



**Factores relacionados a la respuesta de la terapia
antirretroviral en niños y adolescentes con VIH/Sida, IPK,
2018-2020**

Autor: Dra. Annia Miriam González Paredes.

Tutores: Dr. Eric Martínez Torres. Dr. Cs.

Dra. Marta Castro Peraza. Dr. C.

Asesor: Lc. Yasxier de Armas. Dr. C.

**Tesis para optar por el título de Máster en Infectología y
Enfermedades Tropicales.**

La Habana

Año 2022

Para los niños trabajamos, porque los niños son los que saben querer,
porque los niños son la esperanza del mundo.

José Martí

LISTADO DE ABREVIATURAS

ABC: Abacavir

APS: Atención Primaria de Salud

ARV: Antirretroviral

AZT: Zidovudina

3TC: Lamivudina

CD4: Linfocitos CD4

CV: Carga viral

DLT: Dolutegravir

EFV: Efavirenz

II: Inhibidores de la integrasa

INTR: Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos

INNTR: Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos

IPK: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”

IP: inhibidores de la proteasa

ITS: Infecciones de Transmisión Sexual

LPV+RTV: Kaletra

MINSAP: Ministerio de Salud Pública

NVP: Nevirapina

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONUSIDA: Programa Conjunto de las Naciones Unidas para el sida

OPS: Organización Panamericana de la Salud

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

PAMI: Programa de Atención Materno Infantil

PEN: Plan Estratégico Nacional para el control de VIH/sida

PCR: Reacción en cadena a la polimerasa (siglas en inglés)

TDF: Tenofovir

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

Introducción: El VIH es considerado hoy en día una infección crónica. Aun con los grandes avances acontecidos en la lucha contra la enfermedad en niños, continúan existiendo grandes retos y factores que pueden producir un impacto negativo en el éxito del tratamiento. **Objetivo:** Identificar los factores relacionados con la respuesta a la terapia antirretroviral en niños y adolescentes con infección por VIH, atendidos en el IPK desde enero de 2018 hasta enero de 2020. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, con componente analítico, donde se incluyeron 36 pacientes. Fue recopilada la información de las historias clínicas, consulta y complementarios de laboratorio, con posterior análisis estadístico por el programa spss21. **Resultados:** El grupo predominante fueron los adolescentes. El 55.5% se infestó por transmisión de maternoinfantil. Un 47.2% de los pacientes tuvo un diagnóstico tardío. El esquema principal de tratamiento fue 2 inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleosidos más 1 inhibidor de la transcriptasa no análogo de nucleosidos. El 69 % presentó buena respuesta a la terapia. Los factores de vía de transmisión, estado clínico al diagnóstico y esquema utilizado de terapia antirretroviral no demostraron tener asociación estadística con la respuesta al tratamiento. Mostraron resistencia secundaria a la terapia el 13.9 % de los pacientes. El factor clínico estadísticamente significativo asociado a la mala respuesta fue la mala adherencia. **Conclusiones:** Los pacientes evaluados con mala respuesta al tratamiento no eran adherentes al mismo, lo que condicionó su fracaso terapéutico y el desarrollo de resistencias a los fármacos antirretrovirales.

Tabla de contenido

I-INTRODUCCIÓN	1
II- OBJETIVOS.....	6
III. MARCO TEÓRICO	7
IV- MÉTODOS.....	21
V. RESULTADOS	30
VI. DISCUSIÓN	40
VII. CONCLUSIONES	52
VIII. RECOMENDACIONES.....	53
IX. BIBLIOGRAFÍA	54

I-INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pediatría ha experimentado cambios muy favorables, gracias a los protocolos de prevención de la transmisión maternoinfantil y a los fármacos antirretrovirales (ARV) disponibles. De modo que el niño con VIH se puede encontrar totalmente integrado y con una vida plena. Aun así, la infección por VIH es considerada a nivel global, una epidemia de difícil control. Se trata de una infección crónica que, sin tratamiento adecuado origina importantes tasas de morbi-mortalidad ⁽¹⁾. El tratamiento ARV en el embarazo, el parto y el recién nacido, el uso individualizado de la cesárea programada y la aplicación de tratamientos combinados en los niños se han asociado con una disminución significativa en la transmisión, morbilidad y la mortalidad ^(1,2). Lo cual ha propiciado que la infección por el VIH sea considerada como una enfermedad crónica. La edad media de los niños infectados por transmisión perinatal va en aumento, con una elevada proporción entrando en la adolescencia, o siendo transferidos a unidades de adultos ⁽³⁾.

Debido a esfuerzo intensificado para prevenir las infecciones por VIH de madre a hijo, estas se redujeron aproximadamente en un 52%, a nivel mundial desde el año 2010. Sin embargo, el número de nuevas infecciones por el VIH en adolescentes (de 10 a 19 años), ha disminuido a un ritmo más lento, alrededor de un 38%. Casi el 90% de los niños con VIH viven en África subsahariana ^(3,4).

Cuba cuenta con una estrategia de respuesta al VIH/sida, con un enfoque integral, que garantiza y protege los derechos de las personas infectadas, declarándose a Cuba como el primer país en el mundo en demostrar que se puede eliminar la transmisión por vía materna, certificado el 30 de junio del 2015 por las Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽⁵⁾. El Plan Estratégico Nacional para la Prevención y Control de las ITS-VIH/sida (PEN) tiene como propósito disminuir la morbimortalidad por estas, así como la garantía del acceso universal a los servicios de atención, tratamiento y prevención ⁽⁶⁾.

En los quince últimos años son muchos los datos que se conocen sobre la infección por VIH en pediatría, cuyas formas de transmisión, características clínicas, pronóstico y evolución son diferentes a los del adulto, principalmente porque en los niños se presentan tasas elevadas de replicación viral, mutación viral y carga viral, a su vez también muestran una mayor velocidad de destrucción celular y progresión de la enfermedad, sin embargo manifiestan una buena respuesta inmunológica tras inicial terapia antirretroviral ⁽⁷⁾ .

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) es la manifestación clínica más grave del espectro de enfermedades causadas por la infección por el virus VIH. Se caracteriza por la aparición de infecciones y neoplasias oportunistas graves y otras manifestaciones clínicas que pueden poner en peligro la vida de los pacientes secundarios a la inmunodepresión progresiva inducida por VIH ⁽⁸⁾.

Aunque la patogenia de la infección por VIH y los principios inmunológicos y virológicos subyacentes al uso del tratamiento ARV son similares tanto para los adultos como para los niños infectados por VIH, existen aspectos que son exclusivos de lactantes, niños y adolescentes. Estos aspectos son: el hecho de que la inmensa mayoría de los niños contrae la infección a través de la exposición perinatal, la exposición intrauterina a medicamentos antirretrovirales, a la infección por VIH y a un medio inflamatorio alterado, diferencias respecto a marcadores inmunitarios, carga viral y estrategias en el diagnóstico serológico en los lactantes pequeños, cambios en los parámetros farmacocinéticos debidos a la edad, consideraciones relativas a la formulación y el buen sabor de la medicación, cuestiones relativas al cumplimiento del tratamiento en lactantes y niños pequeños, que dependen de los demás para la administración de la medicación, y en los adolescentes, en quienes los problemas de cumplimiento se relacionan con el propio desarrollo, y los problemas que plantea comunicar el diagnóstico de VIH a niños y adolescentes ⁽⁸⁾.

Sin la terapia ARV adecuada en el niño, la infección por VIH produce un deterioro del sistema inmune, fallo de medro, afectación del desarrollo psicomotor y disminución de su esperanza de vida. Este tratamiento está indicado de forma universal y debe realizarse de por vida ⁽⁹⁾. El efecto del tratamiento debe monitorizarse, ya que el objetivo del mismo es conseguir que este sea capaz de controlar la replicación viral y que no produzca toxicidad a corto y largo plazo ^(10,11). El seguimiento del niño con VIH debe hacerse por un equipo multidisciplinario, compuesto por un pediatra especializado en VIH, así como otros profesionales de la salud, como son: personal de enfermería, psicólogos, trabajadores sociales, que traten al niño y den apoyo a las familias. El pediatra de Atención Primaria será uno de los profesionales que participe en la atención de estos niños ^(6,9).

En el seguimiento es importante tener en cuenta que se necesita efectuar controles clínicos y analíticos periódicos ⁽⁶⁾. En las visitas de las consultas hospitalarias, uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta, es realizar siempre una anamnesis detallada sobre la toma de la medicación antirretroviral y su cumplimiento, ya que es lo que garantizará el buen pronóstico del paciente ⁽¹⁰⁾.

En un principio la terapia altamente efectiva marcó un antes y un después en la historia del VIH ahora en la nueva era de medicamentos antiretrovirales nos acercamos cada vez más al ideal de tratamiento ARV medicamentos más efectivos, con menos efectos adversos, amables con el perfil lipídico y metabólico, que no ocasionen grandes interacciones con otros medicamentos requeridos en estados iniciales de pacientes con VIH tanto para profilaxis como para el manejo de infecciones oportunistas ^(10,11). Partiendo del conocimiento de la estructura vírica del VIH y de su ciclo de vida, así como de las interacciones propias que tiene con el huésped, se han ido generando las diferentes familias de antiretrovirales que nos han acompañado en las últimas dos décadas. en el cual están incluidos: Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR), Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTR), Inhibidores de Proteasa (I P) e Inhibidores de Integrasa (I I) ^(11,12).

Aun con los grandes avances acontecidos en la lucha contra la enfermedad en niños, continúan existiendo grandes retos y factores que pueden producir un impacto negativo en el éxito del tratamiento a corto o largo plazo. Se define el fracaso del tratamiento antirretroviral como la inadecuada respuesta al mismo, pudiendo ser virológico, inmunológico o clínico ⁽¹³⁾. La falla de tratamiento puede deberse a distintos motivos, incluyendo la intolerancia a la medicación, interacciones medicamentosas, variaciones individuales de la farmacocinética y baja potencia ⁽¹⁴⁾. Sin embargo, las dos causas más importantes son la baja adherencia al tratamiento y el desarrollo de resistencia al tratamiento ARV, asociado a la emergencia de mutaciones en el genoma de HIV. Tanto en adultos como en niños la mala adherencia tiene relación directa con la falla virológica; ⁽¹⁵⁾ determina concentraciones plasmáticas de ARV sub terapéuticas facilitando el desarrollo de resistencia a uno o más de los fármacos que venía recibiendo y la posibilidad de resistencia cruzada a otros anti-retrovirales de la misma familia. A la vez la presencia de variantes resistentes puede tener un grave efecto sobre el progreso de la infección hacia sida, ya que reducen las opciones de drogas antirretrovirales activas ⁽¹⁶⁾. A nivel global, después de confirmar un fracaso terapéutico, se debería de identificar si ese fracaso se debe a la presencia de virus resistentes. Lo anterior se confirma por estudios de genotipificación de resistencias de VIH, con el fin de identificar las mutaciones de resistencias desarrolladas en el virus que puedan afectar a los ARV presentes en el régimen terapéutico del paciente ⁽¹⁷⁾. Estos factores permiten identificar y tratar en forma temprana a estos pacientes, por otro lado, implementar estrategias para su control y establecer medidas preventivas destinadas a mejorar el abordaje clínico. El mejor conocimiento de la enfermedad y factores relacionados a la respuesta del tratamiento ARV, permite establecer conductas enfocadas a una mayor supervivencia a largo plazo y mejor calidad de vida de los niños afectados.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO

En el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK), se evaluaban periódicamente niños con VIH de todo el país. En estudio descriptivo realizado en el año 2016-2017, por la doctora Vidal ⁽²⁰⁾, en pacientes VIH/sida atendidos en la consulta de pediatría del IPK, se reportó que un 73,3% de los mismos tenían una carga viral de menos de 1000 copias y el 60% se encontró sin inmunosupresión, mostrando un grupo de pacientes que no habían presentado éxito a la terapia antirretroviral.

Tomando estos antecedentes, nos planteamos como propósito responder la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué factores se relacionaron con la respuesta a la terapia antirretroviral de niños y adolescentes con VIH/sida, atendidos en el IPK?

II- OBJETIVOS

Objetivo general:

- Identificar los factores relacionados con la respuesta a la terapia antirretroviral en niños y adolescentes con infección por VIH, atendidos en el IPK desde enero de 2018 hasta enero de 2020.

Objetivos específicos:

- Caracterizar los pacientes pediátricos con VIH/sida según variables seleccionadas.
- Determinar la respuesta a la terapia antirretroviral en los pacientes estudiados.
- Relacionar la respuesta a la terapia antirretroviral con factores epidemiológicos, clínicos y de tratamiento.

III. MARCO TEÓRICO

Agente etiológico

El VIH es un lentivirus, parte de la familia *Retroviridae* y se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2 que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar. El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de sida mientras que el VIH-2, aunque también puede producir sida, se considera menos patogénico y menos transmisible, este se encuentra confinado principalmente a zonas del África occidental, aunque se han detectado algunos casos en Europa y Estados Unidos ⁽¹⁷⁾.

Historia

La infección VIH probablemente se propagó de primates no humanos a humanos de forma esporádica durante el siglo XX. Sin embargo, no fue hasta el año 1981 cuando el virus llamó la atención del mundo. Aunque tanto en Estados Unidos como en Europa habían aparecido casos esporádicos al menos desde mediados de la década de 1970. En setiembre de 1982, la CDC le da nombre a esta condición: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida). En 1983, tres virólogos del instituto Pasteur de Francia, Barre-Sinoussi, Cherman y Montagni, consiguieron aislar un retrovirus a partir de un cultivo de ganglio linfático de un paciente con sida, provisto por clínicos franceses. Le llamaron virus de la linfadenopatía (VLA). Por su parte, Gallo y Colaboradores, y Levy y colaboradores, a su vez aislaron dicho virus y le llamaron VLTHII. ⁽¹⁸⁾ En 1987, un comité de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue el encargado de unificar ambos conceptos y propuso el nombre de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Ahora se sabe que los casos pediátricos comenzaron a aparecer casi tan pronto como los de adultos ⁽¹⁹⁾.

Panorama mundial

La nueva Estrategia Mundial contra el SIDA (2021–2026) promueve la priorización de las mejores pruebas para identificar, actuar y cerrar las brechas que impiden el progreso hacia el fin del sida. Trata de reducir las desigualdades que manejan la epidemia y está encaminada a destruir el VIH como una amenaza para la salud en el 2030.

La ciencia continúa generando nuevas tecnologías y mecanismos para proponer la prevención del VIH, el tratamiento, cuidado y soporte, incluir el progreso hacia una vacuna y una cura funcional. A pesar de los éxitos, el VIH mantiene una crisis global. El mundo no alcanzó las metas del 2020, a esto se suma el impacto mundial de la pandemia COVID-19, que está haciendo difícil el progreso continuado en contra de VIH ⁽¹⁾.

Desde el comienzo de la epidemia, 79,3 millones de personas contrajeron la infección por el VIH y 36,3 millones fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el sida. En el año 2020, 37,7 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo. Al cierre de junio de 2021, El 74% de los adultos mayores de 15 años que vivían con el VIH tuvieron acceso al tratamiento, y tan solo el 54% de los niños de hasta 14 años. En 2020, el 85% de las mujeres embarazadas que vivían con el VIH tuvieron acceso a medicamentos antirretrovirales para evitar la transmisión del VIH a sus hijos. Desde 2010, las nuevas infecciones por el VIH en niños descendieron un 53% hasta el 2020. La mortalidad por el sida ha disminuido un 53 % entre las mujeres y niñas y un 41% entre hombres y niños desde 2010 ⁽²¹⁾. En Asia las nuevas infecciones han caído por sólo 12% a través de la región y la mortalidad relacionada al sida ha decrecido por sólo 29% desde 2010. El número anual de nuevas infecciones por VIH en Europa del Este Oriental y Asia Central aumentó por un 72 % desde 2010 al 2019, haciéndolo el crecimiento más rápido epidémico en el mundo. África subsahariana sigue siendo la región más afectada, donde se encuentran el 55% de todas las personas están viviendo con VIH y dos terceras partes de los niños. La región de Europa occidental y central y América del Norte ha alcanzado niveles altos de cobertura antirretroviral (81% de personas estando viviendo con VIH) y supresión viral (67%). En Latinoamérica, entre 2010 y 2019, las nuevas infecciones se incrementaron en un 21% y disminuyeron en un 29% en el Caribe ^(2, 21).

Situación epidemiológica en Cuba

Desde 1986, que fueron diagnosticados los primeros casos de VIH, hasta el 2017, en Cuba se encontraban viviendo con VIH 23 500 de las 28 659 diagnosticadas en toda la epidemia. Hasta la fecha se han diagnosticado 100 menores de 15 años de ellos 53 por transmisión materno infantil ⁽²²⁾.

Características generales del VIH.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus. Estos virus tienen gran diversidad genética (virus ARN) y genoma muy complejo. En su ciclo vital hay dos fases: virión infectante (ARN) y provirus (ADN). Esta fase intermedia de integración en el genoma huésped le permite prolongados periodos asintomáticos (latencia), a pesar de una viremia persistente. Se replica mediante un mecanismo inverso al habitual en los virus ARN. El papel fundamental lo juega una enzima llamada transcriptasa inversa (TI). Sus células huésped son los linfocitos CD4+, macrófagos, células nerviosas de la microglía y células dendríticas residentes en mucosas (células de Langerhans) ^(23, 24).

Su envoltura externa está formada por una capa lipídica que contiene 72 prolongaciones glucoproteicas (gp120 y gp41) que juegan un papel fundamental en la unión con la célula huésped. Su nucleocápside consta de proteínas (p) y ácido nucleico estructurados de fuera a dentro como una matriz (p17), y un "core". Este último forma una cápside cónica (p24) en cuyo interior se encuentra el genoma viral (2 cadenas idénticas de ARN unidas por la p7) y proteínas con función enzimática (transcriptasa inversa, integrasa, proteasa) o reguladora. Esta estructura está codificada por un genoma muy complejo del que se conocen tres genes estructurales: gag (matriz y cápside), pol (enzimas), env (envoltura) y seis reguladores (vif, vpr, vpu, tat, rev, nef) ⁽²⁵⁾.

La unión de la gp120 del virión con el receptor CD4, presente en los linfocitos Th (CD4+), macrófagos y alguna otra célula. Se requiere la unión simultánea a un correceptor de quimiocinas que en los linfocitos es CXCR4 y en los macrófagos

CCR5. A continuación se produce la fusión (gp41), penetración y denudación de la cápside: el ARN queda libre. La transcriptasa inversa utiliza este molde y fabrica una doble cadena de ADN que emigra (translocación) hacia el núcleo de la célula donde queda integrado en su genoma. Lo característico del VIH es que una vez integrado en el genoma de la célula huésped puede replicarse masivamente (viremias altas) tal como ocurre en la primoinfección y en los estadios finales, hacerlo de forma controlada (viremias bajas persistentes) o permanecer latente (presencia del virus sin replicación: provirus) ⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Transmisión

La principal vía de infección del VIH en los pacientes pediátricos es por transmisión vertical durante el parto ⁽³¹⁾. Por fortuna, el uso de terapia ARV y el adecuado control prenatal ha reducido el riesgo de la transmisión materno-infantil del VIH ⁽³¹⁾. Es importante mencionar que en los adolescentes el principal mecanismo de transmisión es infectan a través de las relaciones sexuales ⁽³⁴⁾.

El riesgo de infección para infante con una madre VIH-positiva que no recibió terapia durante el embarazo es del 25%. Los factores de riesgo para la transmisión vertical incluyen ⁽³²⁾:

- La seroconversión durante el embarazo o la lactancia materna
- Concentración plasmática alta de RNA viral
- Enfermedad materna avanzada
- Recuento bajo de linfocitos T CD4 periféricos maternos

Inmunopatogenia del VIH y respuesta inmune.

El sida es la expresión patológica última de la infección por el VIH. El virus destruye el sistema inmunológico lo que facilita la aparición de infecciones oportunistas que causan la muerte del enfermo. Se producen anticuerpos frente a casi la totalidad de las proteínas estructurales y reguladoras del VIH. El VIH produce disfunción de la respuesta de las células B caracterizada por activación policlonal, hipergammaglobulinemia y ausencia de respuesta específica. En pacientes seropositivos existe una expansión clonal de linfocitos CD8+ con actividad citotóxica dirigidos frente a diferentes proteínas estructurales y reguladoras del virus ⁽²⁸⁾.

Tras la primoinfección existe un periodo ventana con viremia elevada y ausencia de anticuerpos. Al final del mismo aparece la respuesta clonal de linfocitos CD8+ que precede a la aparición de anticuerpos neutralizantes. Ambos fenómenos inducen una disminución importante de la viremia. En la fase crónica de la enfermedad las respuestas humorales y celulares de la inmunidad son intensas como consecuencia de la replicación crónica del virus que continúa estimulando la respuesta inmune. En los estadios finales, caracterizados por la aparición de infecciones oportunistas, se produce un descenso en el número de linfocitos CD4+, una disminución de la respuesta humoral y celular frente al VIH y una elevación de la carga viral ⁽²⁹⁾.

Los mecanismos que utiliza el VIH para evadir la respuesta inmune están basados en la posibilidad de permanecer en fase de latencia en reservorios infectados y en su gran variabilidad antigénica debido a la importante tasa de error de la retrotranscriptasa inversa viral. Cuando una célula se infecta de manera latente, no es destruida por los mecanismos de defensa, pues no expresa los antígenos virales en la superficie celular. La activación de las células latentes ocurre de manera masiva, evitándose la destrucción celular antes de la liberación de viriones maduros. El proceso de latencia-activación acontece en los centros germinales de los órganos linfoides donde los anticuerpos llegan con dificultad y donde existe gran cantidad de linfocitos activados susceptibles de infección ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Infección por VIH

Por lo general, los lactantes infectados en el período perinatal, aun sin tratamiento, son asintomáticos durante los primeros meses de vida ⁽³³⁾. Si bien la media de edad cuando comienzan los síntomas es de alrededor de los tres años, algunos permanecen asintomáticos hasta más de cinco años ⁽³⁴⁾. Los pacientes que reciben tratamiento oportunamente pueden evolucionar estables e incluso asintomáticos hasta la adultez.

- **Fase precoz: infección aguda por el VIH**

Suele manifestarse de dos a diez semanas después de que una persona ha contraído el virus. Se caracteriza por fiebre, adenomegalias y una erupción cutánea. En esta fase, el VIH se reproduce rápidamente y se propaga por todo el organismo.

- **Fase intermedia: infección crónica por el VIH (infección asintomática o fase de latencia clínica)**

Durante esta fase de la enfermedad, el VIH sigue replicándose en el cuerpo y los linfocitos CD4 son destruidos por el virus, aunque el sistema hematopoyético tiene capacidad para reponerlos, al tiempo que se produce una reacción del sistema inmunitario contra el virus. Por todo ello, los pacientes pueden permanecer años sin tener manifestaciones de la infección. Únicamente pueden detectarse adenomegalias. Tras un tiempo variable de equilibrio, entre pocos meses y más de diez años, durante el cual la persona con VIH puede no manifestar ningún síntoma de la enfermedad, el virus se escapa del sistema inmunitario y aparecen diferentes enfermedades infecciosas y asociados al grave deterioro del sistema inmunitario.

- **Fase avanzada: sida**

El sida es la fase final de la infección por el VIH. Puesto que el virus ha destruido el sistema inmunitario, aparecen infecciones oportunistas y tumores. Actualmente, además de las enfermedades indicadoras de sida, también se ha incluido el término sida inmunológico, el cual incluye a pacientes con número de células CD4 menor de 200 mm^3 y clínicamente asintomático ⁽³⁵⁾.

- **Infección por VIH en niños**

La evolución natural general y la fisiopatología de la infección por VIH pediátrica es similar a la de los adultos; en cambio, a menudo difieren el mecanismo de infección, las presentaciones clínicas y los tratamientos. Los niños infectados por VIH también presentan problemas de integración singulares. La transmisión madre a hijo del VIH puede ocurrir antes del parto (intraútero), durante el mismo (intraparto) o después de él (a través de la lactancia materna). En general, se acepta que el 30-40% de los recién nacidos con la infección la contrajeron intraútero. El porcentaje más alto adquiere el virus durante el parto, entre el 60- 70% de los lactantes infectados. El mecanismo de transmisión parece ser la exposición a sangre y a secreciones cervicovaginales infectadas en el canal del parto, donde se encuentran títulos altos del VIH a finales de la gestación y en el parto. La lactancia materna supone hasta el 40% de las infecciones posparto.

El riesgo de transmisión a través de la lactancia materna en mujeres con infección crónica por VIH antes del embarazo es del 9-16%, en comparación con el 29-53% en mujeres que adquirieron el virus después de nacer el hijo ^(34,35). El periodo de incubación de la infección tras la transmisión vertical del virus es muy corto, cuatro a cinco meses, siendo la sintomatología clínica inespecífica, presentando síntomas sugestivos en su primer año la mayoría de los niños. Algunos de estos lactantes que progresan rápidamente desarrollan sida hasta en el 40% en el primer año. En ausencia de tratamiento, la mortalidad asociada al VIH es elevada durante el primer año (6-16%), siendo la mediana de supervivencia entre los siete y los ocho años ⁽³⁶⁾. Existen manifestaciones inespecíficas muy frecuentes que consisten en linfadenopatías generalizadas, fallo de medro, fiebre persistente y diarrea prolongada. También aparecen infecciones bacterianas a repetición como otitis, sinusitis, neumonías, abscesos, celulitis y, también, sepsis y gastroenteritis por enteropatógenos. Dentro de las infecciones oportunistas más frecuentes están la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la candidiasis esofágica, las infecciones diseminadas por citomegalovirus (CMV), por herpes simplex, tuberculosis y leucoencefalopatía. La neumonía intersticial linfoide se considera criterio diagnóstico de sida en menores de 13 años. Respecto a los tumores se han descrito algunos casos de sarcomas de kaposi, linfomas Burkitt y linfoma primario del SNC. Así como leiomiomas asociados a EBV ^(34,36).

Síndrome de reconstitución inmune: se produce cuando el paciente VIH presenta un empeoramiento clínico tras el inicio de la terapia ARV. Se debe a una respuesta inflamatoria que aparece ante infecciones que padece el paciente y que están latentes y toleradas, debido a la inmunosupresión. En Pediatría, es frecuente la BCGitis en niños pequeños vacunados de BCG, entre otras ⁽³⁶⁾.

El sistema de clasificación de la enfermedad, vigente desde el año 2010 por la OMS tiene en cuenta tanto la situación clínica como inmunológica, según la edad. Según esta clasificación, se categoriza la enfermedad en cuatro estadios ⁽³⁷⁾.

Las categorías inmunes se establecen en función de las cifras de CD4 según la edad encontrándose cuatro categorías. En el Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, VIH y Hepatitis (PEN) es utilizado este sistema de clasificación (Tablas 1-4) ⁽⁴⁰⁾.

En 2014, CDC establecen una nueva clasificación basada fundamentalmente en criterios clínicos y reclasifican los síntomas según tres estadios. Las categorías inmunológicas también se han redefinido. Esta nueva clasificación no ofrece un mayor beneficio clínico si se usa en lugar de la clasificación anterior ⁽³⁸⁾.

Tabla 1. Clasificación inmunológica de la infección por VIH en niños.

Estado clínico de la OMS	Síntomas asociados a la infección por VIH
1	Asintomático
2	Síntomas leves
3	Síntomas avanzados
4	Síntomas graves

Tabla 2. Estadificación clínica por VIH en adultos adolescentes y niños.

Inmunodeficiencia asociada al VIH	Valores de CD4 relacionados con la edad			
	< 11 meses (%CD4)	12-35 meses (%CD4)	36-59 meses (%CD4)	>5 años (valor absoluto por mm o % CD4)
Ninguna o no significativa	>35	>30	>25	>500
Leve	30-35	25-30	20-25	350-499
Avanzada	25-29	20-24	15-19	200-349
Grave	<25	<20	<15	<200 o <15%

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección VIH se puede sospechar por antecedentes prenatales en caso de pacientes lactantes, así como por la sintomatología que y las alteraciones analíticas que el VIH produce ⁽³⁶⁾.

Diagnóstico confirmatorio de infección por VIH en menores de 18 meses

El diagnóstico del VIH se establece por marcadores virológicos en los primeros 18 meses, y anticuerpos específicos en los mayores de 18 meses. El diagnóstico de la infección por VIH en menores de 18 meses sólo puede ser confirmado a través de pruebas directas de detección ⁽⁴⁰⁾.

En Cuba, el diagnóstico confirmatorio de infección por VIH en menores de 18 meses se establece sobre la base de dos pruebas directas de detección positivas (PCR o Antígeno), en muestras que cumplan los requisitos especificados ⁽⁴⁰⁾.

La infección VIH se descarta mediante dos o más pruebas negativas de VIH realizadas en dos muestras de sangre independientes, después del mes de vida, y una de ellas más allá de los 4 meses. La infección puede excluirse razonablemente mediante pruebas serológicas específicas (Western blott), dos serologías negativas después de los 6 meses, separadas, al menos, un mes. La infección se descarta definitivamente con una serología negativa a los 18 meses ^(36,40).

- **Diagnóstico en adultos y niños mayores de 18 meses**

El diagnóstico establecido en nuestro protocolo consistente en un ELISA reactivo en la red de laboratorios y dos Pruebas Rápidas positivas en el laboratorio provincial de los Centros Provinciales de Higiene Epidemiología y Microbiología (CPHEM) . Este resultado es informado posteriormente en el Laboratorio de Investigación en sida (LISIDA) para asignación de caso índice a los pacientes ⁽⁴⁰⁾.

Diagnóstico tardío: Caso de VIH que al momento de su diagnóstico presente una enfermedad del estadio tres o cuatro de la estadificación clínica de la OMS 2010 o su CD4 basal sea de menos de 200 cels x mm³ o 15% medidos en dos conteos seriados ⁽⁴⁰⁾.

Atención integral a niños expuestos a riesgo de infección por VIH durante el embarazo y niños con VIH/sida en Cuba.

La atención a niños nacidos de madres con VIH será integral y en todos los niveles de atención. Desde el punto de vista pediátrico se cumplirán todas las consultas y acciones establecidas para todos los niños de su edad en el Programa de Medicina Familiar. Los niños con VIH serán igualmente atendidos y seguidos por su Equipo Básico de Salud y el Pediatra del Grupo Básico de Trabajo con la periodicidad que corresponda según grupo dispensarial, edad y clasificación según estadio de la enfermedad, así como en correspondencia con las necesidades individuales de cada caso. Se realizará una prueba de resistencia al momento del diagnóstico a todo niño infectado por el VIH y estudios complementarios periódicos. La consulta de pediatría del IPK funciona como referencia para la atención a niños, por lo que deben hacerse las coordinaciones necesarias para interconsultar los casos que se considere por el equipo de atención local ⁽⁴⁰⁾.

Tratamiento antirretroviral.

Los pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento ARV tienen menos riesgo de contraer infecciones oportunistas; su riesgo de morir también se reduce. Cuanto más temprano se inicie el tratamiento mayor será la posibilidad de normalizar el recuento de linfocitos CD4 y mejorar la respuesta inmunitaria. También reduce la transmisión del VIH. Consiste en un tratamiento combinado que incluye fármacos de familias distintas ^(36, 39, 41,42).

- **Inhibidores análogos de los nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTR):** Estos actúan imitando a los deoxinucleósidos, precursores de los sustratos naturales de la transcriptasa inversa del VIH-1, inhibiendo la replicación.
- **Inhibidores análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa:** Estos funcionan de la misma manera que los INTR, con la diferencia que los primeros se encuentran previamente monofosforilados. En consecuencia, el análogo de nucleótido es activo en un amplio espectro de tipos celulares, incluyendo linfocitos y macrófagos en reposo.

- **Inhibidores no análogos de los nucleosidos de la transcriptasa inversa (INNTR):** Esta clase de antirretrovirales también inhibe la replicación del VIH-1 mediante la interferencia con la retrotranscripción por mecanismos no competitivos.
- **Inhibidores de la proteasa viral (IP):** Actúan en fases tardías del ciclo replicativo, impidiendo la producción de virus infeccioso.

Inhibidores de la integrasa viral (II): Estos compuestos inhiben el proceso de transferencia de cadena (strandtransfer inhibitors) entre el ADN proviral y el ADN cromosómico del hospedador, paso fundamental para la replicación viral.

Inhibidores de la maduración viral: Inhiben la correcta maduración de los viriones dando lugar a partículas incapaces de infectar productivamente.

Inhibidores de la replicación viral: Como el maraviroc que es un antagonista de CCR5 capaz de bloquear la unión de gp120 a dicho coreceptor.

En las guías de terapia ARV en pediatría, se especifican cuáles son los fármacos aprobados según las edades (tabla 3). El tratamiento recomendado en la actualidad, consiste en un régimen de tres fármacos ^(39, 43).

Tabla 3. Regímenes para adolescentes y niños.

Población	Esquema de 1 línea		Esquema de 2 línea	Esquema de 3 línea
	Preferenciales	Alternativos		
Adolescentes	DTG+TDF+ 3TC	DTG+TDF+ETV DTG+ABC+3TC EFV+TDF+3TC EFV+TDF/ ETV	Si falla de primera en EFV pasar a DTG	Darunavir/ Ritonavir+ DTG
Adolescentes con riesgo potencial de embarazo	TDF/ ETV/ EFV	TNF+3TC+EFV ABC+3TC+EFV	3TC+AZT+ Kaletra TDF+ 3TC+ Kaletra	Darunavir/ Ritonavir+ DTG
Niños mayores de 4 semanas de edad	AZT+3TC+ NVP	DTG+TDF+3TC (a partir de los 6 años y 30 kg de peso)		
Niños menores de 4 semanas de edad	ABC+3TC+ Kaletra	AZT+3TC+ NVP		

Respuesta a la terapia antirretroviral

La carga viral es el método de monitoreo preferido para detectar y confirmar el fracaso del tratamiento. Sin embargo, existen otros factores a considerar a la hora de evaluar la respuesta a la terapia ARV:

- Fallo clínico en adultos y adolescentes: Evento clínico nuevo o recurrente que indique inmunodeficiencia severa (estadio cuatro de la OMS) que se presenta 6 meses después de iniciado un tratamiento antirretroviral efectivo.
- Fallo clínico en niños: Evento clínico nuevo o recurrente que indique inmunodeficiencia avanzada o severa (estadios tres y cuatro de la OMS a excepción

de TB) que se presenta seis meses después de iniciado un tratamiento antirretroviral efectivo.

- Fallo inmunológico en adultos y adolescentes: Conteo de CD4 cae a nivel del valor de CD4 basal por debajo o niveles persistentes de CD4 por debajo de 100 cel/mm³.
- Fallo inmunológico en niños: Menores de cinco años: Niveles persistentes de CD4 por debajo de 200 cel/mm³ o < 10%. Mayores de cinco años: Niveles persistentes de CD4 por debajo de 100 cel/mm³.
- Fallo virológico: Adultos, adolescentes y niños: Carga Viral plasmática por encima de 1,000 copias/ml en dos mediciones consecutivas después de tres meses, con adherencia comprobada ⁽⁴³⁾.

El estudio del fracaso a la terapia ARV es complejo. Puede deberse a resistencia primaria a antirretrovirales como a otras causas. Los factores relacionados dependen tanto del contexto psicosocial, socioeconómico como clínicos. Estos han sido documentados como predictores de fracaso virológico ⁽⁴⁴⁾.

A pesar de que con los esquemas de tratamiento actual la mayoría de los pacientes pueden lograr una supresión virológica adecuada, algunos requieren modificaciones en la TAR por factores como la toxicidad aguda, los efectos adversos, la simplificación para mejorar la adherencia y el evitar las interacciones medicamentosas. Aunque estos cambios son necesarios e incluso en muchas ocasiones beneficiosos, tienen el riesgo de producir falla virológica y desarrollar resistencias que pueden perjudicar el control del VIH.

La mala adherencia tiene relación directa con la falla virológica; determina concentraciones plasmáticas de ARV sub terapéuticas facilitando el desarrollo de resistencia a uno o más de los fármacos que venía recibiendo y la posibilidad de resistencia cruzada a otros anti-retrovirales de la misma familia. Múltiples factores como la potencia del régimen anti-retroviral recibido, farmacocinética, interacciones farmacológicas, y el tipo de barrera genética de los ARV utilizados influyen en la relación adherencia-resistencia de los niños infectados ^(36, 41, 42).

Diversos estudios denotan que no todos los pacientes VIH en terapia antirretroviral logran supresión virológica. Esto obliga al empleo de terapias de segunda línea o de rescate, cuyo uso eleva el costo de la atención sanitaria. En países como el nuestro, donde escasean los recursos, la identificación de factores de riesgo ayudaría al desarrollo de indicadores de alerta de falla virológica temprana para brindarles un seguimiento más específico. La identificación de factores de riesgo individual en cada paciente ayuda al desarrollo de indicadores de alerta temprana a falla virológica. Asimismo, podría ayudar al desarrollo de medidas preventivas destinadas a mejorar el abordaje clínico y así aumentar la durabilidad del primer régimen terapéutico de antirretrovirales.

IV- MÉTODOS

4.1. Diseño, sitio del estudio y marco temporal

Se realizó un estudio de corte transversal, con componente analítico, en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, (IPK) desde enero de 2018 hasta enero de 2020.

4.2. Población objeto de estudio y selección de los participantes

En el periodo de investigación recibieron seguimiento en la consulta externa de pediatría 39 pacientes que son el universo de estudio. Fueron incluidos en el estudio 36 pacientes, tomando en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

Pacientes menores de 19 años.

Criterios de exclusión:

Pacientes que fallecieron o se trasladaron a otras instituciones antes de concluir el estudio.

Pacientes con menos de seis meses de haber iniciado el tratamiento.

4.3. Técnicas y procedimientos para la recolección de la información:

Se utilizó la técnica de revisión documental, fue empleada una guía estructurada para revisar variables de interés plasmadas en las historias clínicas (Anexo 1). Las variables estudiadas aparecen en las tablas de operacionalización. Además, se utilizó el espacio de la consulta de seguimiento para aplicar una entrevista clínica al familiar que los acompañó (madre, padre, tutor) y el examen físico completo, según está protocolizado. Esta información fue recogida en un cuestionario semiestructurado.

Fueron clasificados de acuerdo a los percentiles correspondientes la evaluación nutricional por las tablas cubanas de talla/edad y peso/edad para cada sexo.

Fueron evaluados resultados de complementarios previamente indicados (hemograma y hemoquímica) con el fin de determinar complicación asociada a la enfermedad o toxicidad asociada a la terapia ARV, así como el valor absoluto de linfocitos CD4 y porcentaje, para posterior clasificación del estado inmune y cuantificación de la carga viral plasmática.

A los pacientes que presentaron carga viral por encima de 1000 copias/ml se les realizó estudios de resistencia y posteriormente fueron evaluados. Respecto al tratamiento ARV se exploró la existencia de reacciones adversas asociadas y se determinó si es adecuado según último estudio de resistencia y dosis terapéutica. Se indagó la adherencia a la terapia antirretroviral, la cual fue estimada por reporte de familiar a cargo y del paciente cuando fue mayor de diez años y se realizó recuento de la medicación administrada, Se consideró un cumplimiento adecuado cuando la adherencia al mismo fue igual o superior al 95%. Finalmente se determinó la existencia de una buena respuesta cuando no se presentó fallo, virológico inmunológico o clínico.

La determinación de la carga viral, de los linfocitos CD4 y Los estudios de resistencia a los pacientes correspondiente se realizó en el laboratorio de IPK.

Tabla 4. Operacionalización de las variables

Variables demográficas			
Variables	Clasificación	Definición	Escala
Edad actual	Cuantitativa discreta	Edad en años cumplido desde el nacimiento hasta el día de la consulta	• 1 a 4 • 5 a 9 • 10 a 14 • 15 a 18 más
Género	Cualitativa nominal dicotómica	Condición biológica que define los caracteres sexuales	• Femenino • Masculino

Tabla 4. Operacionalización de las variables

Variables epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, al diagnóstico.			
Vía de transmisión del virus	Cualitativa nominal politómica	Vía de penetración del virus al organismo humano	• Vertical • Lactancia materna • Parenteral (Transfusión) • Sexual
Edad al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Edad en años cumplido al diagnóstico de VIH	• Menos de 1año • 1 a 4 • 5 a 9 • 10 a 14 • 15 o más
Carga viral plasmática basal	Cuantitativa discreta	Detección y cuantificación de ARN viral en el plasma, al diagnóstico. Suele expresarse en número de copias/ml	• No detectable • Menos de 1000 copias/ml • De 1000 a 10 mil copias/ml • Mayor de 10 mil copias/ml

Valor de CD4 basal	Cuantitativa discreta	Valor absoluto y porcentaje de linfocitos CD4+ presentes en un mm3 de sangre, al diagnóstico	• >500 /mm3 • 350-499 /mm3 • 200-349 /mm3 • <200 /mm3
Clasificación inmunológica	Cualitativa nominal politómica	Estado inmune del paciente, determinado por el valor de los CD4	• Ninguna (>500) • Leve(350-499) • Avanzada (200-349) • Grave (<200)
Clasificación clínica	Cualitativa nominal politómica	Estadificación clínica determinado por estado inmune y manifestaciones clínicas asociadas al VIH (OMS 2010)	• I (asintomático) • II • III • IV (estadio sida)
Complicaciones asociadas al sida	Cualitativa nominal dicotómica.	Se considerarán las patologías asociadas al estadio IV o sida	• Si • No

Variables clínicas y de laboratorio en la última consulta.			
Tiempo de diagnóstico VIH	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde que se realizó el diagnóstico de VIH hasta la fecha de la última consulta.	• Menos de 1 año • 1 a 4 • 5 a 9 • 10 o más
Complicaciones asociadas al sida	Cualitativa nominal dicotómica.	Se considerarán las patologías asociadas al estadio IV o sida	• Si • No
Carga viral plasmática en la última consulta.	Cuantitativa discreta	Detección y cuantificación de ARN viral en el plasma, al diagnóstico. Suele expresarse en número de copias/ml	• No detectable • Menos de 1000 copias/ml • De 1000 a 10 mil copias/ml • Mayor de 10 mil copias/ml
Valor de CD4 en la última consulta	Cuantitativa discreta	Valor absoluto y porcentaje de linfocitos CD4+ presentes en un mm3 de sangre, al diagnóstico	• >500 /mm3 (>25%) • 350-499 /mm3 (20-25%) • 200-349 /mm3 (15-19%)

			• <200 /mm³ (<15%)
Clasificación inmunológica	Cualitativa nominal politómica	Estado inmune del paciente, determinado por el valor de los CD4	• Ninguna (>500) • Leve (350-499) • Avanzada (200-349) • Grave (<200)
Diagnóstico Tardío	Cualitativo nominal	Caso VIH que al momento del diagnóstico se encuentre en estadio III o IV	• Si • No
Variables relacionadas al tratamiento			
Esquemas de terapia ARV	Cualitativa nominal	Combinación de fármacos que actúan sobre el VIH	• INTR (inhibidores de la transcriptasa análogo de nucleosidos). • INNTR (inhibidores de la transcriptasa no análogos)

			de nucleosidos). • IP (inhibidores de la proteasa. • II (inhibidores de la integrasa.)
Números de terapias ARV usadas	Cuantitativa continua	Numero de esquemas de tratamientos usados hasta la fecha	• 1 • 2 • 3 o más
Adherencia a terapia ARV	Cualitativa nominal dicotómica	Se ajusta a la toma adecuada de todos los medicamentos antirretrovirales prescritos en las dosis e intervalos indicados por el profesional de la salud	• Buena • Mala
Resistencia a terapia ARV	Cualitativa nominal politómica	Implica la pérdida de efectividad de un fármaco antirretroviral, generalmente secundaria a una o más mutaciones en el genoma viral.	• INTR • INNTR • IP • II

Variables de respuesta a la terapia ARV.			
Respuesta a la terapia ARV	Cualitativa nominal	Respuesta establecida por el estado virológico, inmunológico y clínico del paciente con terapia ARV	• Buena • Mala
Fallo virológico	Cualitativa nominal Dicotómica	Carga viral plasmática por encima de 1000	• Si • No
Fallo inmunológico	Cualitativa nominal Dicotómica	Conteo de CD4 que cae debajo del valor de CD4 basal o por debajo de 100cel/mm3	• Si • No
Fallo clínico	Cualitativa nominal Dicotómica	Evento clínico nuevo o recurrente que indique inmunodeficiencia avanzada o severa	• Si • No

4.4. Análisis de la información

Para la tabulación de datos se utilizó el programa Microsoft Excel, con posterior análisis estadístico en los programas SPSS 21. Se realizaron análisis de frecuencias absolutas y relativas para cada caso. Para buscar asociaciones entre la respuesta a la terapia ARV y las variables estudiadas se realizó un análisis utilizando la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, tomándose como significativos aquellos valores con $p < 0,05$. Para evaluar la magnitud de la asociación entre las variables estudiadas y la probabilidad de tener una mala respuesta se calculó la razón de productos cruzados (Odds ratio). Se consideró como factores asociados aquellos en los cuales el valor de la Odds ratio calculada sea > 1 y el intervalo de confianza no incluya el valor 1. Los resultados se expresaron en tablas y figuras adecuadas al tipo de variable.

4.5. Consideraciones éticas

Este proyecto de investigación fue aprobado por la Comisión Científica del Hospital y el Comité de Ética del IPK.

Se brindó al familiar la hoja informativa y se le solicitó el consentimiento informado (madre, padre o tutor) que acompañó al paciente a la consulta de pediatría del Instituto. En este trabajo no se alteraron los protocolos de atención establecidos para el seguimiento a los pacientes en edad pediátrica que viven con VIH. Todos los procedimientos que se les realizaron están contenidos en las Guías de atención al paciente. Se mantuvo total confidencialidad y seguridad en la conservación de los datos de cada caso.

La investigación no contiene conflictos de intereses entre los investigadores, instituciones u organismos involucrados.

V. RESULTADOS

Para la caracterización demográfica de los 36 niños estudiados se analizaron las variables edad y género (Tabla 5). Se encontró que más de 3/4 de los pacientes involucrados en el estudio, eran adolescentes. De acuerdo con la variable sexo existió ligero predominio del femenino (55,6 %).

Tabla 5. Distribución de los pacientes analizados en el estudio según edad y género, IPK enero 2018-enero 2020.

Edad (años)	N (%)
1-4	4(11,1)
5-9	4(11,1)
10-14	6(16,7)
15-18	22(61,1)
Género	
Masculino	16(44,4)
Femenino	20(55,6)

Fuente: Historias Clínicas

Las características clínicas al diagnóstico se muestran en la Tabla 6. Del total de pacientes, 16 adquirieron el VIH por transmisión vertical (44.4%), seguido de los que se infectaron a través de la vía sexual (38.9%). Más del 50% de los pacientes fueron diagnosticados antes de los cuatro años de edad, siete (19.4%) antes del año. Entre los estadios clínicos de la infección por VIH, predominaron el cuatro y uno con 30,5% y 27.8%, respectivamente. De los pacientes, siete, manifestaron al diagnóstico complicaciones asociadas al sida. El 30.5% de los niños vivían con VIH por más de diez años.

Tabla 6. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes analizados en el estudio, IPK enero 2018-enero 2020.

Variables	N (%)
Vía de Transmisión	
Vertical	16(44,4)
Sexual	14(38,9)
Lactancia	4(11,1)
Transfusión	2(5,6)
Edad al diagnóstico (años)	
<1	7(19,4)
1-4	13(36,1)
5-9	1(2,8)
10-14	1(2,8)
15-18	14(38,9)
Estadio clínico al diagnóstico	
1	10(27,8)
2	9(25,0)
3	6(16,7)
4	11(30,5)
Complicaciones asociadas al sida	
si	7(19,4)
no	29(80,6)
Tiempo viviendo con VIH (años)	
<1	2(5,6)
1-4	20(55,6)
5-9	3(8,3)
10 o más	11(30,5)

Fuente: Historias Clínicas

En la tabla 7 se aprecia que se utiliza terapia ARV en el 100% de los niños analizados. El esquema de tratamiento que predominó en el 77,8% de los pacientes fue la combinación de INTR+INNTR. El 61.1% ha usado más de un tratamiento y el 38.9% lleva más de cinco años usando tratamiento antirretroviral.

Tabla 7. Aspectos relacionados con la terapia antirretroviral de la población de estudio, IPK enero 2018-enero 2020.

Variables	N (%)
Esquema de terapia actual	
INTR+INNTR	28 (77,8)
INTR+IP	5 (13,9)
INTR+II	3 (8,3)
Terapias usadas	
1	14 (38,9)
2	18 (50)
3 o más	4 (11,1)
Tiempo de terapia (años)	
<1	2 (5,6)
1-4	20 (55,6)
5 o más	14 (38,9)

Fuente: Historias Clínicas

INTR: Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos, INNTR: Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos, IP: inhibidores de la proteasa, II: Inhibidores de la integrasa.

Los valores de la carga viral, estado inmunológico y complicaciones asociadas al sida, al inicio de la terapia ARV y en la última consulta, se muestran en la Tabla 8. Se apreció que la carga viral al diagnóstico estaba por encima de 10 mil copias/ml en 23 de los pacientes. En la última consulta, la mayoría de los niños poseían valores de carga viral no detectable. Con respecto a la clasificación inmunológica, al diagnóstico el 72.2% presentaba algún grado de inmunosupresión y el 66.7% de los niños no mostraron supresión inmunológica en la última evaluación.

Al inicio del tratamiento se encontraban con inmunosupresión grave el 30.5% de los pacientes y en la última consulta tres pacientes (8.3%). Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los niños con y sin inmunosupresión ($p=0.0021$). La investigación constató que es 5.2 veces más probable que los niños en la última consulta estén sin inmunosupresión con respecto al diagnóstico inicial. En la actual investigación, tres de los niños presentaron complicaciones asociadas al sida, en la última consulta.

Tabla 8 Distribución de los pacientes analizados según estado virológico, estado inmunológico y complicaciones asociadas al sida, al diagnóstico y en la última consulta realizada, IPK enero 2018-enero 2020.

Variable	Al diagnóstico N (%)	Última consulta N (%)	OR (IC)	P
Carga viral (copias/ml)				
No detectable	0	25 (69.4)	-	0.000
<1000	0	0		
1000-10 000	10 (27.8)	6 (16.7)		
>10 000	26(72.2)	5 (11.1)		
Estado inmunológico				
Sin inmunosupresión	10 (27.8)	24 (66.7)	5.2 (1.90-14.22)	0.0021
Inmunosupresión leve	9 (25)	5 (13.9)		
Inmunosupresión avanzada	6 (16.7)	4 (11.1)		
Inmunosupresión grave	11 (30.5)	3 (8.3)		
Complicaciones asociadas al sida				
Si	7 (19.4)	3 (8.3)	2.43 (0.62-9.50)	0.3269
No	29 (80.6)	33 (91.7)		

Fuente: Historias Clínicas

La figura 1 mostró que más de dos tercios de los 36 niños analizados (69%) presentaron buena respuesta a la terapia ARV.

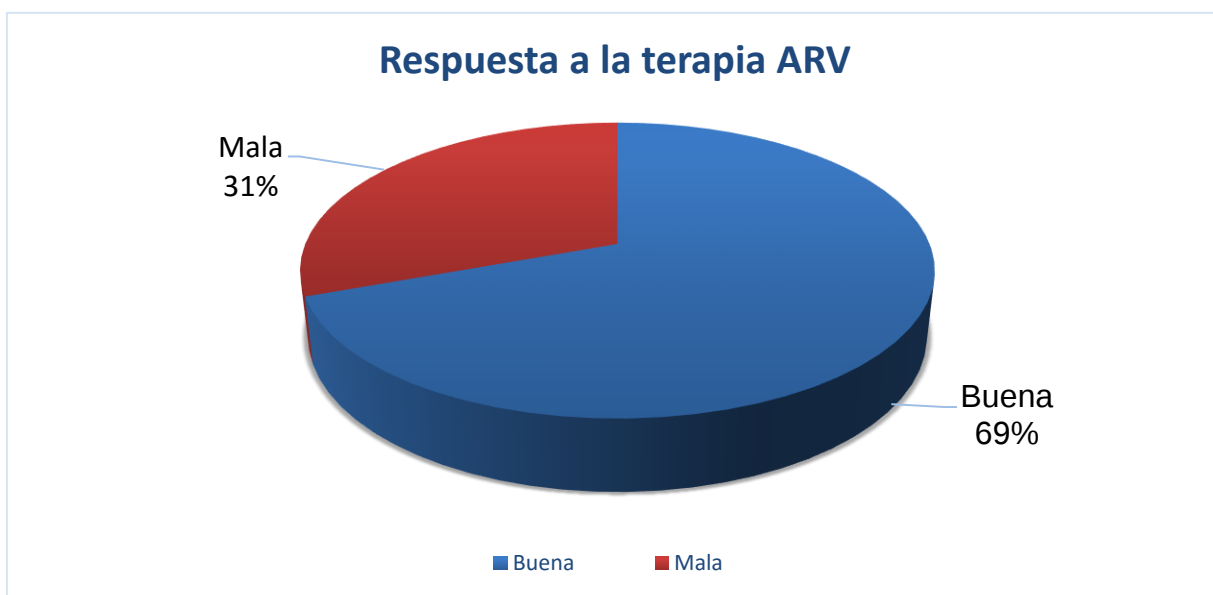


Figura1. Respuesta a la terapia antirretroviral de los pacientes con infección por VIH, IPK enero 2018-enero 2020.

En la tabla 9 se observan que entre los pacientes con mala respuesta a la terapia ARV, todos presentaron fallo virológico y el 72.6% tuvo además fallo inmunológico asociado. El fallo virológico, inmunológico y clínico se constató en tres pacientes.

Tabla 9. Fallo virológico, inmunológico y clínico en pacientes con mala respuesta a la terapia ARV, IPK enero 2018-enero 2020.

Mala respuesta	N (%)
Fallo virológico	3(27,3)
Fallo virológico e inmunológico	5(45,4)
Fallo virológico, inmunológico y clínico	3(27,3)

Fuente: Historias Clínicas

En la tabla 10 se muestra la distribución de los pacientes teniendo en cuenta variables clínicas y la buena o mala respuesta a la terapia ARV. En ambos grupos prevalecieron las vías de transmisión vertical y sexual. No se reportaron casos de transmisión por transfusión en el grupo de pacientes con mala respuesta. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la transmisión vertical y el resto las vías ($p=0.777$). El estadio clínico uno y cuatro predominaron en el actual estudio, ambos presentaron igual distribución en el grupo de buena respuesta (22.2 %). Se destaca el estadio dos en el grupo de mala respuesta (13.9%). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre el estadio uno y el resto ($p=0.654$). El análisis de la distribución de muestras según el tiempo viviendo con el VIH existió una mayor proporción de pacientes, con menos de cinco años con el virus y con buena respuesta (47.2%). En los pacientes que tuvieron mala respuesta hubo un discreto predominio en aquellos que llevaban más de cinco años infestados con el VIH, sin diferencias estadísticamente significativas (0.391). El porcentaje de pacientes sin inmunosupresión, se constató en el grupo de buena respuesta con 21 niños (58.3%). En el grupo de mala respuesta se destacó el grupo con algún grado de inmunosupresión (22.2%). Se describió diferencias estadísticamente significativas para dicha variable ($p=0.003$). Es válido comentar que hay 14 veces más probabilidad que los niños con buena respuesta a la terapia ARV no tengan inmunosupresión.

Tabla 10. Distribución de los pacientes según variables clínicas y respuesta a la terapia ARV, IPK enero 2018-enero 2020.

Variables	Buena respuesta N (%)	Mala respuesta N (%)	OR (IC)	Valor de p
Vía de transmisión				
vertical	11(30.5)	5 (13.9)	0.94 (0.23-3.92)	0.777
lactancia	2 (5.6)	2 (5.5)		
transfusión	2 (5.6)	0 (0)		
sexual	10 (27.8)	4(11.1)		
Estadio clínico al diagnóstico				
I	8 (22.2)	2 (5.6)	2.11 (0.37-12.15)	0.654
II	4 (11.1)	5 (13.9)		
III	5 (13.9)	1 (2.8)		
IV	8 (22.2)	3 (8.3)		
Tiempo viviendo con VIH (años)				
<5	17(47.2)	5(13.9)	0.39 (0.09-1.68)	0.391
5 o más	8(19.4)	6(16.7)		
Estado inmunológico actual				
Sin inmunosupresión	21(58.3)	3(8.3)	14.0 (2.55-76.95)	0.003
Con inmunosupresión	4(11.1)	8(22.2)		

Fuente: Historias Clínicas

La figura 2 muestra la relación entre el diagnóstico tardío y la respuesta a la terapia ARV, en donde se observa que los pacientes con mala respuesta representan menos de un cuarto (24%) de los pacientes con diagnóstico tardío.

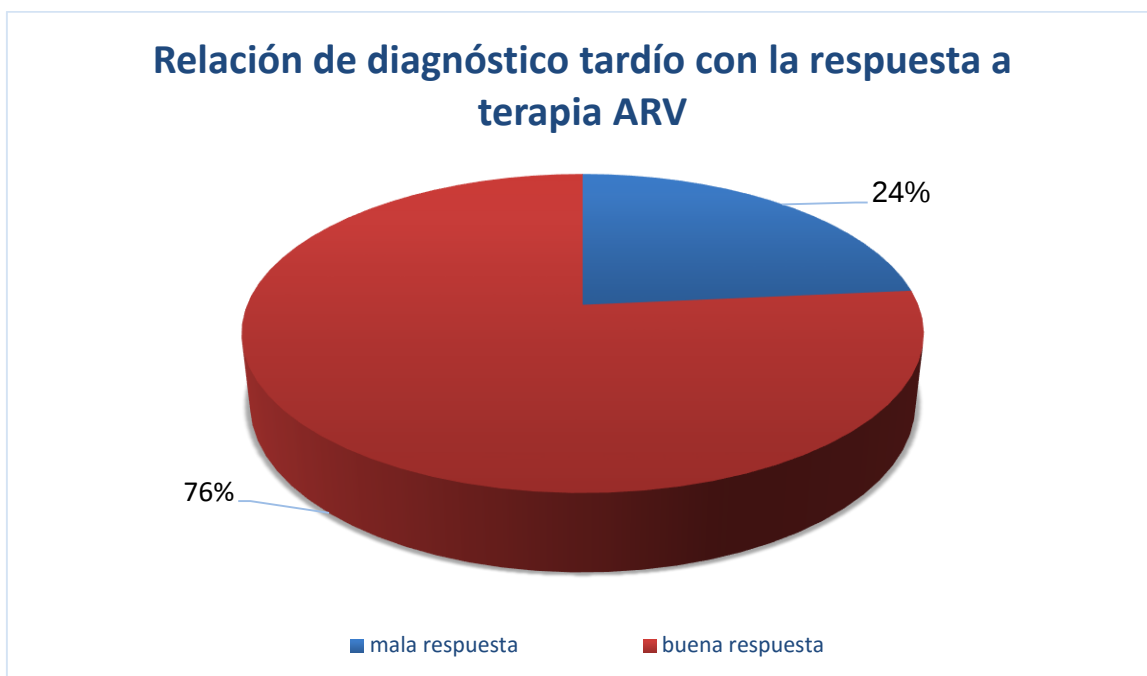


Figura 2 Diagnóstico tardío y respuesta a la terapia antirretroviral, IPK enero 2018-enero 2020.

En el análisis de la tabla 11 se refleja la distribución de los pacientes teniendo en cuenta aspectos del tratamiento y respuesta a la terapia ARV. La mayor proporción de pacientes con buena respuesta llevaban menos de cinco años con tratamiento 17 (47.2%), existió ligero predominio de los pacientes con más de un cambio en el esquema de tratamiento pacientes con buena respuesta. 13 (36.1%). La actual investigación identificó que el tratamiento INTR + INNTR alcanzó el mayor porcentaje con 50% y 27.8%, respectivamente. Para ninguna de las tres variables anteriores existieron diferencias estadísticamente significativas. De los 11 niños con fallo terapéutico, todos presentaban adherencia inadecuada. Existió diferencias estadísticamente significativas para esta variable ($p=0.000$).

Tabla 11. Distribución de los pacientes según aspectos del tratamiento y respuesta a la terapia ARV.IPK enero 2018-enero 2020.

Variables	Buena respuesta N(%)	Mala respuesta N(%)	OR (IC)	Valor de p
Tiempo de tratamiento (años)				
<5	17(47.2)	5(13.9)	0.41	0.273
5 o más	8 (22.2)	6(16.7)	(0.10-1.67)	
Cambios de tratamiento				
1	12(33.3)	2(5.6)	6.28	0.214
>1	13(36.1)	9(25)	(0.05-1.40)	
Esquema de tratamiento				
INTR+INNTR	18(50)	10(27.8)	-	0.380
INTR+IP	4(11.1)	1(2.8)		
INTR+II	3(8.3)	0(0)		
Adherencia				
Si	25(69.4)	0(0)	-	0.000
No	0(0)	11(30.5)		

Fuente: Historias Clínica

De los 11 niños que presentaron mala respuesta a la terapia ARV (tabla 12), cinco (45,5%) presentaron mutaciones de resistencia secundarias, dos de ellos a INTR, uno INNTR, uno a ambos grupos INTR y INNTR y otro paciente a IP y. Los ARV comprometidos fueron nevirapina, efavirenz, lamivudina, zidovudina, lopinavir/ritonavir.

Tabla 12. Distribución de fármacos ARV según resistencia a la terapia ARV en pacientes con mala respuesta. IPK enero 2018-enero 2020.

Grupo de fármacos	No (%)	Fármacos
INTR	2(18,2)	AZT, 3TC
INNTR	1(9,1)	EFV, NEV
INTR + INNTR	1(9,1)	AZT, 3TC, EFV, NEV
IP	1(9,1)	Lopinavir/ritonavir
Sensible	6(54,5)	-

Fuente: Historias Clínicas

AZT: zidovudina, 3TC: Lamivudina, EFV: efavirenz, NEV: nevirapina

VI. DISCUSIÓN

Este estudio transversal nos permite describir la situación actual de nuestra población de pacientes pediátricos y adolescentes infectados por el VIH, atendidos en el IPK al igual que la respuesta al tratamiento antirretroviral y factores relacionados a esta.

Dentro de las características generales de la población de estudio, existió un predominio en adolescentes, el grupo etario que prevaleció se encontraba en un rango de edad entre los 15 y 18 años, estos resultados concuerdan según informes nacionales ⁽⁴⁵⁾, sin embargo, no coinciden con los reportados en estudios de la región latinoamericana donde presentaron mayor prevalencia en las edades comprendidas entre dos y diez años ^(46-49, 52, 57). Lo cual es atribuido a que muchos de nuestros pacientes infectados por transmisión vertical ya son adolescentes que han aumentado su esperanza de vida, tras el inicio de la terapia ARV y, por otra la eliminación de la transmisión materno infantil desde el año 2015, por lo cual ha disminuido la prevalencia de pacientes en edades tempranas.

Los pacientes evaluados mostraron un ligero predominio del sexo femenino. En nuestro país existe un predominio del sexo masculino en edad pediátrica ⁽⁴⁵⁾, mientras que trabajos investigativos de Latinoamérica, África y Europa muestran un comportamiento similar respecto al género, independientemente de la vía de transmisión ^(47-50,51, 52, 57). En relación a ello, la UNICEF informa que, de dos tercios de las nuevas infecciones a nivel mundial, por el VIH, que ocurre entre los adolescentes de 15 a 19 años, se producen en las niñas ⁽⁵¹⁾. Aunque aún son más los varones que las mujeres la feminización de la enfermedad es una tendencia inexorable.

Según lo reportado por la ONUSIDA la principal vía de transmisión del VIH en niños es la vía vertical o materno-infantil, en más del 90-95% de los casos, aunque también hay pacientes pediátricos infectados por vía sexual, parenteral o transfusional ^(21, 51). Teniendo en cuenta el tipo de transmisión del VIH en la población pediátrica estudiada se constata, que un poco más de la mitad de los pacientes (55,5%) se contagiaron por transmisión de madre a hijo, seguido de la

transmisión por vía sexual, lo cual difiere de otras publicaciones donde la transmisión vertical es la vía de adquisición del VIH en más del 80% de los niños infectados. Ejemplo de ello son estudios en Asia, África y América Latina en los cuales se ha identificado que el parto vaginal es la principal vía de adquirir el virus en infantes, ^(46-49, 52-54). En nuestro país la pesquisa del VIH en la mujer gestante permite implementar el plan estratégico para evitar la transmisión madre a hijo del VIH y con ello, evitar mayoritariamente el nacimiento de nuevos niños infectados. En nuestro estudio la transmisión de VIH por vía parenteral fue infrecuente, no constituyendo en Cuba esto un problema de salud. Se procede según la recomendación de la OMS, que toda la sangre donada para ser utilizada en transfusiones se someta como mínimo, a pruebas de detección del VIH, de los virus de la hepatitis B y C y de la sífilis. Otros estudios reportan cifras relativamente bajas pero en mayor proporción, tal es el caso de Gonzales y colaboradores en Perú que obtuvo en su estudio que un 9.72% de niños infectados por transfusión sanguínea ⁽⁴⁷⁾ y Monsalve-Arteaga y colaboradores en Venezuela reportando un 6.3% ⁽⁵⁸⁾.

Más del 50% de los pacientes fueron diagnosticados antes de los cuatro años de edad, siete (19,4%) antes del año. Lo cual se corresponde con la vía de transmisión de nuestra población. Todo paciente diagnosticado con VIH es clasificado clínica e inmunológicamente, en Cuba para la clasificación clínica de niños y adolescentes se utiliza la clasificación propuesta por la OMS en el 2010 la cual establece cuatro categorías clínicas. Es llamativo que el 47,2% presentó un diagnóstico tardío (estadio clínico tres y cuatro), de ellos un 30% en estadio sida, lo cual no se corresponde con los reportes nacionales ⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, es necesario esclarecer que muchos de los pacientes que acudían a la consulta del IPK, eran aquellos remitidos de centros atención secundaria por presentar mayores complicaciones asociadas a la enfermedad, las cuales se presentan con más frecuencia en estadios tardíos. De estos niños siete se habían infectado por transmisión sexual, ocho por transmisión materno infantil y dos por transfusión. Mientras que otros estudios internacionales de Latinoamérica y España, muestran resultados similares a los nuestros, pero en mayor número reportando estos entre un 36% a un 77% de casos

en estadio sida al diagnóstico ^(46-48, 50, 52, 53, 55, 56, 59). Podemos atribuir, además, estos resultados encontrados a que la infección por VIH en niños progresa con más rapidez, en especial aquellos infectado por vía vertical. Hasta el 40% de los lactantes puede llegar al estadio sida y hasta la mitad de los niños sin tratamiento fallece en los primeros dos años de vida ⁽³⁶⁾.

Otra característica observada durante la infección por VIH es la presencia de enfermedades oportunistas asociadas con el grado de inmunosupresión. De los pacientes, siete manifestaron al diagnóstico complicaciones asociadas al sida. Las complicaciones infecciosas fueron neumonía por pneumocystis, candidiasis esofágica, miocardiopatía asociada al VIH, infección visceral por el citomegalovirus y las complicaciones tumorales fueron linfoma no Hodgkin en un caso, y el sarcoma de Kaposi que se identificó en dos pacientes. Cabe destacar que, de estos pacientes con complicaciones, cuatro concomitaron además con fallo en el medro. Otros estudios han reportado pacientes con afecciones similares además de casos reportados con encefalopatía por el VIH, colitis y hepatoesplenomegalia, por citomegalovirus, neumonía por pneumocystis, criptosporidiosis *Cryptococcus neoformans*, tuberculosis y *Toxoplasma gondii*, También se han encontrado alto porcentaje de desnutrición al momento del diagnóstico ^(47, 55-57). El 69.5 % de nuestros pacientes llevaba menos de diez años viviendo con el VIH.

Los pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento ARV tienen menos riesgo de contraer infecciones oportunistas; su riesgo de morir también se reduce. Cuanto más temprano se inicie el tratamiento mayor será la posibilidad de normalizar el recuento de linfocitos CD4 y mejorar la respuesta inmunitaria. En nuestra investigación se apreció que se utilizó terapia ARV en el 100% de los niños analizados. Todos ellos con un estudio de resistencia previo al tratamiento y con dosis adecuadas según su edad y peso. El esquema de tratamiento predominante fue la combinación de dos INTR+ un INNTR. Esto se corresponde según lo establecido por el Plan Estratégico Nacional (PEN). Existen otras publicaciones en países de la región en donde predominan esquemas similares al nuestro, como es en Brazil, Chile, Colombia y Ecuador ^(46, 55,57, 59). Sin embargo, estudios en México y

Nicaragua reportaron un predominio de pacientes tratados con combinaciones con INTR+IP ^(52, 60). Lo cual puede variar en dependencia de los protocolos de los diferentes países, de la disponibilidad y costos de los fármacos. Debemos señalar que contamos con elevada proporción de adolescentes que reciben pautas fijas combinadas, así como pautas de una vez al día, estrategias que facilitan la adherencia. Actualmente se utiliza el DTG como fármaco de primera línea en el tratamiento ARV en adolescentes, en nuestro estudio solamente tenemos tres pacientes con este fármaco correspondiendo a los últimos diagnosticados, lo cual se comporta de forma similar por lo reportado en España ⁽⁵⁰⁾. El resto se encuentra utilizando esquemas de segunda línea los cuales eran los de elección en el momento de su diagnóstico, las adolescentes con riesgo preconcepcional y los niños menores de 13 años se encuentran usando esquemas de primera línea y segunda línea, según lo establecido en nuestro Plan Estratégico Nacional. Más de la mitad de los niños estudiados (61.1%) necesitó más de un tratamiento ARV, lo cual estuvo relacionado a reacciones adversas y a resistencia a la terapia. Comportamiento similar se encontró en estudios realizados en Europa, Asia y América Latina, en los cuales se ha identificado que la principal razón para modificar la terapia es la toxicidad medicamentosa y los efectos adversos ^(49, 50, 52, 53).

El objetivo del tratamiento ARV será reducir los niveles de carga viral, esta debe reducirse hasta niveles no detectables en un período de tres a seis meses tras el inicio de la terapia ARV. Este estudio mostró que en un alto porcentaje de los pacientes se cumplió el objetivo de reducir los niveles de carga viral, ya que al diagnóstico se apreció que la carga viral estaba por encima de 10 mil copias/ml en el 72.2% de los pacientes. En la última consulta de seguimiento esta cifra disminuyó al 11,1% de la población y el un 69.4% se encontraba no detectable. Gómez y colaboradores en Colombia en el año 2020 reportaron cifras similares en el seguimiento de pacientes con VIH, donde se encontró un 68,42% de la población con carga no detectable y el 26, 31% con niveles bajos ⁽⁴⁴⁾. Estos resultados coinciden con los reportados además por Román Santoyo y colaboradores en

México ⁽⁵²⁾. Mientras Gonzales y colaboradores en Perú reportaron mayores cifras de falla al tratamiento ⁽⁴⁷⁾.

La determinación del número y porcentaje de linfocitos CD4 es un parámetro indispensable en la atención médica a los pacientes infectados por VIH, se emplea para estadificar la infección y como guía en la toma de conducta clínica. La OMS propone cuatro categorías inmunológicas basadas en el recuento de linfocitos CD4. Con respecto a la clasificación inmunológica de los pacientes, se evidenció que al diagnóstico el 72,3% presentaba algún grado de inmunosupresión, de ellos el 30,5% presentaba inmunosupresión grave. Posterior al inicio de la terapia ARV es notable, que el 66.7% de los niños no mostraron evidencia de supresión inmunológica en la última evaluación y el 13,9 % presentaba una inmunosupresión ligera, demostrando que estaban respondiendo adecuadamente a los tratamientos antirretrovirales. El 8.3 %, no mostró mejoría en su estado inmune, presentando inmunosupresión grave. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los niños con y sin inmunosupresión ($p=0.0021$). La investigación constató que es 5.2 veces más probable que los niños en la última consulta estén sin inmunosupresión con respecto al diagnóstico inicial. Estos resultados coinciden con lo publicado por Santoyo Roman ⁽⁵²⁾ y por Mojica Romero en Nicaragua reportando este último un 63.9% de pacientes sin inmunosupresión ⁽⁶⁰⁾. Por lo tanto el estudio demostró la efectividad de la medicación a lo largo del tiempo en la población que mejoró su estado virológico e inmunológico.

En la actual investigación, en tres de los niños se confirmaron complicaciones asociadas al sida, en el último seguimiento realizado, dos de ellos presentaron fallo en el medro y uno es una paciente que su debut fue con un linfoma y si bien se encuentra con una evolución favorable no presenta aún total remisión. El estado nutricional de nuestros pacientes mejoró luego de la iniciación del tratamiento al igual que en reportes como el de Oberto y colaboradores en el año 2021 en Argentina evidenciándose 83,93% con un peso normal luego de iniciada la terapia ARV ⁽⁵⁶⁾, al igual que en estudios como el de Hu y colaboradores en donde se evaluaron a 749 pacientes de manera retrospectiva en un intervalo de dos años,

evidenciándose la mejora de 55.2% de los 125 pacientes que tenían bajo peso al inicio del estudio ⁽⁶¹⁾. No se constató la presencia de infecciones oportunistas, coincidiendo con lo reportado por Jiménez de Ory y colaboradores en España ⁽⁵⁰⁾. Por otra parte, el predominio de hospitalización por neumonía bacteriana y tuberculosis fue observado en otras investigaciones con niños infectados por el VIH, en la región ^(47, 55, 57). Asimismo, esto coincide con lo reportado en Latinoamérica por Alarcón y colaboradores, refiriendo que la presencia de altas tasas de neumonía bacteriana a pesar de la presencia de recuentos adecuados de linfocitos CD4 ⁽⁶²⁾. Esto no ocurrió en nuestra población de estudio, lo cual podría deberse a la diferencia de la cobertura de vacunaciones en estas poblaciones. En Cuba existe un programa de vacunación completo y eficaz que incluye a todos los niños, garantizando que se cumpla este estrictamente en especial con los pacientes más vulnerables, como es el caso de los pacientes con VIH, de igual modo existe el seguimiento continuo y multidisciplinario en estos pacientes según lo implementado por el Programa Materno Infantil que podría explicar parte de estos resultados.

Podemos decir que un paciente presenta una buena respuesta a la terapia antirretroviral cuando presenta cargas virales no detectables y reconstitución de su sistema inmune. Sin embargo, en la edad pediátrica existen otros factores que determinan una buena respuesta al tratamiento como son: adecuado desarrollo pondoestatural, buen desarrollo psicomotor acorde con la edad del paciente, ausencia de enfermedades oportunistas, buena tolerancia a la terapia ARV y ausencia de toxicidad asociadas a esta. En nuestra población, los pacientes estudiados presentaron adecuado desarrollo psicomotor y buena tolerancia a la terapia. Mientras que en otros aspectos hubo variaciones que determinaron la respuesta a la terapia ARV. El 69 % de nuestros niños presentaron resultados favorables respecto a los parámetros previamente mencionados, por lo que mostraron una buena respuesta, mientras el otro 31% se vio afectado en uno o varios aspectos presentando una mala respuesta a la terapia ARV. Vale destacar que no presentamos ningún paciente que pasara a estadio sida, después de iniciada la terapia ARV.

La evolución inmunológica y de la carga viral evidenciada en este estudio muestra una tendencia similar a la ya observada en otras poblaciones de niños con tratamiento antirretroviral^(46,47,50,52,55). En nuestro trabajo constatamos que todos los pacientes que presentaron mala respuesta a la terapia ARV, mostraron fracaso virológico, coincidiendo con lo reportado por Villar en Colombia con un 31.58% de la población con carga viral detectable ⁽⁴⁶⁾. Sin embargo Gonzales reportó que un 66.67% de sus pacientes presentó falla al tratamiento ⁽⁴⁷⁾ siendo similar a lo observado por Rath y colaboradores en su muestra de 46 niños, con 56.5% de pacientes con falla virológica al tratamiento ⁽⁶³⁾.

El tratamiento antirretroviral de gran actividad, consigue una reconstitución inmunológica lenta pero progresiva. No obstante, no en todos los pacientes tratados esto es posible. Existen subgrupos de pacientes en los que se logra una adecuada supresión en la replicación viral sin recuperación inmunológica (éxito virológico/fracaso inmunológico [EV/FI]), o, por el contrario, pacientes que presentan recuperación inmunológica sin lograr disminución importante en la carga viral (fracaso virológico/éxito inmunológico [FV/EI]). Estos dos tipos de respuesta al tratamiento son conocidos como respuestas discordantes. En nuestro estudio encontramos que tres pacientes (27.3 %) que presentaron FV/EI, resultados similares reportaron Villar en Colombia y Abadie en Ecuador ^(46, 68). Sin embargo Roman Santoyo en su estudio presentó 3 pacientes (9.6%) que tenían carga viral indetectable y conteo de CD4 para la edad con inmunosupresión moderada y no tuvo ningún paciente con recuperación inmunológica y fracaso virológico ⁽⁵²⁾. Romano Mazzotti presentó en su trabajo de pacientes con respuestas discordante a los 12 meses de tratamiento 30 (53.5%) presentaron respuesta discordante: 17 (30.4%) con FV/EI y 13 (23.2%) con EV/FI ⁽⁶⁴⁾. Existen varios factores predictores de respuesta discordante. Se ha observado que la respuesta discordante es más frecuente en la población pediátrica que en la adulta, sin embargo, existen diferencias en el comportamiento del VIH que no permiten la extrapolación de estudio realizados en adultos ⁽⁶⁵⁾. De los niños con mala respuesta

tres presentaron alguna complicación, asociado además al fallo viral e inmunológico, referidas previamente.

En el manejo del VIH, a pesar del gran desarrollo de los antirretrovirales, continúan produciéndose fallas en la respuesta al tratamiento, causada por diversos factores. En nuestro estudio encontramos que tanto en los grupos que presentaron buena y mala respuesta prevalecieron las vías de transmisión vertical y sexual. No se reportaron casos de transmisión por transfusión en el grupo de pacientes con mala respuesta. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la transmisión vertical y el resto de las vías ($p=0.777$). El estadio clínico al inicio de la terapia ARV no influyó en la respuesta al tratamiento. De modo que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el estadio uno y el resto ($p=0.654$). El análisis de la distribución de muestras según el tiempo viviendo con el VIH existió una mayor proporción de pacientes, con menos de cinco años con el virus y con buena respuesta (47.2%). En los pacientes que tuvieron mala respuesta hubo un discreto predominio en aquellos que llevaban más de cinco años infestados con el VIH, sin diferencias estadísticamente significativas (0.391). Resultados similares encontraron Abadie y colaboradores en Ecuador⁽⁶⁸⁾, Opromola y colaboradores en Brasil en estudio sobre fracaso virológico en pacientes pediátricos⁽⁵⁹⁾ y Monsalve-Arteaga en Venezuela que mediante análisis de supervivencia Kaplan Meier, no encontraron diferencias significativas entre las variables mencionadas y fracaso virológico⁽⁵⁸⁾. Si bien estas variables son predictoras de la evolución de la enfermedad, en nuestra investigación no encontramos significancias estadísticas al respecto, lo cual pudiese diferir en una evaluación en mayor período de tiempo. El porcentaje de pacientes sin inmunosupresión, se constató en el grupo de buena respuesta con 21 niños (58.3%). En el grupo de mala respuesta se destacó el grupo con algún grado de inmunosupresión con 8 (22.2%). Se describió diferencia estadísticamente significativa para dicha variable ($p=0.003$). Es válido comentar que nuestro estudio encontramos que existen 14 veces más probabilidad que los niños con buena respuesta a la terapia ARV no tengan inmunosupresión.

Se considera diagnóstico tardío cuando el paciente es diagnosticado en estadio tres o cuatro de la enfermedad, lo cual conlleva aun peor pronóstico. En nuestro estudio el 47.2% de los niños se encontraba en fase avanzada de la enfermedad al ser diagnosticados. De ellos más de la tercera parte (76.40%) presentó una buena respuesta a la terapia antirretroviral. Lo cual puede deberse a que los pacientes pediátricos tienen una respuesta mucho más favorable en relación con los adultos una vez iniciada la terapia ARV. De los pacientes que presentaron mala respuesta el 36,3% correspondía a los pacientes con diagnóstico tardío, lo cual coincide con Romano Mazzotti que refiere no haber identificado asociaciones significativas entre las características inmunológicas, ni virales, previas al inicio de la terapia ARV y la respuesta a tratamiento ⁽⁶⁴⁾, resultados afines obtuvo Opromola y colaboradores en Brazil y Megelea en Tanzania, en publicación sobre fracaso virológico en pacientes pediátricos ^(59,71). Es necesario precisar que esta variable no está recomendada para el seguimiento del control de la infección, pero se mantiene como variable predictora de falla inmunológica y clínica, que puede evidenciar quizás más un resultado del pobre control virológico que un factor en riesgo en sí.

La utilización de la terapia ARV asocia importantes inconvenientes que pueden disminuir considerablemente su eficacia con el tiempo, entre los que cabe destacar el desarrollo de resistencias, la dificultad en el cumplimiento terapéutico y la gran toxicidad que producen los fármacos. Los niños infectados con el VIH conllevan un reto importante en esta área, ya que seguramente vivirán más tiempo con la infección y con su terapia. La mayor proporción de pacientes con buena respuesta llevaban menos de cinco años con tratamiento 17 (47.2%), existió ligero predominio de los pacientes con más de un cambio en el esquema de tratamiento y con buena respuesta. 13 (36.1%). Para ninguna de las variables anteriores existieron diferencias estadísticamente significativas. Mientras que encontramos estudios cuyos resultados difirieron de los nuestros, como el de Gómez-Hernández y colaboradores en Colombia, que encontraron que los pacientes con cambio de esquema de terapia ARV tuvieron más falla virológica e infecciones oportunistas, comparado con los pacientes que no cambiaron de esquema ⁽⁴⁴⁾ y Zeleke en Etiopia

que encontró que llevar más de 60 meses en terapia ARV constituía un factor de riesgo para el fracaso virológico ⁽⁵⁴⁾. La actual investigación identificó que el tratamiento INTR + INNTR alcanzó el mayor porcentaje con 50% de pacientes con evolución favorable, no constatando diferencias estadísticamente significativas, entre las terapias usadas. Otros estudios obtuvieron resultados similares. En un estudio retrospectivo, a partir de historias clínicas de 56 niños de 0-12 años con VIH, asistentes al Hospital de Córdoba, entre 1998-2014 se analizaron variables clínicas, inmunológica y virológica según terapia con ARV administrado con inhibidores de proteasa (IP) y sin IP, y se demostró no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la terapia y las variables antes mencionadas ⁽⁴⁶⁾. De igual modo Caraballo y colaboradores en la comparación entre la efectividad de los esquemas de tratamiento empleados no evidenció diferencias estadísticamente significativas, mostrando que ambos esquemas funcionaban adecuadamente ⁽⁴⁹⁾. A la par, estudio realizado en Venezuela sobre morbilidad, mortalidad y falla al tratamiento antirretroviral en adolescentes con VIH / Sida en un hospital de referencia no se evidenciaron diferencias significativas entre los pacientes que iniciaban con IP o con INNTR en cuanto al riesgo de falla a la terapia ARV ⁽⁵⁸⁾. Estudio realizado en Tanzania sobre factores predictivos de fracaso virológico, no encontró el esquema ARV utilizado como un factor relevante ⁽⁷¹⁾.

A diferencia de otras enfermedades crónicas, la rápida replicación y mutación del VIH hace que se requieran grados muy elevados de adherencia ($\geq 95\%$) para lograr una supresión duradera de la carga viral. De los 11 niños con fallo terapéutico, todos presentaban adherencia inadecuada. Existiendo diferencias estadísticamente significativas para esta variable ($p=0.000$). En pediatría, a todas estas variables se les debe sumar el hecho de que los niños no son autosuficientes en relación con la administración de las drogas y esto condiciona enormemente la adherencia, dado que dependen de un tercero responsable que asegure la toma correspondiente. Otro factor influyente está relacionado con las presentaciones farmacéuticas parcialmente accesibles para la población pediátrica, lo que dificulta, junto con todo lo anteriormente descrito, la adherencia al tratamiento. En estudio realizado por

Balbariski en Argentina en el seguimiento de 28 niños con HIV/sida durante un período de nueve meses en promedio, se comprobó que 18 de ellos 64 %, presentaron una adecuada adherencia al tratamiento implementado, (grupo A), mientras que los diez restantes, (36%), presentaron una adherencia inferior al 95% (grupo B). En los niños del grupo A aumentó el nivel de CD4, valor que difirió en forma significativa ($p < 0.05$) con los del grupo con fallas en la adherencia. Mostró además que la adherencia al tratamiento ARV se expresó en el porcentaje de niños que lograron niveles no detectables en el grupo con adherencia correcta. Contrariamente, los niveles constantemente elevados y la ausencia de niños con CV no detectables se observaron en el grupo con adherencia inferior al 95% ⁽⁷⁰⁾. Morales Barzola en su estudio sobre fallo del Tratamiento Antirretroviral en pacientes con VIH de 4 a 12 Años en el Hospital Francisco Icaza Bustamante en el año 2015 – 2016, encontró que la primera causa del fallo al tratamiento fue la falta de adherencia ⁽⁵⁵⁾. Estudio realizado en Ecuador en 2019 sobre resistencia a los medicamentos antirretrovirales de primera línea en pacientes pediátricos, mostró que el fallo virológico se asoció a la pobre adherencia a la terapia ARV ⁽⁶⁸⁾. La mala adherencia tiene relación directa con la falla virológica; determina concentraciones plasmáticas de ARV sub terapéuticas facilitando el desarrollo de resistencia a uno o más de los fármacos que venía recibiendo y la posibilidad de resistencia cruzada a otros anti-retrovirales de la misma familia. La resistencia del VIH a los ARV representa uno de los mayores problemas para el éxito del tratamiento de los pacientes infectados. Las consecuencias incluyen el fracaso del tratamiento y la propagación del VIH resistente a fármacos. De los 11 niños que presentaron mala respuesta a la terapia ARV, cinco (45.5%) presentaron mutaciones de resistencia secundarias, dos de ellos a INTR, dos a IP y uno a ambos grupos de INTR e INNTR. Los ARV comprometidos fueron nevirapina, efavirenz, lamivudina lopinavir/ritonavir. Lu y colaboradores, encontraron en 229 niños chinos en tratamiento ARV, una mayor proporción de mutaciones de resistencia a INTR y la asociación de resistencias a INTR y a INNTR en pacientes con fallo terapéutico⁽⁶⁹⁾. Estudio de prevalencia de resistencias en Uruguay mostró

comportamiento similar, presentando resistencia secundaria el 60% de los casos con fracaso virológico. Las mutaciones más frecuentemente encontradas mostraron resistencia a los INTR, seguidos por los INNTR y con prevalencias menores al 1% de resistencias a los IP ⁽⁴⁹⁾. Abadie y colaboradores, en su investigación de resistencia a fármacos antirretrovirales en Ecuador, encontraron que, dentro de la resistencia a los fármacos antirretrovirales existió una alta resistencia secundaria al esquema antirretroviral AZT + 3TC + EFV asociado a fallo virológico con una buena respuesta inmunológica y clínica ⁽⁶⁸⁾. La prevalencia total de mutaciones de resistencia secundaria en la población analizada es similar a la descrita en la región, aunque ligeramente inferior ^(49,66, 68, 72). Estos resultados pueden estar relacionados al hecho que a todos los pacientes les realizado estudio de resistencia previo al inicio de la terapia ARV, lo cual no es la práctica habitual en otros países de la región.

Resulta sensible para la humanidad aceptar que un niño puede ser traído al mundo con los riesgos de padecer el sida o infestarse en el transcurso de su vida, sin embargo los estudios y avances científicos hoy en día demuestran que es posible manejar satisfactoriamente las consecuencias por infección con VIH.

VII. CONCLUSIONES

Los adolescentes son el grupo etario de mayor participación entre la población de pacientes estudiados en edades pediátricas enfermos de VIH, siendo la transmisión sexual y la vertical, las principales fuentes de contagios.

La mayoría de los niños y adolescentes de la serie analizada demostraron buena respuesta a la terapia antirretroviral.

Los pacientes evaluados con mala respuesta al tratamiento no eran adherentes al mismo, lo que condicionó su fracaso terapéutico y el desarrollo de resistencias a los fármacos antirretrovirales.

VIII. RECOMENDACIONES

Establecer un seguimiento a largo plazo, enlazando con cohortes de adultos, para conocer la evolución futura de niños con exposición prolongada a antirretrovirales.

Divulgar los resultados del presente estudio entre el personal sanitario encargado de atender niños y adolescentes.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. ONUSIDA. Monitoreo Global del SIDA 2022 [Internet]. Ginebra: ONUSIDA; 2021 [citado 2 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/documents/2022/global-aids-monitoring-guidelines>
2. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV [Internet]. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [citado 10 Abr 2022]. Disponible en: <http://www.clinicalinfo.hiv.gov/es/node/9171?view=full>
3. UNICEF. Para cada niño, poner fin al sida: Séptimo inventario de la situación de la infancia y el sida [Internet]. Nueva York: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia; 2016 [citado 29 Mar 2018]. Disponible en: https://www.unicef.org/spanish/publications/files/Children_and_AIDS_Seventh_Stocktaking_Report_2016_SP.pdf.
4. ONUSIDA [Internet]. Hoja Informativa 2021. Estadísticas Mundiales sobre el VIH [citado 10 Feb 2022]. Disponible en: http://www.unaids.org/es/resources/documents/2021/UNAIDS_FactSheet
5. OPS [Internet]. La OMS valida la eliminación de Cuba de la transmisión de madre a hijo del VIH y de la sífilis [citado 15 Jun 2021]. Disponible en: http://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11078:2015cuba
6. Ministerio de Salud Pública. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las enfermedades ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023. La Habana: Ministerio de Salud Pública Cuba; 2019.
7. Chávez Rodríguez E, Castillo Moreno R. Revisión bibliográfica sobre VIH/sida. MULTIMED [Internet]. 2017 [citado 29 Abr 2021]; 17(4). Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/340>
8. Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas y Bennett Enfermedades infecciosas Principios y Práctica [Internet]. España: Elsevier; 2020 [citado 29 Abr 2021]. Disponible en: <http://www.booksmedicos.org.pdf>

9. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto [Internet]. España. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). 2018[citado 29 Abr 2021]. Disponible en:
https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoSgtoVIHReproduccion_23May18.pdf
10. Documento de Consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. [Internet]. España. Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) .2019 [citado 29 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/GuiasTARNinosRevisionDicie mbre2019.pdf>
11. Silverman R A, Beck I A, Kiptinness C, Levine M, Milne R, McGrath C J, et al. Prevalence of pre-antiretroviral-treatment drug resistance by gender, age, and other factors in HIV-infected individuals initiating therapy in Kenya, 2013-2014. J Infect Dis [Internet] 2017[citado 23 Feb 2021] 216 (12):1569-78. doi: 10.1093/infdis/jix544.
12. Landovitz R, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir in low-risk HIV-uninfected women and men: HPTN 077. 9th International AIDS Society Conference on HIV Science. Paris, July 23-26, 2017. Abstract TUAC0106LB
13. OMS, editor. Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH, 2016-2021 [Internet]. Génova: OMS; 2016 [citado 23 Feb 2020]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250574/WHO-VIH-2016.05-spa.pdf;jsessionid=716CE5BDFEAE5000629F78DBDA8F35EA?sequence=1>

14. Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team). Jama [Internet] 2000 [citado 30 abr 2021] 284 (12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10634336/>
15. Vreeman R, Nyandiko W, Liu H, Tu W, Scanlon M, Slaven J, et al. Measuring. Adherence to antiretroviral therapy in children and adolescents in western Kenya. J Int AIDS. Soc. [Internet].2014 [citado 23 Feb 2020] 17 (19227). <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.17.1.19227>
16. Menson EN, Walker AS, Sharland M, Wells C, Tudor-Williams G, Riordan FA, et al. Underdosing of antiretrovirals in UK and Irish children with HIV as an example of problems in prescribing medicines to children, 1997-2005: cohort study. BMJ [Internet].2006 [citado 23 Feb 2020] 332(7551). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16709991/>
17. Farrar J. Hotez PJ. Junghanss T. Laloo D. White N. Manson's Tropical Diseases [Internet] EEUU: Elsevier; 2014 [citado 23 Feb 2020] Disponible en: <https://booksmedicos.org>
18. Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. Eur J Immunol. [Internet].2007 [citado 23 Feb 2020] 38(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17972351/>
19. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. Nat Rev Dis Prim [Internet] 2015 [citado 23 Feb 2020] 1(15035). Disponible en: <https://www.nature.com/articles7nrdp201535>
20. Vidal Acosta Y. Características Clínico-Epidemiológicas de pacientes pediátricos VIH/SIDA atendidos en el IPK en el 2016-2017[tesis de especialidad de pediatría]. La Habana: IPK, 2018.
21. ONUSIDA. Estrategia Mundial contra el Sida 2021-2026 [Internet]. Ginebra: ONUSIDA; 2021 [citado 2 Feb 2022]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-strategy-2021-2026_en.pdf 1

22. Ministerio de Salud Pública. Situación actual: Contexto Epidemiológico de las ITS, Las Hepatitis y El VIH y sus tendencias. En Rodríguez B, editores. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las enfermedades ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023. La Habana: Ministerio de Salud Pública Cuba; 2019.p.15-25.
23. Papadakis MA. McPhee SJ. Curren Medical Diagnosis & Treatment [Internet]. EEUU: Lange; 2021[citado 20 Feb 2022]. Disponible en:
<http://booksmedicos.org.pdf>
24. Delgado R. Virological characteristics of HIV. Enferm Infecc Microbiol Clin. [Internet].2011 [citado 23 Feb 2020] 29(1) Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X10004040>
25. Gillespie SL, Chinen J, Paul ME. Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Immunol [Internet] 2019 [citado 23 feb 2021]. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702068966000399>
26. Sciencedirect. Levy JA, Castelli JC. HIV (Human Immunodeficiency Virus). Ref Modul Biomed Sci [Internet]. 2018 [citado 23 feb 2021]. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383110852Cybertesis>.
27. Otiniano M. Características Clínico Epidemiológicas asociadas a la mortalidad por VIH-SIDA en el Hospital Guillermo Almenara durante el periodo 2012-2014 [Internet].2015 [citado 23 feb 2021]. Disponible en:
http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/4032/Otiniano_em.pdf?sequence=1&isAllowed=y
28. Streicher HZ, Reitz MS Jr, Gallo RC. Human Immunodeficiency viruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. (1874-87).
29. Levy JA. HIV and pathogenesis of AIDS. Washington DC: ASM; 1998
30. Chinen J, Shearer WT. Molecular virology and immunology of HIV infection. J Allergy Immunol.2002; 110.p. (189-98).

31. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman R, libro de texto de pediatría Nelson W. Nelson. 21ªed. Elsevier; 2019; 7156-7225.
32. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. El VIH y los niños y adolescentes. [Internet]. [citado 27 de feb 2021]. infoSIDA. 2019. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/25/82/el-vih-y-los-ninos-y-adolescentes>
33. Navarro, M. Infección VIH en Pediatría. [Internet]. [citado 27 de febrero 2020]. Pediatría integral. 2018; XXII (7): 333-341. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/xxii07/04/n7-333-341_MarisaNavarro.pdf
34. A. Weinberg, G. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en lactantes y niños [Internet]. [citado 28 de feb 2021]. Manual MSD para profesionales. 2018. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/cr/professional/pediatr%C3%ADa/infecci%C3%B3n-por-virus-de-la-inmunodeficiencia-humana-hiv-en-lactantes-y-ni%C3%B1os/infecci%C3%B3n-por-virus-de-la-inmunodeficiencia-humana-vih-en-lactantes-y-ni%C3%B1os>
35. Kilmani N, Woeltje K, Balcock H. Manual Whashington de especialidades Clínicas [Internet]. España: Wolters Kluwers; 2014 [citado 28 de feb 2021]. Disponible en: <http://booksmedicos.org.pdf>
36. Kliegman RM, Geme JW, Blum NJ, Tasker RC, Shah SSWilson KM. Virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. EN: Berhman RE, editores. Nelson Tratado de Pediatría [Internet]. España: Elsevier España; 2020 [citado 28 abr 2021]. Disponible en: <http://booksmedicos.org.pdf>
37. OPS. Definición de la OMS de caso de infección por VIH a efectos de vigilancia y estadificación clínica de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con VIH en adultos y niños [Internet]. Washington, D.C: OPS; 2009 [citado 23 Feb 2020]. Disponible en: <http://www.paho.org>
38. CDC [Internet]. Terms, definitions and Calculations HIV/AIDS-CDC [citado 23 Feb 2020]. Disponible en: <http://www.cdc.gov>

39. OPS. Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022. Octava Edición [Internet]. Washington DC: OPS; 2019 [citado 20 Abr 2021]. Disponible en: <http://iris.paho.org>.
40. Ministerio de Salud Pública. Bases normativas: Infección por VIH. En Rodríguez B, editores. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las enfermedades ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023. La Habana: Ministerio de Salud Pública Cuba; 2019.p.111-247.
41. De los Santos I, et al. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y perfil de transmisión vertical del niño expuesto [Internet]. [citado 29 de feb de 2021] España. GeSIDA, SEGO, SEIP. 2018. Disponible en: https://www.seipweb.es/wpcontent/uploads/2019/01/D_Consenso_deVIHen_embarazo_parto_y_profilaxisTV2018.pdf
42. Couceiro J, et al. Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [internet]. [citado 29 de feb de 2021] España. Sociedad Española de Infectología Pediátrica; 2019; 61-70. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoTARNinosAdolescentes_paraComentarios_11abr19.pdf
43. Ministerio de Salud Pública. Bases normativas: Protocolo para la atención integral a las personas que viven con el VIH. En Rodríguez B, editores. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las enfermedades ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023. La Habana: Ministerio de Salud Pública Cuba; 2019.p.111-247.

44. Gómez-Hernández AJ, Medina-Vásquez LM, Molina-Castaño CF, Botero-Garcés JH, Alzate- Ángel JC. Efecto del cambio de la terapia antirretroviral en la falla virológica en una cohorte de pacientes que conviven con el VIH en Medellín, Antioquia, Colombia. Arch Med (Manizales) [Internet] 2020 [citado 29 abr 2021] 20(2):269-281. Disponible en: <https://doi.org/10.30554/archmed.20.2.3490>
45. Departamento de ITS-VIH/sida. Actualización de la Estrategia Nacional de Prevención y Control de las ITS-VIH/sida, La Habana, 2021.
46. Universidad de Córdoba Biblioteca Digital [Internet] Machado-Villar AL. Caracterización clínica e inmunológica en niños con diagnóstico de VIH y su correlación con la terapia antirretroviral empleada en una de la ciudad de Montería-Córdoba 2018 [citado 29 abr 2021]. Disponible en: <https://repositorio.unicordoba.educo/handle/ucordoba/979>
47. Universidad Peruana Cayetano Heredia [Internet] Gonzales G, Christopher J, Merino C, Carlos F, Rojas Lavado, Gino G. Caracterización clínico-epidemiológica de niños y adolescentes con diagnóstico de infección por el VIH/Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y exploración de factores asociados en la unidad de infectología pediátrica en un hospital nacional de III nivel en Lima, Perú, 2017 [citado 29 abr 2021]. Disponible en: <https://hd.handle.net/20.500.12866/628>
48. Repositorio Institucional de la Universidad de Guayaquil [Internet]. Gabino Toledo A. Perfil epidemiológico del VIH-SIDA en pacientes pediátricos del Hospital Francisco Icaza Bustamante Periodo 2016-2017 [citado 29 abr 2021]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/30713>
49. González V, Gutiérrez S. Prevalencia de resistencia a los anti-retrovirales en niños y adolescentes uruguayos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana en el Centro de Referencia VIH-SIDA. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo-Uruguay. Infectol [Internet] 2018 [citado 29 abr 2021]; 35 (5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000500509>

50. Jiménez de Ory S, González-Tomé MI, Fortuny C, Mellado MJ, Soler-Palacin P, Bustillo M: et.al. New diagnoses of human immunodeficiency virus infection in the Spanish pediatric HIV Cohort (CoRISpe) from 2004 to 2013. *Medicine* [Internet] 2017 [citado 29 abr 2021]. 96 (39). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000007858>
51. UNICEF. UNICEF 2021 World AIDS Day Report. Stolen Childhood, Lost Adolescence [Internet]. New York: UNICEF; 2021 [citado 2 Feb 2022]. Disponible en: <http://childrenandaids.org/2021-global-snapshot>
52. Universidad Autónoma del Estado de Morelos [Internet]. Santoyo Roman C. Evaluación virológica e inmunológica de niños infectados por VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral en el Hospital del niño Morelense 2018 [citado 29 abr 2021]. Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>
53. Wools-Kaloustian K, Marete I, Yiannoutsos CT. Time to First-Line ART Switch in the leDEA Pediatric Cohort. *J Acquir Immune Deficit Syndr* [Internet] 2018 [citado 30 abr 2021]; 78(2). Disponible en: doi: 10.109/QAI.0000000000001667
54. Zeleke A. Prevalence of antiretroviral treatment failure and associated factors in HIV infected children on antiretroviral therapy at Gondar University Hospital, retrospective cohort study. *Academic Journals* [Internet] 2016 [citado 29 abr 2021]; Vol. 8(11). Disponible en: <http://www.academicjournals.org/IJMMS>
55. Repositorio Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Morales B, Adrian C, Freire N. Fallo del tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH de 4 a 12 años en el hospital Francisco Icaza Bustamante en el año 2015-2016 [Internet] 2018 [citado 29 abr 2021]. Disponible en <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/10567>
56. Oberto M, Asís EL, Defagó MD. Evolución del estado nutricional, parámetros inmunológicos y virológicos en niños con VIH de transmisión vertical bajo tratamiento antirretroviral. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba* [Internet] 2021 [citado 2 ene 2022]; 78 (4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n4.28147>

57. Wu, E, Galaz I, Larrañaga C, Chávez A, González M, Álvarez AM, et al. Infección por VIH/SIDA en niños y adolescentes cohorte chilena 1987-2014. Infecto [Internet] 2016 [citado 29 abr 2021]; 21(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000700002>
58. Monsalve-Arteaga L, Drummond T, Faneitel, Carballo M, Landaeta ME. Morbilidad, mortalidad y falla al tratamiento antirretroviral en adolescentes con VIH / Sida en un hospital de referencia en Caracas, Venezuela. Infecto [Internet] 2017 [citado 29 abr 2021]; 33 (1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i3.673>
59. Opromolla Pacheco AL, Sabidó M, Monteiro WM, Dourado de Andrade S. Unsatisfactory long-term virological suppression in human immunodeficiency virus-infected children in the Amazonas State, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [Internet] 2020 [citado 29 abr 2021]; 53 (e20200333). Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0333-2020>
60. Repositorio Centroamericano SIIDCA-CSUC [Internet]. Mojica Romero AV. Adherencia al tratamiento antirretroviral en niños/as y adolescentes de 0 a 15 años con VIH/SIDA del Hospital Infantil De Nicaragua Manuel de Jesús Rivera, Managua, enero a diciembre 2019 [citado 29 abr 2021]. Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/14511/2/cc.jpg>
61. Hu R, Mu W, Sun X, Wu H, Pang L, Wang L, et al. Growth of HIV-Infected Children in the Early Stage of Antiretroviral Treatment: A Retrospective Cohort Study in China. AIDS Patient Care STDS. [Internet]. 2016 [citado 29 abr 2021]; 30(8). Disponible en: doi:10.1089/apc.2016.0131
62. Alarcón JO, Freimanis-Hance L, Krauss M, Reyes MF, Cardoso CAA, Mussi-Pinhata MM, et al. Opportunistic and Other Infections in HIV-Infected Children in Latin America Compared to a Similar Cohort in the United States. AIDS Res Hum Retroviruses. [Internet]. 2012 [citado 29 abr 2021]; 28(3).

63. Rath BA, von Kleist M, Castillo ME, Kolevic L, Caballero P, Soto-Castellares G, et al. Antiviral Resistance and Correlates of Virologic Failure in the first Cohort of HIV-Infected Children Gaining Access to Structured Antiretroviral Therapy in Lima, Peru: A Cross-Sectional Analysis. BMC Infect Dis [Internet] 2013 [citado 29 abr 2021]. 13(1) disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23280237/>
64. Romano-Mazzotti L, Sifuentes Vela C, Villalobos Acosta P, Santos-Preciado JI, Pavía-Ruz N. Respuesta discordante a terapia antirretroviral altamente activa en pacientes pediátricos mexicanos infectados con VIH/SIDA. Bol Med Hosp Infant Mex. [Internet]. 2009 [citado 29 abr 2021]; 66(4). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resume.cgi?IDARTCULO=21625>
65. Repositorio Institucional Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo [Internet]. Aranda Moreno L. Factores relacionados con la respuesta discordante al tratamiento antirretroviral de las personas viviendo con VIH/SIDA atendidas en el hospital regional Lambayeque 2013-2016 [citado 29 abr 2021]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12893/3379>
66. Universidad de Cartagena Repositorio Institucional [Internet] Caraballo Gomezcaeres PJ. Prevalencia de resistencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH en la ciudad de Cartagena Colombia 2020 [citado 29 abr 2021]. Disponible en <https://repositorio.unicartagena.edu.co/handle/11227/11670?locale-attribute=es>
67. Martínez- Buitrago E. Terapia antirretroviral en la vida real: evidenciando los retos para alcanzar el último 90. Infectio [Internet] 2017 [citado 29 abr 2021]: 21(3):139-140 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i3.669>
68. Repositorio Institucional de la Universidad de Guayaquil [Internet]. Abadie Chalen KD. Resistencia a los medicamentos antirretrovirales de primera línea en pacientes pediátricos con VIH de 5 a 14 años en el Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante en el periodo enero 2014 -diciembre 2018 [Internet] 2019 [citado 29 abr 2021]. Disponible en <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/13570>

69. Lu X, Zhao H, Zhang Y, Wang W, Zhao C, Li Y, et al. HIV-1 drug-resistant mutations and related risk factors among HIV-1 positive individuals experiencing treatment failure in Hebei Province, China. *AIDS Res Ther* 2017; 14 (1): 4-13. doi: 10.1186/s12981-017-0133-3.
70. Balbarisky J, Simonte , Urtenecche I, Candi M, Gaddi E, Baboni G. Relación entre adherencia al tratamiento antirretroviral y subpoblaciones linfocitarias en niños con VIH/SID. *Medicina* [Internet] 2013 [citado 29 abr 2021]. 73 (4) Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf>
71. Mgelea EM, Kisenge R, S Aboud S. Detecting virological failure in HIVinfected Tanzanian children 2014. *SAMJ* [Internet] 2014 [citado 29 abr 2021]; 103(10) Disponible en: DOI:10.7196/SAMJ.780
72. OPS Organización Panamericana de la Salud. HIV drug resistance report 2021. Disponible en: <http://www.who.int/publications-detail-redirect/978924003868>

ANEXO

Anexo 1. Modelo de recolección de datos.

Nº Orden: _____

DATOS GENERALES:

2. Nombre y Apellidos: _____

3. HC: _____

4. Género: Masculino___ Femenino ___

5. Carnet de identidad: _____

6. Caso índice_____

7. Fecha de nacimiento: Día___ Mes___ Año___

8. Fecha de diagnóstico del VIH: Día___ Mes___ Año___

9. Tipo de transmisión:

Vertical ___ Lactancia___ Parenteral___ Sexual___

10. Peso al diagnóstico_____

11. Talla al diagnóstico_____

12. Evaluación nutricional (peso/talla) al diagnóstico

Desnutrido___ Delgado___ Normopeso ___ Sobrepeso___ Obeso___

13. Estadio clínico al diagnóstico

I ___ II ___ III ___ IV ___

14. Complicaciones asociadas al SIDA

Infecciosas___ Tumores___ Cuales _____

15. Valor absoluto y porcentaje de CD4 al diagnóstico

16. Estado inmune al diagnóstico

Sin Inmunosupresión____ Inmunosupresión Leve____

Inmunosupresión Severa____ Inmunosupresión Grave____

17. Carga Viral Basal

<1000____ 1000-10000____ >10000____

Primer Estudio de resistencia

18. Sensible a INTR____ INNTR____ IP____ II____

19. Resistente a INTR____ INNTR____ IP____ II____

20. En caso de resistencia a cual fármaco

21. Tiempo viviendo con VIH

6m-11m____ 1a-4a____ 5a-9a____ 10a-14a____ 15a-18a____

22. Peso en la última consulta

23. Talla en la última consulta

24. Evaluación nutricional en la última consulta

Desnutrido____ Delgado____ Normopeso____ Sobrepeso____ Obeso____

25. Valor absoluto y porcentaje de CD4 en la última consulta

26. Estado inmune en la última consulta

Sin Inmunosupresión____ Inmunosupresión Leve____

Inmunosupresión Severa____ Inmunosupresión Grave____

27. Carga viral en la última consulta

No detectable____ <1000____ 1000-10000____ >10000____

28. Último estudio de resistencia. Resistente a

AN___NN___IT___II___

En caso de existir resistencia a cual droga___

29. Terapia ATRV actual

AN+NN___ AN+IP___AN+II___ Cual_____

30. Número de tratamientos usados

1___2___3 o más___

31. Reacciones adversas

Evento adverso	
Pérdida del apetito	
Epigastralgia	
Vómitos	
Diarreas	
Nauseas	
Sequedad en la boca	
Sabor metálico	
Artromialgias	
Cefalea	
Lesiones en piel	
Otras	

32. Resultados de laboratorio de la última consulta.

- a) Anemia_____
- b) Leucopenia _____
- c) Trombocitopenia _____
- d) TGP/TGO (cifra elevada) _____
- e) Creatinina (cifra elevada) _____

33. Adherencia al tratamiento con ARVs del paciente: B-----M-----

¿Quién administra el tratamiento?

¿Toma siempre el tratamiento? Si-----No-----

¿Cuántas veces dejó de tomarlo en el último mes?

34. Estudio de resistencia

35. Sensible a INTR___ INNTR___ IP___ II___

36. Resistente a INTR___ INNTR___ IP___ II___

37. En caso de resistencia a cual fármaco