México la epidemia del VIH se ha convertido en un problema de salud pública complejo, con repercusiones en otros niveles como el social, ético, económico y político. Hasta el 15 de noviembre del 2007, se han reportado un total de 115,651 casos acumulados de personas con sida, de los cuales 2,786 (2.4%) son menores de 15 años de edad, en quienes la transmisión perinatal es la principal vía de adquisición de la infección (2).

El VIH tiene una gran capacidad de adaptación a los cambios introducidos en su medio natural gracias a que la transcriptasa reversa carece de actividad de exonucleasa incrementándose la posibilidad de incorporar al genoma nucleótidos equivocados con el consecuente aumento en la tasa de mutaciones que generan cambios en las proteínas virales que son blanco de los ARV. Además, las proteínas funcionales y estructurales poseen una notable plasticidad funcional y el virus tiene una alta tasa de replicación que permite generar hasta 10^{10} viriones cada día. Estas características generan viriones capaces de sobrevivir en un ambiente hostil de presión farmacológica seleccionando cepas con mutaciones que le proporcionan resistencia no solo a los medicamentos actualmente usados sino también a las futuras moléculas, comprometiendo así el éxito de la terapia ARV (3,4).

En estudios de cohorte realizados en EUA (multicéntrico) y en Reino Unido/Irlanda, 70% y 63% de los niños respectivamente recibían tratamiento antiretroviral (TARV). En ambos estudios se demostró disminución importante de la mortalidad, lo cual, también se observó en países con recursos limitados en donde el tratamiento generalmente se inició en estadios avanzados de la enfermedad (5). Estos resultados apoyan el inicio temprano del TARV en pediatría, por lo que cada día un mayor número de niños requieren tratamiento y necesitan opciones terapéuticas apropiadas a la edad.

Los enormes beneficios obtenidos gracias al empleo de los fármacos ARV en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden verse comprometidos por el desarrollo de resistencias (6). La aparición de mutaciones de resistencia es una consecuencia casi inevitable cuando no se logra una supresión completa de la replicación viral mediante el tratamiento antiretroviral altamente activo (TARAA) (7).

La resistencia del VIH a los ARV se define como cualquier mutación que produce un cambio en la estructura viral asociado con un cambio en la concentración mínima inhibitoria MIC50, que permita la replicación viral en presencia de tratamiento (8-9).

Se sabe que el desarrollo de resistencia se relaciona con progresión de la enfermedad y es causa de falla en más del 75% de los casos, como consecuencia de múltiples fenómenos como la falta de adherencia al tratamiento, problemas de absorción y otros factores farmacocinéticos (10).

Debido a que la enzima transcriptasa reversa es deficiente, origina durante la copia del material genético, múltiples mutaciones (cambios puntuales de nucleótidos que provocan modificaciones de aminoácidos) entre las que se encuentran algunas relacionadas con resistencia (11). Estas mutaciones que se presentan incluso antes de usar un medicamento y en caso de resistencia transmitida, se

relaciona con la pobre respuesta a los fármacos y, en general, confiere resistencia contra varios medicamentos de un mismo grupo (resistencia cruzada).

Las mutaciones que confieren resistencia genotípica se clasifican en:

- Mutación primaria. Son el resultado de cambios en el genoma viral que codifican resistencia, en general de alto grado, y que normalmente son las primeras que se seleccionan.
- Mutación secundaria. Son aquellas que suelen seleccionarse tras las primarias si persiste una presión selectiva (tratamiento subóptimo), y en general aumentan el grado de resistencia (12).
- Mutación polimórfica es la que ocurre frecuentemente en virus no expuestos a ARV y no generan resistencia a medicamentos.

Desde el punto de vista epidemiológico, no confundir con resistencia genotípica, existe resistencia primaria y secundaria. La primaria es inherente a la transmisión de cepas resistentes de un individuo a otro, es decir es la resistencia en un paciente que aun no ha recibido tratamiento ARV. Mientras que la resistencia secundaria aparece en la población viral de un paciente como consecuencia de la presión selectiva ejercida por la exposición a fármacos ARV (13). La determinación de las mutaciones de resistencia ha logrado diseñar pruebas para conocer el estado de las variantes genéticas de personas infectadas, logrando un manejo terapéutico dirigido, con el fin de asegurar mayor éxito.

La determinación de resistencia genotípica del VIH es de gran valor diagnóstico en diferentes escenarios clínicos, incluyendo desde el monitoreo de resistencia a fármacos previo al inicio de terapia ARV hasta el momento de la falla terapéutica. La información sobre los patrones de resistencia y resistencia cruzada entre los diferentes ARV es de importancia trascendental para decisiones de cómo combinar los fármacos para alcanzar un efecto antiviral óptimo. Los estudios de resistencia a ARV son de especial interés en lactantes infectados por el VIH, ya que la presión que las drogas ejercen en la selección de mutantes virales puede generar la transmisión vertical de múltiples cepas resistentes (14).

De acuerdo a datos obtenidos en adultos en Francia y estados unidos, cerca del 80% de los pacientes tienen cepas de virus resistentes a cuando menos un fármaco ARV. Existen pocos estudios sobre emergencia de resistencia en niños, disponibles en cohortes de tamaño limitado. Aunque nunca en comparación, el fracaso del tratamiento virológico inicialmente parece ser más frecuente en niños que en adultos por las siguientes razones:

- 1) La adherencia a los fármacos ARV parece ser más difícil como resultado de presentaciones líquidas de mal sabor,
- 2) Diferencias farmacocinéticas pueden resultar en niveles sub-óptimos de fármacos ARV,
- 3) Mayor porcentaje de replicación viral ocurre en la infección perinatal y los fármacos ARV no puede suprimir completamente la CV durante los primeros años de vida,
- 4) La respuesta antiviral de lactantes es menos eficiente en el primer año de vida,
- 5) El riesgo de transmisión vertical de virus resistentes ocurre durante la profilaxis ARV para evitar la transmisión del VIH-1 de madre a niño.

El conocimiento del impacto de las mutaciones de resistencia sobre la respuesta subsecuente a la terapia ARV es de gran importancia en la optimización de los esquemas de tratamiento, especialmente en el grupo pediátrico. Los pocos estudios publicados sobre el tema de la mutagénesis del VIH en los niños no abordan la cuestión principal sobre la medida en que las mutaciones del VIH-1 impactan parámetros clínicos, virológicos e inmunológicos de la enfermedad por el VIH en los niños infectados

(15). Por lo tanto, es preciso el desarrollo de estudios que analicen la presencia de resistencia y su impacto clínico.

Estudios previos, han demostrado que la falla al tratamiento ARV y la progresión clínica en niños infectados por el VIH se asocia con una alta frecuencia de mutaciones primarias en el gen de la transcriptasa reversa (16). De la experiencia obtenida en adultos se sabe que los esquemas de rescate en pacientes con experiencia previa a ARV tienen mejor resultado virológico cuando se estructuran a partir de una prueba de genotipo que cuando se estructuran a partir de la historia de uso previo de ARV (17-19), sin embargo, el uso del genotipo no ha sido bien estudiado en la población pediátrica. Las diferencias más sobresalientes a reconocer en niños comparados con adultos incluyen un mayor pico de CV durante el primer año de vida y la presencia de complicaciones únicas de la enfermedad, no observadas en adultos, tales como falla en el crecimiento y retraso motor y cognitivo graves. Por otro lado, la terapia ARV en pediatría está relativamente limitada debido a la ausencia de presentaciones apropiadas a la edad y de eficacia y seguridad en la información farmacocinética (20), factores que repercuten de manera evidente en el apego.

Diversas publicaciones han demostrado la importancia de la viremia basal en pacientes que inician un tratamiento de rescate sugiriendo que en los que presentan cifras de CV elevadas es especialmente importante diseñar combinaciones de fármacos de potencia elevada y alta barrera genética. El número de mutaciones en el gen de la TR son variables predictoras de la evolución virológica en pacientes con mult fracasos, lo que apoya de forma indirecta la utilidad de los estudios de resistencia genotípica incluso en estos pacientes (21,22).

De los escasos reportes en la literatura mundial en relación a resistencia en el grupo pediátrico, se tiene la siguiente experiencia:

Delaugerre (21) y col. Reportó a partir del primer estudio transversal en estimar la prevalencia de resistencia a fármacos antirretrovirales realizado en el Hospital Necker de París, Francia durante el periodo 2001 – 2003, en una población de 119 pacientes pediátricos con edad media de 12 años, que la prevalencia de resistencia a ARV fue similar (80%) a la reportada en la literatura en pacientes adultos infectados con VIH – 1, a la vez de determinar que la resistencia no fue asociada con origen geográfico, sub tipo de VIH-1 y estadio del CDC y se asoció en forma independiente con carga viral baja, número de IP en el pasado y género.

Muller (23) reporta prevalencia de resistencia a ARV en un estudio retrospectivo de 21 niños infectados por VIH con falla a tratamiento con edad entre los 16 meses y 16 años, realizado en Londres en el periodo de Enero 1996 a Junio 2000 con criterio de inclusión basado en una o más fallas virológicas al tratamiento representadas por cargas virales mayores de 1.0 log₁₀ sometidos a determinación genotípica de resistencia a ARV en los que se detectó resistencia a IP en 33% y a ITRAN en 90%, no se detectó resistencia previa al tratamiento; la resistencia genotípica fue común en aquellos niños que recibían 3TC (91%), NVP (75%) y AZT (64%). Schmidt y Exclaman reportan resultados similares en niños (31 y 47 niños respectivamente) con falla al tratamiento ARV.

Linde y cols.(24) Observaron a partir de un estudio realizado en 16 pacientes infectados vía perinatal con VIH-1 con edad entre 1.5 y 13 años una incidencia baja de resistencia en pacientes con primer esquema de TARAA, de los 16 pacientes evaluados durante 24 meses se consideraron con falla al tratamiento 5, de los cuales en 4 se determinó resistencia genotípica, observándose una incidencia del 25% de resistencia a ARV en este grupo de pacientes

En el estudio prospectivo de casos y controles del protocolo 152 del grupo de estudios clínicos en niños con SIDA Englund y cols. (16), incluyen a 52 niños a quienes se les realizó genotipo antes y

después del inicio de tratamiento con ITRAN, en la determinación basal se detectaron por genotipificación 5 mutaciones asociadas con resistencia a AZT y 6 a ddI; posterior al tratamiento con AZT, 21/28 presentaban resistencia y en los que recibieron ddI se observó un paciente con mutación específica a AZT. La resistencia a ddI ocurrió en 13/34 bajo tratamiento con ddI comparado con 2 de 18 que recibían AZT. También demostraron que la resistencia a ITRAN se asociaba con incremento de progresión de la enfermedad.

Lolekha y cols (25) realizaron un estudio transversal realizado en Tailandia de Marzo a Mayo del 2003 determinaron la prevalencia de mutaciones de ITRAN en 95 niños tailandeses infectados con VIH en tratamiento con 2 ITRAN después de un periodo de 6 meses y observaron que en el 96.8% tenían resistencia a uno de los ITRAN, el 31.6% resistencia a 3TC y el 50% de los niños tenían resistencia múltiple a ITRAN (después de 4 mutaciones). No se encontró asociación con carga viral, cuenta de linfocitos CD4+, número de esquemas y/o regímenes, como factores de riesgo para la emergencia de resistencia a ITRAN.

Un estudio multicéntrico realizado en Bélgica incluyó 21 niños con edades entre 3 y 16 años con falla virológica a un primer esquema de TARAA, que incluía un IP, al realizar el genotipo se encontró resistencia a IP en el 66% de los pacientes (26), en otro estudio prospectivo observacional cohorte en el que se incluyeron 269 pacientes pediátricos en Abidjan infectados con VIH-1 con edad media de 6.35 años durante el periodo comprendido entre Octubre 2000 y Septiembre 2003 se ha demostrado resistencia genotípica por lo menos a un medicamento en un 23% con la misma terapia (27).

Se ha identificado resistencia primaria en pacientes sin experiencia previa a ARV. En el estudio realizado por Ibe S, y cols. (28) En el Hospital Nacional Nagoya de Japón en 116 pacientes naive infectados con VIH-1 entre 1999 y 2002, se reporta la prevalencia de resistencia transmitida de 1999-2001 en 5.3% (4/75 pacientes) y para el 2002 esta prevalencia aumentó a 17.1% (7/41) En Brasil, en un estudio realizado en 80 pacientes menores de 13 años de edad, Naiké, no se encontraron mutaciones de resistencia primaria, solo mutaciones polimórficas; en el grupo con experiencia previa a ARV se encontró una correlación entre la presencia de mutaciones y falla virológica (29).

En un estudio prospectivo observacional cohorte en Reino Unido entre 1999-2004, se realizó un estudio genotípico en pacientes incluidos en el estudio colaborativo en VIH pediátrico (CHIPS) (30). Se obtuvieron 44 muestras de pacientes naive, encontrando en 3 (6.8%) mutaciones de resistencia primaria a ITRAN e INNTR. Ninguna de las madres biológicas de estos pacientes recibió profilaxis ARV antenatal. Se obtuvieron también 299 genotipos de pacientes con experiencia previa a ARV; en 40 casos se encontraron mutaciones que confieren resistencia solo a ITRAN (13.4%), 6 a IP (2.0%) y 41 solo a INNTR (13.7%). En 47 casos se encontró resistencia a IP e ITRAN (15.7%), 3 a IP e INNTR (1.0%) y 83 a INNTR e ITRAN (27.8%). Se demostró resistencia a los tres grupo de ARV en 42 casos (14.1%). En este estudio también se observó que la resistencia a ARV es más frecuente entre los niños más pequeños.

Malhotra y cols. (15) realizaron en Nueva Jersey, E.U un estudio transversal en 41 niños infectados por VIH con sintomatología moderada/grave, encontrando que una CV >10,000 copias/ml se observaba en la mayoría de los niños con mutaciones primarias en la región de la proteasa (n=12/13, 92.3%) en comparación con 50% (n=14/28) de niños infectados por VIH sin mutaciones en la proteasa, independientemente de la edad del niño, duración de terapia ARV y presencia de mutaciones para ITRAN e INNTR.

Larrú y cols. (31), en España, realizaron un estudio transversal en 86 niños infectados por el VIH, divididos en cuatro grupos de acuerdo a un tratamiento previo, encontrando una elevada prevalencia

de mutaciones de resistencia a ITRAN y aparición temprana de resistencia a INNTR en los niños tratados.

En cuanto a la transmisión vertical de cepas resistentes, aún se dispone de escasa información. En un estudio prospectivo en Argentina (32) se incluyeron 67 pares de madre-hijo, en diferentes rangos de edad. Seis (9,0%) los niños tenían cepas virales con al menos una mutación primaria asociada con la resistencia a la transcriptasa inversa y a los inhibidores de la proteasa. Se encontró mayor frecuencia de resistencia (22,7%, n = 5 / 22) entre los niños <12 meses.

En un estudio preliminar realizado en clínicas en la ciudad de México, presentado como trabajo de tesis sin publicar, se incluyó un grupo de pacientes pediátricos con VIH, observando resistencia secundaria para cada uno de los tres grupos de medicamentos del 50%, no se detectó resistencia primaria. Estos resultados dan la pauta de la necesidad de ampliar los conocimientos en esta área.

En este estudio se evaluará el impacto del desarrollo y asociación de mutaciones que confieren resistencia a los ARV sobre la presentación clínica, virológica e inmunológica en niños infectados por VIH.

La infección por VIH/sida en pediatría y en adultos actualmente es considerada como una enfermedad crónica y tratable como resultado del tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA). Sin embargo, cada día nos enfrentamos más frecuentemente a las complicaciones derivadas del mismo, por lo que cada vez es más importante adoptar un enfoque estratégico a largo plazo para terapia ARV inicial y subsecuente, partiendo del hecho de que el desarrollo de resistencia a los medicamentos puede afectar considerablemente las opciones terapéuticas en los niños; además puede convertirse en el determinante de éxito de nuevos medicamentos dada la resistencia cruzada entre los miembros de un mismo grupo antiviral. La principal forma de evitarla es disminuyendo o evitando la replicación viral con esquemas potentes usados adecuadamente.

Las cepas virales resistentes a ARV representan un reto para el clínico en cuanto a la elección de esquemas de rescate para los pacientes. La evaluación de resistencia genotípica está emergiendo como el estándar en la atención del paciente infectado por VIH con falla terapéutica y cada vez con más frecuencia se emplean en pacientes vírgenes a tratamiento, como resultado de los hallazgos de cepas resistentes de transmisión vertical, para así personalizar el tratamiento y mejorar la calidad de este en el paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epidemia de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un problema de salud pública complejo en la actualidad y su impacto se refleja en la vida social y económica a nivel mundial. De acuerdo a las estimaciones de la Organización de las Naciones Unidas para la prevención del VIH/SIDA a finales del año 2007, el número de personas infectadas por VIH en todo el mundo era de 33.2 millones, de los cuales 2.5 millones son menores de 15 años y más del 90% se concentra en países con los mayores niveles de pobreza (Zambia, Mozambique, Haití, Guatemala)

Esta infección es causada por una partícula viral de 80 a 120nm, cuyo genoma consta de una cadena de RNA, pertenece a la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus capaz de producir una amplia variedad de manifestaciones clínicas como el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); en México la epidemia del VIH se ha convertido en un problema de Salud Pública con repercusiones a nivel social, ético, económico y político.

Hasta el 15 de noviembre del 2007, se han reportado un total de 115,651 casos acumulados de personas con SIDA, de los cuales 2,786 (2.4%) son menores de 15 años de edad, en quienes la transmisión perinatal es la principal vía de adquisición de la infección.

Los enormes beneficios obtenidos gracias al empleo de los fármacos ARV en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden verse comprometidos por el desarrollo de resistencias. La aparición de mutaciones que provocan resistencia es una consecuencia casi inevitable cuando no se logra una supresión completa de la replicación viral mediante el tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA).

La resistencia del VIH a los ARV se define como cualquier mutación que produce un cambio en la estructura viral asociado con un cambio en la concentración mínima inhibitoria MIC50, que permita la replicación viral en presencia de tratamiento.

Se sabe que el desarrollo de resistencia se relaciona con progresión de la enfermedad y es causa de falla en más del 75% de los casos en la población de adultos, como consecuencia de falta de adherencia al tratamiento, problemas de absorción y otros factores farmacocinéticos. Esta información no está bien definida en la población pediátrica en la cual se han desarrollado diversos estudios que debido tanto a problemas en el diseño, tamaño de muestra y factibilidad no se han podido identificar los factores de riesgo para desarrollar resistencia en estos pacientes, solo se han logrado reportes de la prevalencia de resistencia a ARV del 80% similar a la reportada en pacientes adultos infectados con VIH-1, en los cuales reportaron ausencia de asociación con origen geográfico, sub-tipo de VIH-1, estadio del CDC pero si de forma independiente con carga viral baja, número de IP en el pasado y género; por lo que es necesario primero conocer la frecuencia de resistencia del VIH-1 a los ARV y caracterizar el perfil de resistencia genotípica en nuestros pacientes, para así posteriormente poder realizar estudios prospectivos donde se analice la asociación de las mutaciones con el cuadro clínico.

En un estudio preliminar realizado en clínicas en la ciudad de México, en el que incluimos un grupo de pacientes pediátricos con VIH, observamos resistencia secundaria para cada uno de los tres grupos de medicamentos del 50% no se detectó resistencia primaria. Estos resultados dan la pauta de la necesidad de ampliar los escasos conocimientos en ésta área, que nos permitan conocer la frecuencia de resistencia a antirretrovirales en la población pediátrica mexicana logrando a partir de dichos resultados construir nuevas líneas de investigación con diseños prospectivos para analizar la asociación de resistencia con factores clínicos, virológicos e inmunológicos y así establecer tratamientos dirigidos en pacientes con falla a tratamiento así como el inicio de un esquema de acuerdo a la presencia de resistencia para los pacientes de reciente diagnóstico.

JUSTIFICACIÓN

La infección por VIH/SIDA en pediatría y en adultos actualmente es considerada como una enfermedad crónica y tratable como resultado del Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TARAA); Sin embargo, cada día nos enfrentamos con más frecuencia a las complicaciones derivadas del mismo, por lo que cada vez es más importante adoptar un enfoque estratégico a largo plazo para terapia ARV inicial y subsecuente, partiendo del hecho de que el desarrollo de resistencia a los medicamentos puede afectar considerablemente las opciones terapéuticas en los niños; además de convertirse en el determinante de éxito de nuevos medicamentos dada la resistencia cruzada entre los miembros de un mismo grupo antiviral.

La principal forma de evitarla es disminuyendo la replicación viral con esquemas potentes usados adecuadamente y con un apego > del 80%.

Las cepas virales resistentes a ARV representan un reto para el clínico en cuanto a la elección de esquemas de rescate para los pacientes, por lo que la evaluación de resistencia genotípica está emergiendo como el estándar en la atención del paciente infectado con VIH con falla terapéutica y cada vez con más frecuencia se emplean en pacientes vírgenes a tratamiento, como resultado de los hallazgos de cepas resistentes de transmisión vertical.

Bajo este escenario es necesario determinar la frecuencia de resistencia del VIH a los ARV y caracterizar el perfil de resistencia genotípica del VIH-1 en los niños mexicanos. Este precedente sería sin lugar a dudas una herramienta de gran valor para todos los niños que actualmente reciben tratamiento y los que están por iniciar el mismo al optimizar los esquemas de tratamiento para lograr detener la progresión de la enfermedad y brindar una mejor calidad de vida a los niños mexicanos portadores del VIH-1.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1.- ¿Cuál es la frecuencia de resistencia primaria y secundaria en niños y adolescentes infectados con VIH-1 en seguimiento por la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Abril 2010-Febrero 2011?

2.- ¿Cuál es la frecuencia de las mutaciones que generan resistencia del VIH a los antirretrovirales a través de la genotipificación del virus en niños y adolescentes en seguimiento en la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo Abril 2010-Febrero 2011?

HIPÓTESIS

1.- La frecuencia de resistencia en niños y adolescentes infectados con VIH-1 en seguimiento por la Clínica de VIH/SIDA del INP en el periodo de Abril 2010 – Febrero 2011 será primaria en un 0% y secundaria en un 100%.

2.- La frecuencia de mutaciones que generan resistencia a ARV determinada por genotipificación del virus será del 80% en niños y adolescentes infectados con VIH-1 en seguimiento por la Clínica de VIH/SIDA del INP en el periodo de Abril 2010 – Febrero 2011

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la frecuencia de resistencia genotípica a antirretrovirales y mutaciones del VIH-1 en niños y adolescentes infectados con VIH-1 en seguimiento por la Clínica de VIH/SIDA del INP durante el periodo Abril 2010-Febrero 2011.

Objetivos específicos

1.- Describir la frecuencia de resistencia primaria y secundaria en niños y adolescentes infectados con VIH-1 en seguimiento por la Clínica de VIH/SIDA del INP durante el periodo Abril 2010-Febrero 2011.

2.- Determinar la frecuencia de las mutaciones que generan resistencia del VIH a los ARV a través de genotipificación del virus en niños y adolescentes infectados con VIH-1 en seguimiento por la Clínica de VIH/SIDA del INP durante el periodo Abril 2010-Febrero 2011.

DISEÑO

Tipo de estudio. Observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo: Transversal

POBLACIÓN

Población objetivo

Niños y adolescentes, menores de 18 años de edad de cualquier sexo con diagnóstico de VIH/SIDA en seguimiento médico y/o de reciente diagnóstico que pertenezcan a la Clínica de VIH/SIDA de un hospital de tercer nivel en México.

Población específica

Niños y adolescentes, menores de 18 años de edad de cualquier sexo con diagnóstico de VIH/SIDA en seguimiento médico y/o de reciente diagnóstico que pertenezcan a la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México en el tiempo comprendido entre Abril 2010 y Febrero 2011.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Cualquier sexo
- Diagnóstico confirmado de VIH/SIDA (criterios del CDC) ANEXO 1
- Carga viral plasmática >2000 copias/ml
- Pacientes con tratamiento antirretroviral de cuando menos 3 meses (incluidos ITRAN, ITRANN, IP)
- Pacientes sin exposición previa a ARV
- Con expediente clínico que cuente con los siguientes datos: Historia materna de ARV durante la gestación, sexo, edad, mecanismo de transmisión del VIH, peso, talla, lugar de procedencia, cuenta total y porcentaje de CD4+, carga viral VIH-1 (al inicio del último esquema de ARV), estadio clínico de la enfermedad (de acuerdo a criterios del CDC 2004), historia completa de utilización de ARV la cual incluirá: tipo de ARV recibidos, motivo del cambio de esquema, ARV utilizado al momento de realizar genotipificación.
- Consentimiento informado a padres o tutores
- Asentimiento firmado en mayores de 8 años

Criterios de exclusión

- a) Anemia grave (hemoglobina < 7mg/dl)
- b) Terapia inmunosupresora prolongada (prednisona, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate, tacrolimus, ciclosporina, rapamicina, timoglobulina, anticuerpos monoclonales, por mas de un mes.)
- c) Neoplasias y enfermedades autoinmunes (Leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemias mieloide aguda y crónica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, colitis ulcerosa, vasculitis)
- d) Apego a TARA < 80%
- e) Tercer grado o desnutrición grave: deficiencia mayor al 40% de peso con relación pérdida de peso de acuerdo a la OMS

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variables dependientes

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	ESCALA	UNIDAD
EDAD	Término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
SEXO	Se refiere a las características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer	Cualitativa nominal	- - -	Femenino/masculino
GENOTIPIFICACION VIH-1	Proceso de determinación del contenido genómico en forma de DNA, específico de un organismo biológico, mediante un procedimiento de laboratorio.	Cualitativa nominal politémica	Viroseq (diagnostico ceiera, alameda califomia) Se lleva a cabo por medio de técnicas de biología molecular. Se inicia con la extracción del ARN, para una posterior transcripción reversa que genera un ADN complementario que se somete a amplificación mediante PCR. El producto obtenido es analizado mediante electroforesis capilar en un secuenciador automático que determina la secuencia de bases nitrogenadas del ácido nucleico viral. Al comparar esta secuencia consenso con la secuencia referencia conocida (HKB-2), se establecen las mutaciones presentes en la muestra, que confieren resistencia a tipos específicos de drogas antiretrovirales como; inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa e inhibidores de la proteasa de acuerdo a NCCLS.	Mutación a) M184V Lamivudina Q151M b) Stavudina /Didanosina K65R c) Tenofovir Abecavir M41L Zidovudina e) K103N Efavirenz f) Y181C Nevirapine g) V82A Ritonavir h) L24I Lopinavir i) G48V Saquinavir j) I47V Amprenavir
MECANISMO DE TRANSMISION	Es el mecanismo por el cual el agente se transmite desde la puerta de salida del reservorio (o fuente), a la puerta de entrada del huésped.	Cualitativa nominal politémica	Historia clínica que cuente con los antecedentes de: *Infección por VIH-1 en la madre durante la gestación *Transfusión de hemoderivados, uso de drogas intravenosas *Inicio de vida sexual activa confirmado por familiar o tutor.	a) Vertical b) Sexual c) Parenteral

Variables independientes

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	ESCALA	UNIDAD
PESO	Medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre un cuerpo determinado	Cuantitativa continua	Bescule de pie, marca BAME Se retira la ropa así como el calzado del paciente, solicitándole se ponga de pie sobre la base para realizar la lectura	Kilogramos
TALLA	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo	Cuantitativa continua	Estadimetro, marca BAME Se solicita al paciente se coloque de pie sobre la base de frente al evaluador para realizar la medición del cuerpo desde el vertex hasta los pies.	Centímetros
HISTORIA DE USO DE ARV DURANTE EL EMBARAZO	Antecedente de fármacos antirretrovirales administrados durante la gestación	Cualitativa nominal dicotómica	SI cuando: *Se haya iniciado el tratamiento ARV al momento del diagnóstico y/o durante el tercer trimestre del embarazo con suspensión del mismo hasta el nacimiento del producto. NO cuando: *Se mantenga sin tratamiento ARV durante la gestación. *No cumpla el tratamiento diario desde el momento del diagnóstico y/o desde el tercer trimestre hasta el fin del embarazo.	Si/No
TRATAMIENTO ARV AL MOMENTO DE REALIZAR GENOTIPIFICACION VIH-1	Tratamiento ARV actual	Cualitativa nominal politémica	Historia Clínica señalando en tratamiento actual Expediente clínico	Antirretroviral actual *Lamivudina *Zidovudina *Ritonavir/Lopinavir *Didanosina *Stavudina *Abacavir *Nevirapina *Efavirenz *Nelfinavir *Indinavir

++ Efectos colaterales: cefalea, mareo, insomnio, neuropatía periférica, crisis convulsivas, depresión del SNC, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, estreñimiento, ictericia, exantema, astenia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia.

Cefalea: Síntoma que incluye a todo dolor localizado en el cráneo forma aguda

Neuropatía periférica: Enfermedad de los nervios periféricos abdominal

Depresión del SNC: Disfunción neural o de alteraciones de la conducción

Insomnio: Es la ausencia involuntaria de descanso compensatorio

Exantema: Erupción cutánea que aparece de

Dispepsia: Es una sensación vaga de malestar

METODOLOGÍA

1.- Este estudio se llevara a cabo en la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría.

2.- La población de estudio serán aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, exclusión que hayan aceptado y firmado las cartas de consentimiento los padres o tutores y asentimiento informado en pacientes mayores de 8 años.

3.- Después de obtener el consentimiento y/o asentimiento informado de acuerdo a la edad del paciente, se realiza:

- Recolección de datos a través de aplicación del cuestionario (ANEXO 4) revisión de Historial clínico en expediente.
- Todos los pacientes se enviaran a el área hospitalaria de somatometría; se le pedirá al paciente en presencia del familiar y/o tutor que retire su ropa y calzado, manteniendo únicamente la ropa interior para obtener su peso; en niños mayores de dos años se pide se mantenga de pie con los talones juntos y pies en ángulo de 45° de frente al investigador sobre la base de la báscula con estadímetro marca BAMEX previamente calibrada los brazos descansando relajados a los lados del cuerpo, el tronco erecto y la cabeza en el plano de Frankfort (Este plano queda determinado por una línea imaginaria que une el borde superior del orificio auricular con el borde inferior orbitario y que se mantiene paralela al piso, en cuanto el niño está de pie y perpendicular cuando está acostado, este es el caso de los niños más pequeños) y se procede a registrar el peso en kilogramos, en los menores de esta edad se utilizara una báscula de mesa colocando al paciente al centro de la báscula de preferencia sin ropa ni calzado previa calibración para registrar el peso en kilogramos. En posición de pie se coloca al paciente de pie con los talones juntos y pies en ángulo de 45° de frente al investigador sobre la base de la báscula con estadímetro marca BAMEX, colocando la escuadra del estadímetro en el vertex del paciente presionando ligeramente para comprimir el cabello para registrar la talla en centímetros, en pacientes mayores de 2 años; en los menores de esta edad se colocan en decúbito supino en la mesa de exploración con estadímetro fijo al costado, se pide al familiar que mantenga la cabeza del paciente firme y el investigador se mantiene estirando ligeramente los pies para lograr la extensión de los miembros pélvicos, se procede a deslizar la escuadra del estadímetro hasta el vertex del paciente y registrar la talla en centímetros.

4.- Previa asepsia y antisepsia de tercio medio del brazo se realizara venopunción de la vena basilica con aguja estéril de 0.8 x 32mm, se punciona la vena para obtención de 5 ml de sangre periférica para colocarse en 1 tubo con EDTA, el cual se enviara inmediatamente en contenedor de plástico a temperatura ambiente a los laboratorios participantes para su análisis.

5.- El tubo con 5ml de sangre periférica se centrifugará la muestra para genotipificación VIH-1, con el sistema de genotipificación Viroseq (diagnóstico celera, alameda California) el cual es un sistema completo integrado que es usado para identificar mutaciones de resistencias a drogas en la proteasa (1-90 codones) y en los primeros 335 codones de la retrotranscriptasa.

La técnica brevemente: se extrae el ARN viral lisando las partículas virales con isotiacianato de guanidina se realiza RT PCR, cuantificación y purificación de ADN. Se secuencía el gen pol que codifica la proteasa y la retrotranscriptasa utilizando un sistema de secuenciación automático. Cada genotipo será interpretado por el software de Viroseq para determinar las mutaciones del virus en la muestra analizada.

Se considerarán mutaciones relevantes a aquellas incluidas en el documento del consenso de Hirsch (39), con las modificaciones propuestas por los miembros del resistance mutations proyect panel (agosto 2006) (40).

Para evaluar la resistencia genotípica a antiretrovirales, las secuencias de los pacientes serán incluidas en el algoritmo de interpretación de resistencia de la universidad de Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>).

6.-La recolección de datos se llevara a cabo según anexo 3, por el investigador responsable y se vaciaran los datos a base electrónica en Excell para Windows.

RECURSOS MATERIALES

- a) Guantes, un par por paciente
- b) Torundas, las necesarias
- c) Ligadura de plástico, una por paciente
- d) Aguja BD Vacutainer Eclipse, una por paciente
- e) Tubos BD Vacutainer Plus, uno por paciente
- f) Viroseq VIH-1, diagnóstico celera, alameda California

RECURSOS HUMANOS

- a) Investigador: Coordinador el estudio, aplicación de cuestionario de apego, recolección de datos, evaluación estado de salud actual de los pacientes.
- b) Investigador: Recolección de datos, aplicación de cuestionario de apego, revisión de expediente clínico, envío de productos a laboratorios participantes para su análisis, recolección de resultados, elaboración de reporte escrito.
- c) Investigador: Conducción metodológica del estudio, elaboración del análisis estadístico.
- d) Licenciada en enfermería; toma de productos
- e) Personal de laboratorio de Virología: Genotipificación VIH-1

FINANCIAMIENTO

En los Hospitales y CAPASITS participara un pediatra o Infectólogo pediatra que tiene bajo su responsabilidad la atención médica de niños y adolescentes con VIH/SIDA. Este personal tiene experiencia en el manejo integral de este grupo de pacientes.

Cada uno de los centros participantes cuenta con la infraestructura necesaria para el desarrollo del proyecto.

Los antirretrovirales son proporcionados por CENSIDA a través de fondos federales o financiados a nivel estatal.

Las subpoblaciones de Linfocitos y carga viral se realizarán y financiaran de acuerdo a lo ya establecido rutinariamente en cada una de las instituciones participantes.

El laboratorio de Virología del INCMNSZ, tiene la infraestructura necesaria para realizar las pruebas de laboratorio del estudio (Genotipo).

El proyecto será apoyado por CONACYT (salud 2008-CO1-87161) coordinado por la Clínica de la UNAM/HGM a través de este fondo se financiara lo siguiente: reactivos para Genotipo, material para el envío de muestras, mensajería para el envío de las mismas entre los CAPASITS, Hospitales y Clínica de la UNAM/HGM, INCMNSZ y viceversa, así como las reuniones de los investigadores para la discusión del proyecto y resultados.

Las Instituciones participantes y los investigadores no recibirán ningún tipo de remuneración económica, así como tampoco representara ningún costo la realización de genotipos para los pacientes o la Institución.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado en base a los resultados expuestos en el artículo de Rana y Delaungerre observando lo siguiente:

Rana (21), reporta la frecuencia de presentación de resistencia a los antirretrovirales en pacientes menores de 18 años en 20.4%, utilizando la fórmula para una proporción y calculando con una alfa del 95% con una precisión del 3 y del 5% se obtiene el siguiente tamaño de muestra:

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 0.204 \cdot 0.796}{0.03^2} \quad n \approx 683 \text{ pacientes} + 20\% \text{ (con una precisión del 3\%)} \\ n = \mathbf{820 \text{ pacientes}}$$

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 0.204 \cdot 0.796}{0.05^2} \quad n = 246 \text{ pacientes} + 20\% \text{ (con una precisión del 5\%)} \\ n = \mathbf{295 \text{ pacientes}}$$

En base a lo anterior y debido a que el departamento de Infectología hasta el momento ha analizado a 15 pacientes con estas características, y debido a que el objetivo de dicho estudio es describir la frecuencia de resistencia primaria, secundaria y genotipificación del VIH-1, se tomarán en cuenta solo estos pacientes y se describirán dichos aspectos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. (Edad, peso, talla, sexo, genotipificación, mecanismo de transmisión, historia de uso de ARV en el embarazo, tipo de resistencia)

Posteriormente se graficarán los resultados a través de barras y/o pastel.

RESULTADOS

Población de estudio

Se analizaron 15 pacientes, 12 hombres, 3 mujeres con diagnóstico de VIH, en seguimiento por la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de Abril 2010 - Febrero 2011 que se incluyeron en el estudio, se encontraron en la mediana de 71 meses de edad (4 – 224 meses), con media de peso de 16500g (3700-57000), talla 107cm (61-155), cuenta de CD4+ total y en porcentaje de 690 (20%) como mediana (3 -1555), carga viral plasmática de 100000 copias/ml (401-640000).

La frecuencia por sexo fue de 12 para los hombres (80%) y un total de 3 (20%) para las mujeres ($P = 0.003$), (fig. 1) encontrando a un total de 7 pacientes (46%) en estadio B3 de acuerdo a la clasificación del CDC a su ingreso, y 6 en estadio C3 (40) ($P = 0.000$) (fig.2) con clasificación actual en estadio N2 se reporto a un total de 4 (26%) pacientes encontrando al resto de la población en diversos estadios desde A1 a B3 ($P = 0.395$). (fig.3) De los pacientes que se encontraban bajo tratamiento antirretroviral un 66% en esquema con AZT 3TC LPV/r y un 20% con ABC 3TC LPV/r ($p = 0.000$). (fig. 4)

El mecanismo de transmisión del VIH-1 fue en la totalidad de los pacientes vía perinatal, sin antecedente de tratamiento ARV durante la gestación en todos los casos (Cuadro I y II).

Variable	Mediana (n 15)	Min – max
Edad al dx (meses)	71	4 – 224
Peso (g)	16500	370 – 5700
Talla (cm)	107	61 – 155
Cuenta CD total (celulas/ml)	690	3 – 1555
CD 4 (%)	0.205	0.01 – 0.51
Carga viral (copias/ml)	100000	401 – 640000

Cuadro II. Análisis estadístico de la población de estudio			
Variable	Frecuencia (n = 15)	%	p
Hombres	12	0.80	0.003*
Mujeres	3	0.20	
Clasificación CDC ingreso			
A 1	0	0.00	
B 1	1	0.06	
B 2	1	0.06	
B 3	7	0.46	0.000*
C 1	0	0.00	
C 2	0	0.00	
C 3	6	0.40	
N 1	0	0.00	
N 2	0	0.00	
N 3	0	0.00	
Clasificación CDC actual			
A 1	2	0.13	
A 2	1	0.06	
A 3	1	0.06	
B 1	2	0.13	
B 2	0	0.00	
B 3	2	0.13	
C 1	1	0.06	
C 2	0	0.00	
C 3	0	0.00	
N 1	1	0.06	
N 2	4	0.26	0.395
N 3	1	0.06	
Tratamiento actual			
AZT, 3TC, LPV/r	10	0.66	0.000*
ABC,3TC, LPV/r	3	0.20	
TDF, EFV, TPV/r	1	0.06	
DDL, FTC, NVP	1	0.06	

Fig. 1 Gráfico comparativo de frecuencia de acuerdo al sexo.



Fig. 2 Clasificación del CDC al inicio del diagnóstico



Fig. 3 Clasificación CDC actual

Gráfico comparativo de frecuencia de Clasificación CDC actualmente

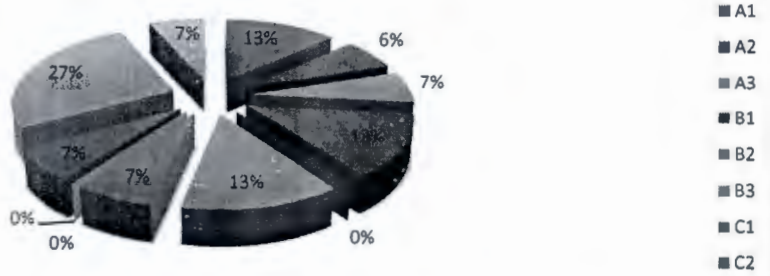


Fig. 4 Gráfico de frecuencia de tratamiento antirretroviral

Gráfico comparativo de frecuencia según Tx.



Análisis genotípico de resistencia a Antirretrovirales

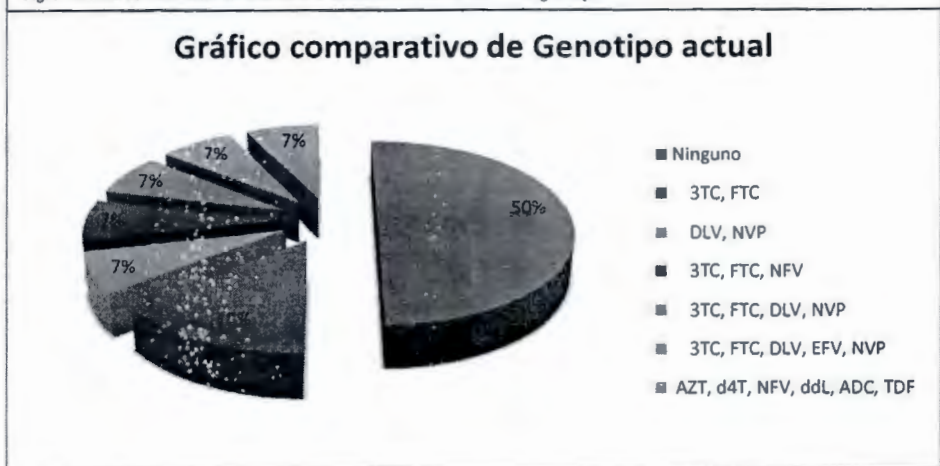
Con respecto a la frecuencia de resistencia genotípica a cualquier grupo de ARV, se presentó en 8 (53%) pacientes con ausencia de resistencia en 7 (46%) pacientes ($P = 0.05$).

Se reportó resistencia secundaria (pacientes bajo tratamiento ARV) en la totalidad de los pacientes, sin evidencia de resistencia primaria (pacientes sin exposición previa a ARV).

De la resistencia a un tipo específico de ARV, 13% se asoció a Lamivudina (3TC) y Emtricitabina (FTC) ambos fármacos del grupo de ITRAN. Con porcentajes de resistencia del 7% entre fármacos de la familia de ITRANN e IP y 1 (6%) paciente con resistencia a los tres grupos de drogas. (Cuadro III) (Fig. 5)

Cuadro III. Resistencia a antirretrovirales			
Variable	Frecuencia (n = 15)	%	p
Genotipo actual	8	0.53	
Ninguno	7	0.46	0.05*
3TC, FTC	2	0.13	
DLV, NVP	1	0.06	
3TC, FTC, NFV	1	0.06	
3TC, FTC, DLV, NVP	1	0.06	
3TC, FTC, DLV, EFV, NVP	1	0.06	
AZT, d4T, NFV, ddI, ADC, TDF	1	0.06	
Todos	1	0.06	
ARV durante el embarazo	0	1.00	

Fig. 5 Gráfico de frecuencia de resistencia a antirretrovirales de acuerdo a genotipo



DISCUSIÓN

La historia natural de la infección por VIH/SIDA ha cambiado radicalmente desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa. En estudios de cohorte realizados en EUA y en Reino Unido/Irlanda, 70% y 63% de los niños respectivamente recibían tratamiento antirretroviral (TARV). En ambos estudios se demostró disminución importante de la mortalidad, lo cual, también se observó en países con recursos limitados en donde el tratamiento generalmente se inició en estadios avanzados de la enfermedad.

Estos resultados apoyan el inicio temprano del TARV, por lo que cada día un mayor número de niños requieren tratamiento y necesitan opciones terapéuticas apropiadas a la edad.

Este cambio ha tenido sin embargo, consecuencias como la alta frecuencia de efectos tóxicos relacionados a los fármacos así como el surgimiento de resistencia a los ARV lo cual constituye una barrera para lograr la supresión mantenida del virus durante la terapia.

De acuerdo a datos obtenidos en adultos en Estados Unidos y Europa, aproximadamente el 80% de los pacientes tienen cepas de virus resistentes a cuando menos un fármaco antirretroviral, realizándose a partir de esta información diversos estudios enfocados a la población pediátrica, encontrando en uno de los primeros estudios transversales realizado en Francia por Delaugerre y cols una frecuencia de mutaciones a fármacos antirretrovirales del 80% coincidiendo con lo reportado en adultos; otro estudio retrospectivo realizado en Londres por Muller y cols. reporta una frecuencia de resistencia del 65% en su población de estudio; Malhotra y cols. en Estados Unidos con una población pediátrica de 41 niños encontraron resistencia a ARV en un 50%.

En la población analizada, de 15 pacientes con diagnóstico de VIH en seguimiento por la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría, se encontró una frecuencia de resistencia del 53% a cuando menos un fármaco antirretroviral determinada por genotipificación del VIH-1, frecuencia similar con la población pediátrica de Estados Unidos, no así con la población pediátrica europea, ni relacionada con la población de adultos reportada en diversos estudios; probablemente por encontrarse bajo tratamiento antirretroviral subóptimo, asociado como probable causa a la falta de adherencia a tratamiento entre otras.

No se encontró resistencia primaria en el gen de la proteasa viral ni mutaciones asociadas a un alto nivel de resistencia en el gen de la transcriptasa reversa, las cuales confieren resistencia a ITRAN, ITRANN e IP; resistencia que se ha publicado en países de Europa como España, hasta en un 15% (Afani y cols.).

Japón en un estudio realizado por Ibe y cols. describió en la población pediátrica una frecuencia del 17% de resistencia primaria; en países Latinoamericanos se ha reportado una frecuencia de resistencia primaria de 2.4 a 15% en Argentina, del 2.2% en Brasil (Kijak y cols.); en nuestra población estos resultados son de gran interés ya que representan la ausencia de transmisión de cepas resistentes del VIH vía perinatal, lo que se traduce en un mejor pronóstico en la evolución de la enfermedad, secundario a la ausencia de resistencia a antirretrovirales lográndose así el éxito terapéutico.

Sin embargo se encontró un 100% de resistencia secundaria, representada por mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa, asociadas a un alto nivel de resistencia a los inhibidores de transcriptasa reversa análogos nucleósidos (ITRAN) encontrando dentro de este grupo de antirretrovirales la mayor resistencia relacionada con el derivado sintético de la citosina, Lamivudina (3TC) con una frecuencia del 13% en nuestra población. Estos datos se relacionan con los publicados en diversos estudios; Lolekha y cols. en Tailandia publicaron una resistencia a ITRAN del 96.8% con resistencia del 31.6% para 3TC; Muller y cols. en Londres reportaron un 90% de resistencia a estos fármacos, relacionado en un 91% con 3TC.

La mayor frecuencia de resistencia a los ITRAN y en particular a 3TC se ha relacionado a la inclusión de este fármaco como parte del esquema de primera línea en el tratamiento del VIH/SIDA, de acuerdo a la literatura y evidenciado en este estudio al analizar que el 67% de nuestros pacientes se encontraron al momento de realizar la determinación de resistencia por genotipo VIH-1 tratados con este ARV.

Para el grupo de fármacos pertenecientes a los inhibidores de transcriptasa reversa análogos no nucleósidos (ITRANN) e inhibidores de proteasa (IP) no se encontró diferencia significativa en el porcentaje de resistencia representado por un 7% para cada grupo; con relación a lo publicado en la literatura mundial coincide con lo encontrado en nuestro estudio al representar los porcentajes más bajos de resistencia para ITRANN e IP; Chakraborty y cols. en Reino Unido a través de un estudio observacional publicaron resistencia a IP en 2.0% y del 13.7% a ITRANN.

Con respecto al resto de las variables analizadas, encontramos que la edad media de nuestros pacientes se relaciona con la publicada en la literatura; coincidiendo con estudios como Delaugerre donde la edad media de la población de estudio fue de 6 años, así como lo reportado por Muller en Londres, y Malhotra en E.U. con la misma edad en cada muestra.

En cuanto al género de la población de estudio, encontramos diferencia significativa entre hombres y mujeres. Sin embargo no se encontró diferencia con la información establecida en la literatura, ya que en esta, se menciona una mayor proporción de hombres incluidos en las muestras de diversos estudios tanto en la población pediátrica (Delaugerre) como en los adultos (Murphy y cols.), esto tal vez explicado por la mayor adherencia al tratamiento antirretroviral en nuestra población femenina, confiriendo con ello una respuesta terapéutica adecuada representada por un estado clínico favorable, carga viral plasmática indetectable y cuenta de linfocitos CD4+ mayor del 25%, lo que les otorga a los pacientes una mejor calidad de vida.

Por lo anteriormente mencionado será importante realizar estudios prospectivos que incluyan una población mayor, que a partir del conocimiento de la frecuencia de resistencia a antirretrovirales en la población pediátrica de nuestro País, como la ofrecida por nuestro estudio, se pueda establecer la existencia o no de asociación de este tipo de resistencia a antirretrovirales con factores clínicos, virológicos e inmunológicos, para así instituir medidas que nos permitan ofrecer cambios dirigidos en los esquemas de tratamiento para lograr el control, en lo posible de la enfermedad.

Por lo sería importante ampliar el grupo de estudio para complementar esta información, e implementar el estudio de genotipificación del VIH al momento del diagnóstico para evaluar la presencia de resistencia primaria a la vez de detectar resistencia inducida por el uso de antirretrovirales durante el seguimiento de los pacientes.

En conclusión, es importante continuar los estudios asociados a resistencia a antirretrovirales que busquen un beneficio individual a través del manejo terapéutico óptimo de cada paciente, así como un beneficio colectivo, en términos de Salud Pública, al incidir directamente en la mejor utilización del tratamiento antirretroviral, disminuyendo probablemente la aparición de resistencias potencialmente transmisibles.

CONCLUSIONES

- ❖ Los enormes beneficios obtenidos gracias al empleo de los fármacos ARV en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden verse comprometidos por el desarrollo de resistencias. La aparición de mutaciones de resistencia es una consecuencia casi inevitable cuando no se logra una supresión completa de la replicación viral mediante el tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA).
- ❖ La determinación de resistencia genotípica del VIH es de gran valor diagnóstico en diferentes escenarios clínicos, incluyendo desde el monitoreo de resistencia a fármacos previo al inicio de terapia ARV hasta el momento de la falla terapéutica. La información sobre los patrones de resistencia y resistencia cruzada entre los diferentes ARV es de importancia trascendental para decisiones de cómo combinar los fármacos para alcanzar un efecto antiviral óptimo.
- ❖ Los estudios de resistencia a ARV son de especial interés en lactantes infectados por el VIH, ya que la presión que las drogas ejercen en la selección de mutantes virales puede generar la transmisión vertical de múltiples cepas resistentes.
- ❖ La frecuencia de resistencia a ARV en la población pediátrica mexicana, se demostró por debajo de lo referido para países como Estados Unidos y Europa.
- ❖ La resistencia a ARV referida por este estudio, es secundaria en su totalidad, lo que representa una condición favorable para los pacientes infectados por transmisión perinatal, al disminuir la posibilidad de adquirir cepas de VIH-1 resistentes.
- ❖ Es necesario determinar la frecuencia de resistencia del VIH a los ARV y caracterizar el perfil de resistencia genotípica del VIH-1 en los niños mexicanos. Este precedente sería sin lugar a dudas una herramienta de gran valor para todos los niños que actualmente reciben tratamiento y los que están por iniciar el mismo al optimizar los esquemas de tratamiento para lograr detener la progresión de la enfermedad y brindar una mejor calidad de vida a los niños mexicanos portadores del VIH-1.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio será prospectivo, y no involucrará ninguna maniobra que altere el manejo del paciente en caso de ser necesario el paciente será excluido del protocolo de estudio. La obtención de muestras biológicas necesarias para la determinación de carga viral, cuenta de linfocitos CD4+ y genotipificación VIH-1 en pacientes pediátricos en seguimiento por la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Pediatría será realizada bajo el consentimiento informado de los padres y en respeto a las leyes y normas vigentes establecidas en la Ley General de Salud y el Reglamento de la L.G.S. en Materia de Investigación así como acatando los estándares bioéticos internacionales, los que solo se utilizarán para el fin del protocolo. El comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría fijara los requerimientos necesarios para la realización de este protocolo.

Según la Declaración de Helsinki Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002, en concordancia con las buenas prácticas clínicas, este tipo de estudio prospectivo:

1. Considerando las inconveniencias y los riesgos previsibles en relación al beneficio previsto para los niños estudiados, este estudio se justifica dado que existen las posibilidades razonables que la población estudiada pueda beneficiarse de sus resultados sin estar expuestas a ningún efecto adverso.
2. Según el protocolo previamente aprobado por Consejo Institucional de Revisión para la recolección y procesamiento de datos se seguirán los pasos expuestos en el.
3. Se comunicará a los Comités de Ética, de Investigación y al Jefe del Servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.
4. Se protegerá la integridad de los datos, resguardando la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y disminuyendo al mínimo cualquier consecuencia sobre su integridad física, mental y de su personalidad.
5. Se reportaran con exactitud los datos y resultados encontrados.
6. Toda información será registrada y almacenada de forma que permita su verificación e interpretación exactas.
7. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.

Cronograma

ACTIVIDAD	Abril 2010	Mayo 2010	Junio 2010	Julio 2010	Agosto 2010	Sep. 2010	Octubre 2010	Nov. 2010	Dic. 2010	Enero 2011	Feb. 2011
Revisión bibliográfica	X	X									
Elaboración del protocolo			X	X							
Presentación de protocolo				X	X						
Obtención de la información						X	X	X	X	X	X
Procesamiento y análisis de los datos											X
Elaboración del informe técnico final											X
Divulgación de los resultados											X

Carta de Asentimiento (ANEXO 5)

Carta de consentimiento informado (ANEXO 6)

Referencias

- 1 Onusida/oms 2007. Aids epidemic update: december 2007. www.unaids.org
- 2 Conasida. El SIDA en cifras 2007. Panorama epidemiológico del VIH en México. www.salud.gob.mx/conasida
- 3 Paolucci S, Baldanti S, Maserati R, Castelli F, Suter f, Maggiolo F, et al. Quantification of the impact of hiv-1 reverse transcriptase protease mutations on the efficacy of rescue haart. *Antiviral Res*, 2000; 45: 101-114.
- 4 Rousseau MN, Vergne L, Montes B, Peeters M, Reynes J, Delaporte E, et al. Patterns of resistance mutations to antiretroviral drugs in extensively treated HIV-1 patients with failure of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 34-36.
- 5 Bowen A, Palasanthiran P, Sohon A. Gobar challenges in the development and delivery of pediatric antiretrovirals. *Drug discovery today* 2008 june; 13: 530-535.
- 6 Clavel F, Hance A. HIV drug resistance. *N Engl J Med*. 2004; 350:1023-35.
- 7 Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kurit0zkes D, a Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an international AIDS society-USA panel. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:113-28.
- 8 Shafer RW, Rhee SY, Pillay D, Miller V, Sandstrom P, Schapiro JM, et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. *AIDS* 2007; 21: 215-223.
- 9 Soto LE. Resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a medicamentos antirretrovirales. *Enf Infec y Microbiol* 1999; 19 (2): 64-71.
- 10 Richman D. The implication of drug resistance for strategies of combination antiviral chemotherapy. *Antiviral Res* 1996; 29 (1): 31-33.
- 11 Clavel F, Hance AJ. Medical progress: HIV drug resistance. *N Eng J Med* 2004; 350: 1023-35.
- 12 Erice A, Moreno S, Gatell JM. Resistencia del VIH a los fármacos antirretrovirales. *Antares*, Barcelona, 1999; 35-56.
- 13 Condra JH. Resisting resistance. *Ann Intern Med* 1998; 128: 951-954.
- 15 Malhotra A, Gaur S, Whitley-Williams P, Loomis A, Petrova A. Protease inhibitor associated mutations compromise the efficacy of therapy in human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infected pediatric patients: a cross-sectional study. *AIDS Res and Ther* 2007; 4-15.
- 16 Englund JA, Raskino C, Vavro C, Palumbo P, Ross LI, Mckinney R, Nikolic-Djokic D, Colgrove RC, Baker CJ. Pediatric aids clinical trials group protocol 152 team. Mutations linked to drug resistance, human immunodeficiency virus type i biologic phenotype and their associations with disease progression in children receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:15-22.

- 17 Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS* 200; 14: f83-93.
- 18 Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, et al. Persisting long-term benefit of genotyping guided treatment for HIV-infected patients failing HAART: the viradapt study 2 week 48 follow-up. *Antivir Ther* 2000; 5:65-75.
- 19 Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 1997; 336: 440-50.
- 20 Cohen N, Oram R, Elsen C, Englund J. Response to changes in antiretroviral therapy after genotyping in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21:647-53.
- 21 Delauguerre C, Warzawski J, Chaix ML, Veber F, Macassa E, et al. Prevalence and risk factors associated with antiretroviral resistance in HIV-1 infected children. *J Med Virol*, 2007; 79: 1261-1269.
- 22 Riera-Jaume M, Peñaranda-Vera M, Ribas-Blanco M, Murillas-Angoiti J, et al. Utilización en la práctica clínica de los test de resistencia genotípica al VIH-1. Factores predictivos de mala evolución virológica en tratamientos de rescate. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(4): 225-31.
- 23 Muller J, Leech S, Oshea, et al. Antiretroviral drug resistance among HIV-1 infected children failing treatment. *J Medical Virology*, 2002; 68: 299-304.
- 24 Linde R, Funk MB, Shuster T, Wintergertz U, et al. Low incidence of genotypic and phenotypic resistance in pediatric HIV-infected patients of long term first-line antiretroviral triple therapy. *Aids*, 2001; 15: 1077-1079.
- 25 Lolekha R, et al. Resistance to dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors in children infected with HIV clade a/e. *Clin Infect Dis*, 2005; 40: 309- 312.
- 26 Servais J, Hainaut M, Schmitz V, Maes P, Franssen K, et al. Resistance testing in children changing human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21: 214-220.
- 27 Chaix ML, Rouet F, Kouakoussui KA, Laguide R, et al. Genotypic human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in highly active antiretroviral therapy treated children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Pediatr Infect Dis*, 2005; 24 (12): 1072-6.
- 28 Ibe S, Hotta N, Takeo U, Tawada Y, Mamiya N, Yamanaka K, et al. Prevalence of drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 in therapy naïve patients and usefulness of genotyping testing. *Microbol Immunol*, 2003; 47: 499-505.
- 29 Machado ES, Lambert JS, Watson DC, Alonso AO, de Cunha SM, Nogueira SA, et al. Genotypic resistance and HIV-1 subtype in Brazilian children on dual and triple combination therapy. *J Clin Virol*, 2004; 30 (1): 24-31.
- 30 Chakraborty R, Smith C, Duong T, et al. HIV-1 drug resistance in HIV-1 infected children in the United Kingdom from 1998 to 2004. *Pediatr Infect Dis*, 2008; 27(5).
- 31 Larrú Martínez B, de José MI, Bellón JM, Gurbindo MD, León JA, Ciria L, Ramos JT, Mellado MJ, Pocheville J, Jiménez J, Muñoz-Fernández MA. Prevalence of resistance to antiretroviral drugs in Spain, 2007; 67(2):104-8.

32 Vignoles M, Barboni G, Agosti MR, Guarleri J, García MK, Giraudi V, Ayala SG, Salomón H. High frequency of primary mutations associated with antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. *Antivir Ther.* 2007;12(7):1133-7.

33 Centres for disease control and prevention:1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR rep* 43 (rr12):1, 1994. www.cdc.gov/mmwr.

34 http://molecular.roche.com/diagnostics/virology/products_virology_03.html

35 Working group on antiretroviral therapy and medical management of hiv-infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. 2008, febrero 28.

36 Conasida. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. 2007, 46-53.

37 Wayne PA. Clinical application of flow cytometry: quality assurance and immunophenotyping of lymphocytes: approved guideline., national committee for clinical laboratory standards 1998. NCCLS document h42a.

38 Eshleman SH, Hackett J, Swanson P et al. Performance of the celera diagnostics viroseq HIV-1 genotyping system for sequence-based analysis of diverse human immunodeficiency virus type 1 strains. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2711-2717.

39 Hirsch MS, Brun-Vézinet F, d Aquila RT, Hammer SM, Johnson VA, Kuritzkes DR et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of and internacional aids society-USA panel. *JAMA* 2000; 238: 2417-2426.

40 Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: fall 2006. *Top HIV Med.* 2006; 14: 125-130.

41 Pediatric International Adherence Questionnaire. QI5030.m .

<https://www.fstrf.org/apps/cfmx/apps/actq/html/qolformsimpaact/qi5030.pdf>

ANEXO 1

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE VIH/SIDA CDC

DIAGNOSTICO: INFECTADO POR VIH

a) Niño menor de 18 meses de edad que se conoce seropositivo para VIH o ha nacido de madre infectada por VIH y:

Resultado positivo en dos determinaciones separadas (excluyendo sangre del cordón umbilical)

De una o más de las siguientes pruebas de determinación de infección por VIH:

- Cultivo VIH,
- Reacción en cadena de la polimerasa de VIH,
- Antígeno (p24),

o

Cumpla con los criterios de infección por VIH 1987.

b) Niño de 18 meses de edad o mayor que haya nacido de madre infectada por VIH o cualquier niño infectado por sangre, productos sanguíneos, u otro modo conocido de transmisión (contacto sexual) que:

. Presente anticuerpos positivos contra VIH en determinaciones repetidas de enzimoimmunoanálisis (ELISA) y prueba confirmatoria con Western blot o inmunofluorescencia (IFA)

o

. Que reúna cualquiera de los criterios mencionados en a).

DIAGNOSTICO: EXPOSICION PERINATAL

Niño que no reúne los criterios antes mencionados que:

. Sea seropositivo para ELISA y prueba confirmatoria (Western blot o IFA) menor de 18 meses al tiempo del estudio

o

. Indeterminado para prueba ELISA y confirmatoria, con madre infectada de VIH.

DIAGNOSTICO: SEROREVERSION (SR)

Niño que ha nacido de madre infectada de VIH y que:

. Se ha documentado anticuerpos contra VIH negativos (2 o más ELISA negativos realizado a los 6 y 18 meses de edad o un ELISA negativo después de los 18 meses de edad.

y

. Sin evidencia por laboratorio o clínica de infección



Carta de Asentimiento

TITULO: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA RESISTENCIA GENOTÍPICA DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) A ANTIRRETROVIRALES (ARV) EN NIÑOS Y ADOLESCENTES INFECTADOS POR VIH/SIDA.

Me llamo Dr. Luís Xochihua Díaz y soy investigador (a) Instituto Nacional de Pediatría. Otros investigadores y yo estamos haciendo un estudio y necesitamos algo de ayuda.

Te invito a ser parte de nuestro estudio acerca de resistencia a los medicamentos antirretrovirales, esto significa que vamos a investigar la causa de porque los medicamentos no responder como debieran. Esto es muy importante porque los medicamentos al dejar de funcionar provocan que la enfermedad avance. A algunos niños les cuesta trabajo u olvidan tomas sus medicamentos adecuadamente, esto causa resistencia y puede ocasionar que se enfermen.

En este estudio van a participar otros niños en diferentes lugares del país y con la información que se obtenga, se ayudaran a muchos niños como tu.

Tu participación consiste en acudir al Hospital el día de tu cita, te tomaremos una muestra de sangre de 5 ml equivalentes a una cucharadita, que se enviara al laboratorio para realizar una prueba y poder saber a que medicamentos es resistente el VIH, en algunos niños va a ser necesario extraer en total 10 ml de sangre, equivalente a 2 cucharaditas, que servirá para realizar la prueba de resistencia. Después, platicaras con nosotros y te haremos algunas preguntas a ti y a la persona que te da tus medicinas para obtener datos sobre los tratamientos que has recibido, como estas y sobre como tomas los medicamentos, entre otros.

Si no deseas participar no va a pasar nada malo, nadie te regañara o castigara. Puedes decir que no quieres participar, aunque tus papas o las personas que te cuidan digan que sí.

Toda la información que nos des y los resultados que obtengamos de ti son confidenciales. Esto quiere decir que no diremos tu nombre a nadie ni datos que te puedan identificar, solo lo sabremos los investigadores de este proyecto o las autoridades del Hospital si lo requieren.

Si tienes cualquier duda, por favor llama al Dr. Luis Xochihua Díaz al teléfono 10840926 o puedes realizar tus preguntas al acudir a consulta.

Si entendiste lo que leíste arriba y quieres ayudarnos en este proyecto, por favor pon un tache (X) en el cuadrado de abajo que dice "Si quiero participar" y escribe tu nombre en la línea de abajo. Si no quieres participar, está bien, no pongas ningún tache, ni escribas tu nombre.

Si quiero participar

Tu nombre: _____

Fecha: _____

Nombre y Firma de la persona que obtiene el Asentimiento

Fecha: _____

Investigador responsable: Dr. Luis Xochihua Díaz

Horario : 8:00am – 14:00hrs

Av. Insurgentes Sur 3700, Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530

México, D.F. Tel: 10840926 Ext. 1375

*Se dará copia del consentimiento informado al familiar responsable y se guardará esta carta de consentimiento informado durante los próximos 5 años y se asegurará la confidencialidad de los pacientes.

C /copia al protocolo y al familiar

Presidente del Comité de Ética: Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Horario: 8:00 – 15:00hrs.

Av. Insurgentes Sur 3700, Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530

México, D.F. Tel: 10840926 Ext. 1581



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

TITULO: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA RESISTENCIA GENOTÍPICA DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) A ANTIRRETROVIRALES (ARV) EN NIÑOS Y ADOLESCENTES INFECTADOS POR VIH/SIDA.

Investigadores: Dr. Luis Xochihua Díaz

Teléfonos: 10840926

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la infección por VIH/SIDA han mejorado la salud de los pacientes y disminuido el número de muertes. Un virus que es resistente (que no responde) a los medicamentos puede ser la causa de que un paciente continúe enfermo y de que sus exámenes de laboratorio resulten alterados. La resistencia es causada por cambios en el virus y se presenta cuando no se logra conseguir niveles muy bajos (indetectables) del virus en la sangre. Esto se debe a varios factores siendo el más frecuente el no tomarse bien los medicamentos.

Lo invitamos a participar en un estudio de investigación en el que están participando varios hospitales para:

- a) averiguar a qué medicamentos es resistente su hijo
- b) conocer que tan seguido se presentan estas resistencias
- c) identificar si existe alguna situación que esté relacionada a la resistencia como sería: edad, genero, si ha tomado medicamentos en el pasado, número de veces que se divide el virus en la sangre, como están las defensas, si la enfermedad está controlada o está avanzando.

PROCEDIMIENTOS

En este estudio participarán varios hospitales de la Ciudad de México y de los estados de México en el cual se incluirán previa autorización de los padres o responsables a niños y adolescentes menores de 18 años de edad con el diagnóstico de infección por VIH/SIDA sin tratamiento previo o que tengan cuando menos 3 meses de estar tomando sus medicamentos. Para poder participar tienen que tener en el estudio de carga viral más de 2,000 copias.

La participación de su hijo se realizará en una sola visita, cuando acuda a consulta médica rutinaria con su médico tratante en la cual se realizará lo siguiente:

- a) se le extraerá una muestra de 5 a 10 ml de sangre (equivalente a una-dos cucharaditas) que se utilizara para realizar genotipo (prueba para saber a qué medicamentos es resistente el VIH).
- b) se realizara una entrevista y se revisará el expediente clínico en donde se recabaran datos relacionados con el VIH en usted y su hijo para obtener información sobre los tratamientos que ha recibido, como está su hijo y sobre como toma los medicamentos, entre otros.

Los resultados de laboratorio que se le tomarán a su hijo se entregaran directamente a su médico tratante quien le informará acerca de los resultados y de la decisión de cambio o no de esquema de manejo de su hijo.

Antes de participar en este estudio de investigación debe usted comprender los riesgos y beneficios para decidir si desea que su hijo participe. Este proceso se conoce como consentimiento informado.

Este documento contiene información sobre el estudio. Una vez que ha comprendido de qué se trata, se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, si es que usted desea participar. Se le entregará una copia firmada y fechada de este formato.

RIESGOS DEL ESTUDIO

El riesgo será mínimo para su hijo y relacionado con el proceso de toma de la muestra como aparición de equimosis (moretones), dolor leve y en algunos casos sangrado escaso en el sitio de punción.

BENEFICIOS

Permitirá conocer en los niños mexicanos de las Clínicas participantes cuál es la resistencia a los medicamentos antiretrovirales y valorar la posibilidad de ofrecer un esquema de tratamiento más adecuado de acuerdo a las características de cada niño.

PAGO Y COSTOS ADICIONALES

Usted no recibirá pago alguno ni habrá costos adicionales para usted como resultado de su participación y la de su hijo. La prueba de genotipo realizada durante el estudio no tendrá costo para usted.

CONTACTO DE EMERGENCIA. COMENTARIOS Y/O DUDAS

Si se tiene alguna duda o inquietud relacionada a la investigación mientras esta se realiza, podrá contactarse con las siguientes personas para que sus inquietudes sean resueltas:

Escribir datos de personal de cada clínica

Investigador responsable: Dra. Noris Pavía Ruz
Clínica para niños con VIH/SIDA
Tel: 56-23-26-70

Investigador asociado: Dra. Rocío Muñoz Hernández
Clínica para niños con VIH/SIDA
Tel: 56-23-26-59

Dirección: Clínica para niños con VIH/SIDA
(Localizada dentro del Hospital General de México)
Dr. Balmis No. 148, Col. Doctores
México D.F. 06726
Delegación Cuauhtémoc

CONFIDENCIALIDAD

Los registros médicos que lo identifican a usted y a su hijo así como la forma de consentimiento informada firmada por usted, podrán ser revisados para propósitos regulatorios o de investigación.

En la información que se obtenga, al tomar parte en este estudio, no se le identificará por su nombre a usted o a su hijo. Si los resultados se publican en revistas científicas o se presentan en eventos científicos o médicos, usted o su hijo no serán identificados por su nombre.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN EL ESTUDIO

Si toma parte en este estudio es voluntario (es su decisión). Usted puede decidir que su hijo no participe en el estudio o abandonarlo en cualquier momento sin penalidad ni pérdida de beneficios en los cuales de otra forma su hijo estuviera recibiendo y sin ningún efecto en el cuidado médico futuro de su hijo.

Si usted no acepta participar, no perderá su hijo ningún beneficio que de alguna otra forma ya tuviera y no se verá afectado su cuidado médico ni presente ni futuro.

CONSENTIMIENTO/APROBACIÓN

No firme esta forma de consentimiento a menos que usted ya haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y haya recibido respuestas satisfactorias de todas sus preguntas.

He leído y entendido la información anterior. He tenido la oportunidad de hacer las preguntas y se me ha respondido a mi entera satisfacción. Es mi voluntad firmar esta forma y **ACEPTO** que mi hijo(a) _____ participe en este estudio.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento/aprobación.

Nombre de la madre * o Tutor

Firma de la madre * o Tutor

Fecha

Nombre del padre* o Tutor

Firma del padre * o Tutor

Fecha

En caso de no ser los padres, parentesco con el paciente

*Si solamente uno de los Padres/Tutores puede firmar, favor de declarar la razón

Nombre del Testigo

Firma del Testigo

Fecha

Dirección del Testigo

Relación con el paciente

Nombre del Testigo

Firma del Testigo

Fecha

Dirección del Testigo

Relación con el paciente

He explicado al Sr(a) _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y los beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar la investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre de la persona que obtiene el Consentimiento Informado

Firma de la persona que obtiene el Consentimiento Informado

Fecha

Investigador responsable: Dr. Luis Xochihua Díaz Horario: 8:00-14:00hrs

Av. Insurgentes Sur 3700, Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530

México, D.F. Tel: 10840926 Ext. 1375

*Se dará copia del consentimiento informado al familiar responsable y se guardará esta carta de consentimiento informado durante los próximos 5 años y se asegurará la confidencialidad de los pacientes.

C /copia al protocolo y al familiar

Presidente del Comité de Ética: Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Horario: 8:00 – 15:00hrs.

Av. Insurgentes Sur 3700, Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530

México, D.F. Tel: 10840926 Ext. 1581



**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA PROTOCOLO DE ESTUDIO:
Estudio descriptivo de la resistencia genotípica del VIH a antirretrovirales en niños y
adolescentes infectados con VIH/SIDA.**

NOMBRE: _____
EXPEDIENTE: _____ FECHA: _____
EDAD: _____ meses GÉNERO 1. FEM 2. MASC
FECHA DE REALIZACION DE GENOTIPO: _____
(dd/mm/aa)
FECHA DE NACIMIENTO: _____
(dd/mm/aa)

SOMATOMETRIA

PESO: _____ Kg
TALLA: _____ cm

HISTORIA CLINICA Y EXPEDIENTE CLINICO

FECHA DE DIAGNOSTICO DE LA INFECCION: _____
(dd/mm/aa)

MECANISMO DE TRANSMISION: PERINATAL PARENTERAL SEXUAL

USO DE ANTIRRETROVIRALES DURANTE EL EMBARAZO SI NO

FECHA DE INICIO DE ARV EN EMBARAZO _____
(dd/mm/aa)

FECHA DE TERMINO DE ARV EN EL EMBARAZO _____
(dd/mm/aa)

FECHA DE INICIO DEL PRIMER TRATAMIENTO ARV _____
(dd/mm/aa)

ESQUEMA DE ARV EMPLEADO AL INICIO DEL DIAGNOSTICO _____

FECHA DE TERMINO DEL PRIMER TRATAMIENTO ARV _____
(dd/mm/aa)

HISTORIA DE ARV

SI

NO

HISTORIA DE CAMBIO DE ESQUEMA DE ARV

FECHA _____

TRATAMIENTO

FECHA _____

TRATAMIENTO

FECHA _____

TRATAMIENTO

FECHA _____

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO ARV ACTUAL

FECHA _____
TRATAMIENTO _____

MOTIVO DE CAMBIO DE ESQUEMA

FALLA TERAPEUTICA EFECTOS COLATERALES FALTA DE DISPOSICION

- a. Náuseas
- b. Vómito
- c. Diarrea
- d. Anemia
- e. Hipertrigliceridemia
- f. Hipercolesterolemia
- g. Cefalea
- h. Mareo
- i. Insomnio
- j. Crisis convulsivas
- k. Astenia

Otros: _____

l.

RESPONSABLE DE APLICACIÓN DE CUESTIONARIO

Dr. (a) _____