

**Universidad Iberoamericana De Santo Domingo**



Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Trabajo final para optar por el título de Doctor en Medicina

**Incidencia y Factores de Riesgo Asociados al Fallo Terapéutico en Pacientes Pediátricos De 1 Mes a 12 Años de Edad Diagnosticados con VIH por Transmisión Vertical en el Período enero 2013 a diciembre 2020 en la Unidad de Atención Integral Pediátrica del Hospital Infantil Robert Reid Cabral.**

**Realizado por:**

Gabriela María García Segura 16-0151

Liza Eileen Guerra Abreu 16-0124

**Asesorado por:**

Dr. Leandro Tapia Barredo, Asesor de contenido.

Dr. Angel Campusano, Asesor metodológico.

Santo Domingo, DN.

República Dominicana

Mayo, 2021.

Los conceptos expuestos en la presente investigación son de la exclusiva responsabilidad de los autores.

## Resumen

**Título:** Incidencia y factores de riesgo asociados al fallo terapéutico en pacientes pediátricos de 1 mes a 12 años de edad diagnosticados con VIH por transmisión vertical en el período enero 2013 a diciembre 2020 en la Unidad de Atención Integral Pediátrica del Hospital Infantil Robert Reid Cabral.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, utilizando los expedientes clínicos de los pacientes de 1 mes a 12 años de edad que tenían como diagnóstico VIH por transmisión vertical asistidos en la Unidad de Atención Integral Pediátrica del Hospital Infantil Robert Reid Cabral en el período comprendido de enero 2013 a diciembre 2020.

**Resultados:** Un total de 94 expedientes fueron revisados en el estudio, se encontró fallo terapéutico en 20 pacientes, obteniendo una incidencia 21.27% para el período de enero 2013 a diciembre 2020; 15/20 (75%) residen actualmente en Santo Domingo. Del total de estos pacientes, 55/94 (58.51%) cayeron en abandono en algún momento, necesitando todos 55/55 (100%) de algún cambio en la terapia antirretroviral. Se encontró que 48/94 (51%) de los pacientes habían sufrido de algún cambio en el esquema terapéutico, y para estos cambios los principales criterios utilizados fueron: el fallo terapéutico, disponibilidad de antirretroviral, efectos adversos, adherencia al tratamiento y tuberculosis, siendo el fallo terapéutico el más frecuente, correspondiente a 20/48 (41%) pacientes. Se mostró que 67/94 (71.27%) de los pacientes sufrió de alguna complicación, siendo las más frecuentes la neumonía adquirida en la comunidad, seguida de infecciones de piel y tejidos blandos y tuberculosis.

**Discusión:** La incidencia de fallo terapéutico en República Dominicana, resultó ser menor en comparación con estudios similares. La mayoría de los cambios en la terapia antirretroviral se asociaron a factores de riesgo como el abandono del tratamiento, marcadores virológicos iniciales elevados y a la aparición de complicaciones, sin embargo no se encontró una relación significativa con los niveles de marcadores inmunológicos.

## **Abstract**

**Title:** Incidence and risk factors associated with therapeutic failure in children aged 1 month to 12 years diagnosed with HIV by vertical transmission in the period January 2013 to December 2020 at the Integrate Pediatric Care Unit at Robert Reid Cabral Children's Hospital.

**Methods:** A descriptive, retrospective cross-sectional study was conducted using clinical records of patients between 1 month and 12 years of age who had HIV diagnosis by vertical transmission attended treatment at the Integrate Pediatric Care Unit at Robert Reid Cabral Children's Hospital from January 2013 to December 2020.

**Results:** A total of 94 files were reviewed in the study, therapeutic failure was found in 20 patients, obtaining an incidence of 21.27% for the period from January 2013 to December 2020; 15/20 (75%) currently reside in Santo Domingo. Of the total of these patients, 55/94 (58.51%) fell into abandonment at some point, all needing 55/55 (100%) of some change in antiretroviral therapy. It was found that 48/94 (51%) of the patients had suffered from some change in the therapeutic scheme, and for these changes the main criteria used were: therapeutic failure, antiretroviral availability, adverse effects, adherence to treatment and tuberculosis. Therapeutic failure being the most frequent, corresponding to 20/48 (41%) patients. It was shown that 67/94 (71.27%) of the patients suffered from some complication, the most frequent being community-acquired pneumonia, followed by skin and soft tissue infections, and tuberculosis.

**Discussion:** The incidence of therapeutic failure in the Dominican Republic turned out to be lower compared to similar studies. Most of the changes in antiretroviral therapy were associated with risk factors such as treatment abandonment, elevated initial virological markers, and the appearance of complications; however, no significant relationship was found with the levels of immunological markers.

## Índice de Contenido

<b>Agradecimientos</b> .....	<b>1</b>
<b>Glosario de siglas y términos</b> .....	<b>3</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>4</b>
<b>Capítulo 1: El Problema</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1 Planteamiento del Problema</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2 Preguntas de Investigación</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3 Objetivos del estudio</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4 Justificación</b> .....	<b>11</b>
<b>1.5 Limitaciones</b> .....	<b>12</b>
<b>Capítulo 2: Marco Teórico</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1 Antecedentes</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2 Marco Conceptual</b> .....	<b>24</b>
<b>2.3 Contextualización</b> .....	<b>46</b>
<b>2.3.1 Reseña Sectorial</b> .....	<b>49</b>
<b>2.3.2 Aspecto Social</b> .....	<b>49</b>
<b>2.3.3 Reseña Institucional</b> .....	<b>49</b>
<b>2.4 Marco Espacial</b> .....	<b>50</b>
<b>Capítulo 3: Diseño Metodológico</b> .....	<b>51</b>
<b>3.1 Contexto</b> .....	<b>52</b>
<b>3.2 Modalidades del Trabajo</b> .....	<b>52</b>
<b>3.3 Tipo de Investigación</b> .....	<b>52</b>
<b>3.4 Métodos y Técnicas de Investigación</b> .....	<b>53</b>
<b>3.5 Instrumentos de Recolección de Datos</b> .....	<b>53</b>
<b>3.6 Consideraciones Éticas</b> .....	<b>53</b>
<b>3.7 Selección de población y muestra</b> .....	<b>54</b>
<b>3.8 Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos</b> .....	<b>55</b>
<b>3.9 Variables y su Operacionalización</b> .....	<b>56</b>



<b>Capítulo 4: Resultados.....</b>	<b>57</b>
<b>4.1 Gráfica de Datos y Resultados .....</b>	<b>58</b>
<b>Capítulo 5: Discusión.....</b>	<b>66</b>
<b>5.1 Discusión de los resultados y conclusiones.....</b>	<b>67</b>
<b>Capítulo 6: Recomendaciones.....</b>	<b>76</b>
<b>6.1 Recomendaciones .....</b>	<b>77</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>79</b>
<b>Anexos I .....</b>	<b>84</b>
<b>Anexos II.....</b>	<b>86</b>
<b>Anexos III .....</b>	<b>94</b>

## **Agradecimientos**

Primeramente quiero darle gracias a Dios, por haberme dado la vida y permitirme esta aquí hasta este momento, le pido siempre a Dios que me brinde de su sabiduría para ser de mí una herramienta suya en este mundo.

Quiero agradecer especialmente a mi madre Ana Rosa Segura y mi padre Gabriel García, quienes siempre han apostado a mí, me han acompañado por la vida, han sido mis modelos a seguir y me han enseñado los valores que hoy hacen de mí la mujer que soy. A mis hermanos Luís y Joan, que me apoyan en todo cuando sea que lo necesite. A mi abuela Nelly, por siempre apoyarme y brindarme su compañía que hoy día es un regalo.

A mi novio, amigo y colega Sandogil Villegas, por tomar de mi mano, ser mi soporte y motivo de inspiración a ser mejor en este camino y los próximos a venir, por su comprensión, y por ser un modelo a seguir como persona para mí, te lo agradezco. A su familia también, gracias.

Muchas gracias a mi hermana, amiga y compañera de tesis Liza Guerra que me dio la confianza de poder trabajar con ella en la tesis de grado, gracias por tus valores de responsabilidad, integridad y sobre todo humanidad.

Gracias al Dr. Leandro Tapia Barredo quien nos ha dado de su tiempo y conocimiento, ha confiado en mí y en mi compañera de tesis para desarrollar este tema que tiene como propósito aportar a la sociedad. Al Dr. Angel Campusano, por sus consejos y asesoría siempre muy necesarios. Y a la Dra. Abreu por recibarnos en la unidad y brindarnos su apoyo en este proyecto.

A la Universidad Iberoamericana de Santo Domingo por ser mi alma mater y darme la oportunidad de cursar mi carrera profesional en sus aulas.

Gabriela María García Segura.

En primer lugar, quiero agradecer a mi abuela Lidia Mojica de Abreu, mi madre Ellie Abreu y mi tía-madrina Lissette Gerke, quienes para mi han sido un verdadero ejemplo de mujeres fuertes, trabajadoras y dispuestas a luchar incansablemente por las metas que se proponen. Gracias por sus consejos, palabras de motivación y amor, y sobre todo por siempre darme lo mejor de ustedes incondicionalmente.

Al resto de mi familia: mis hermanos Felix y Jorge, tíos, primos, por su apoyo y comprensión. Gracias por estar presente en esta etapa de mi vida, por creer en mí y en mis sueños y por todo el cariño que me han dado.

A mi novio y compañero, Pedro Pérez, quien ha estado para mi incondicionalmente como fuente de motivación y fuerza en todos los aspectos de mi vida. Gracias por tu paciencia, lealtad y haber estado a mi lado en los momentos más difíciles, siempre dispuesto a ayudar.

Le agradezco a la hermana que me ha regalado la vida y compañera de tesis, Gabriela García, quien ha sido mi confidente y soporte durante nuestro trayecto juntas en la carrera. Gracias por siempre dar lo mejor de ti en todo lo que te propones.

Gracias al Dr. Leandro Tapia Barredo quien depositó su confianza en nosotras y puso toda su dedicación en este proyecto. Gracias por su guía y motivarnos a mejorar nuestro entorno a través de esta investigación. Al Dr. Angel Campusano, por creer en nosotras y en las profesionales que podemos ser, y por su calidad de docencia para guiarnos durante todo este proceso. Y a la Dra. Abreu por recibirnos en la unidad y brindarnos su apoyo en este proyecto.

Finalmente a mi alma mater, la Universidad Iberoamericana de Santo Domingo, por brindarme las herramientas que me ayudarán a ser una profesional ejemplar en el futuro.

Liza Guerra Abreu.

## Glosario de siglas y términos

<b>3TC</b> Lamivudina	<b>INNTI</b> Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa
<b>ABC</b> Abacavir	<b>INTI</b> Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa
<b>ARV</b> Antirretroviral	<b>LPV/RTV</b> Lopinavir/Ritonavir
<b>ATV</b> Atazanavir	<b>NAC</b> Neumonía Adquirida en la Comunidad
<b>AOR</b> Odds Ratio Ajustado	<b>NVP</b> Nevirapina
<b>AZT</b> Zidovudina	<b>OMS</b> Organización Mundial de la Salud
<b>CEI</b> Comité de Ética Institucional de UNIBE	<b>PCP</b> Pneumocystis jirovecii
<b>CDC</b> Centers for Disease Control and Prevention	<b>PCR-ADN</b> Reacción de cadena de polimerasa del ácido desoxirribonucleico
<b>CMV</b> Citomegalovirus	<b>RAL</b> Raltegravir
<b>CV</b> Carga viral	<b>RTV</b> Ritonavir
<b>DDI</b> Didanosina	<b>SIDA</b> Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>DIGECITSS</b> Dirección General de Control de las Infecciones de Transmisión Sexual y SIDA	<b>TARV</b> Terapia antirretroviral
<b>DTG</b> Dolutegravir	<b>TARVc</b> Terapia antirretroviral combinada
<b>EFV</b> Efavirenz	<b>TB</b> Tuberculosis
<b>FTC</b> Emtricitabina	<b>TDF</b> Tenofovir
<b>II</b> Inhibidor de la integrasa	<b>TMP/SMX</b> Trimetoprim/Sulfametoxazol
<b>IP</b> Inhibidor de la proteasa	<b>VIH</b> Virus de inmunodeficiencia humana
<b>IPp*</b> Inhibidor de la proteasa potenciado	
<b>IRIS</b> Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune	

## Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función. La infección produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario, con la consiguiente “inmunodeficiencia”. Se considera que el sistema inmunitario es deficiente cuando es incapaz de poder cumplir su función de lucha contra las infecciones y enfermedades (1).

La transmisión del VIH de una madre seropositiva a su hijo durante el embarazo, el parto o la lactancia es lo que se conoce como transmisión materno-infantil. En ausencia de cualquier intervención las tasas de transmisión son de un 15%-45%, sin embargo, intervenciones eficaces permiten reducir esas cifras a niveles inferiores al 5% (2).

La TARVc ha reducido la morbimortalidad infantil, aumentando la supervivencia de pacientes infectados con VIH. De manera que es esencial que se logre una buena adherencia a los controles y al tratamiento, ya que los menores deben ser evaluados periódicamente para estimar el desarrollo pondo-estatural y psicomotor; vigilar aparición de signos y síntomas de enfermedad; y controlar la función inmune y los diversos sistemas que pueden comprometerse, por lo que es importante una intervención oportuna (3).

La problemática de el VIH/SIDA, como condición en la salud de los pacientes pediátricos de la República Dominicana, representa una dura realidad de salud nacional. Según la DIGECITSS en su informe de estimaciones nacionales correspondiente a finales del 2018 con un pronóstico aproximado de 1,239 niños y adolescentes VIH positivo, la mayoría infectados por transmisión vertical (3), lo que coloca al país en un a posición delicada ya que con los esquemas presentes de prevención de transmisión materno-infantil el número de niños infectados por esta vía debería ser menor.

La presente investigación se realizó con el objetivo principal de identificar la incidencia y los factores de riesgo asociados al fallo terapéutico en pacientes pediátricos de 1 mes a 12 años de edad diagnosticados

con VIH por transmisión vertical. Esta propuesta aborda la problemática de la falta de información sobre los factores de riesgo asociados a la resistencia a antirretrovirales en pacientes con diagnóstico de VIH transmitido de manera vertical. De poder identificar factores de riesgos modificables asociados a la resistencia a antirretrovirales en poblaciones pediátricas, nos permitiría proponer una serie de recomendaciones con la finalidad de reducir la probabilidad de resistencia a la terapia antirretroviral en infecciones futuras y así poder preparar a los servicios médicos en la identificación de estos de manera temprana.

Con el ánimo de analizar esta problemática y mejorar el abordaje y seguimiento clínico de los pacientes, logrando una identificación del fallo terapéutico eficaz y certera, se realizó una investigación de tipo aplicada, observacional transversal con informe retrospectivo, utilizando el método descriptivo no experimental.

# **Capítulo 1: El Problema**

## 1.1 Planteamiento del Problema

El VIH continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial, estimándose que para finales de 2019, había 38 millones de personas infectadas (4). De la misma manera, el VIH/SIDA representa una de las amenazas para el desarrollo físico, intelectual y social que enfrenta la niñez en la República Dominicana. De hecho, en 2017 se reportó la cifra de 955 mujeres VIH que se desembarazaron; durante ese lapso se presenta la transmisión materno-infantil del VIH como la forma más significativa de infección en niños menores de 10 años (3). Además de las consecuencias de la infección misma, los niños y niñas nacidos de padres que viven con el virus del VIH, sufren los efectos del estigma, exclusión, discriminación, el gran desgaste económico de sus familias a raíz de las exigencias terapéuticas y su complejidad, y en muchos casos aún más graves, la muerte de sus padres.

Aunque tanto la transfusión de componentes sanguíneos, como el abuso sexual también pueden transmitir la infección por VIH a infantes y niños/as, desde el principio de la epidemia la transmisión de madre a hijo ha sido la vía principal de contagio. En la actualidad más de 95% de las infecciones pediátricas existentes en el mundo se deben a esta causa (5).

Tal como fue establecido anteriormente, por lo que se refiere a la infección de VIH en niños y niñas en la República Dominicana, la falta de prevención en la transmisión materno-infantil del VIH incrementa el número de niños/as que nacen con esta enfermedad, siendo el mecanismo vertical de infección el más significativo, responsable de más de 90% de los casos; este puede ocurrir durante el embarazo (intrauterino), en el trabajo de parto y en el parto en sí (intraparto), así como en el periodo postnatal, a través de la lactancia materna (5).

La TARVc ha reducido la morbimortalidad infantil, sin embargo, el tratamiento de los niños con infección VIH es complejo por toda la problemática familiar y social que implica, con frecuencia la



madre del niño está enferma o ha fallecido, por lo que es fundamental que el infante y su familia se sientan acogidos por todo el equipo de salud (3).

A pesar de que la terapia antirretroviral posee la capacidad de preservar o restaurar el sistema inmunológico de los pacientes infectados, esta es incapaz de erradicar el virus; una situación que lleva a los adultos y a los niños infectados a emplear el tratamiento de forma indefinida. Mientras tanto, los efectos secundarios y la toxicidad asociada a los fármacos antirretrovirales, constituyen otra de las limitaciones de la TARV (3).

Además de la problemática que abarca la falta de información sobre los factores de riesgo modificables y no modificables asociados a la resistencia a antirretrovirales, la presencia de dicha resistencia representa un alto costo económico para el Ministerio Público, afectando así la disponibilidad de los fármacos (ruptura de stock), lo cual representa otro obstáculo para lograr una buena adherencia a los controles y el tratamiento. Siendo la República Dominicana un país del tercer mundo, los escasos recursos y los programas de atención dependientes del Estado para la distribución de los fármacos de esquemas de terapia antirretroviral, son características que aumentan el riesgo de dosificación incompleta o errada, carencia de fórmulas pediátricas apropiadas e incluso el agotamiento de alguno de los fármacos parte del esquema en marcha. Esto deja al niño utilizando una monoterapia o un esquema terapéutico dual inadecuado, resultando en una mayor probabilidad de desarrollar resistencia a los antirretrovirales y por ende los predispone a múltiples cambios de esquema, alteración continua de los marcadores virales e inmunológicos, mayor toxicidad por parte de los fármacos, mayor riesgo a infecciones oportunistas, una mejoría clínica difícil de conseguir y una calidad de vida pobre con un pronóstico sombrío.

## **1.2 Preguntas de Investigación**

1. ¿Cuál es la incidencia de fallo terapéutico en pacientes pediátricos diagnosticados con VIH por transmisión vertical en la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral cuyo diagnóstico se realizó en el periodo enero 2013 - diciembre 2020?
2. ¿Qué factores de riesgos modificables y no modificables están presentes en pacientes pediátricos con diagnóstico de VIH por transmisión vertical atendidos en la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral?
3. ¿Qué relación tiene la alteración de los marcadores inmunológicos con una mayor tendencia a fallo terapéutico en pacientes pediátricos diagnosticados con VIH por transmisión vertical atendidos en la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral?
4. ¿Cuál es la incidencia de enfermedades oportunistas en pacientes pediátricos diagnosticados con VIH por transmisión vertical en fallo terapéutico atendidos en la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral?
5. ¿Cuáles son los criterios que con mayor frecuencia se utilizan para el cambio de un esquema de primera línea de antirretrovirales a un esquema de segunda línea en caso de evidencia de fallo terapéutico?

## **1.3 Objetivos del estudio**

### **Objetivo General**

Identificar incidencia y factores de riesgo asociados al fallo terapéutico en pacientes pediátricos de 1 mes a 12 años de edad diagnosticados con VIH por transmisión vertical en la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral cuyo diagnóstico se realizó en el periodo enero 2013 - diciembre 2020.

### **Objetivos específicos**

1. Conocer la incidencia de fallo terapéutico en pacientes pediátricos diagnosticados con VIH por transmisión vertical en la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral cuyo diagnóstico se realizó en el periodo enero 2013 - diciembre 2020.
2. Interpretar la influencia de factores de riesgos modificables y no modificables en pacientes pediátricos diagnosticados con VIH por transmisión vertical con historia de cambios terapéuticos en la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral.
3. Relacionar los marcadores inmunológicos y la tendencia a fallo terapéutico en pacientes pediátricos diagnosticados con VIH por transmisión vertical en la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral.
4. Identificar la incidencia de enfermedades oportunistas en pacientes pediátricos diagnosticados con VIH por transmisión vertical en la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral.
5. Describir los motivos por los cuales se justifica un cambio terapéutico de antirretrovirales fuera de esquemas de primera línea en la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral.

## **1.4 Justificación**

La presente investigación se enfocará en estudiar la incidencia y los factores de riesgo asociados al fallo terapéutico en pacientes pediátricos de 1 mes a 12 años de edad diagnosticados con VIH por transmisión vertical en la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral, con el fin de entender cuál es la situación real de la transmisión vertical, identificar los factores de riesgo asociados a la resistencia a los diferentes esquemas de antirretrovirales en esta población y además identificar algunas condiciones y/o medidas que puedan disminuir la probabilidad del desarrollo de resistencia a TARV.

La presente propuesta es importante, ya que aborda un problema local y global que afecta la salud, el bienestar y el desarrollo de los niños dominicanos, una población vulnerable que necesita del apoyo tanto del Estado como del personal de salud que vela por su bienestar.

Se considera que mediante el análisis detallado de los datos obtenidos a través de esta investigación, se podría proponer recomendaciones que faciliten al personal de salud el abordaje inicial, seguimiento de los pacientes y la detección temprana del fallo terapéutico.

## 1.5 Limitaciones

Una de las principales limitaciones para llevar a cabo este proyecto fue la falta de información digital en los expedientes, ya que todos estos estaban en formato manuscrito y en expediente físicos. El Departamento de la Unidad Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral no contaba con esta información de manera digital, siendo esta una limitación que no es única en este hospital y su departamento, sino casi a nivel nacional actualmente, donde la mayoría de centros públicos de salud no cuentan con información del paciente en una base de datos computarizada en la cual se pueda almacenar y visualizar los datos del paciente de una manera más organizada y eficaz.

Por otro lado, muchos de los pacientes que asisten a la Unidad de Atención Integral no acuden directamente acompañados de sus padres, sino con sus tutores, en su mayoría tíos, abuelos o tutores sin parentesco sanguíneo. Como resultado, algunos de los expedientes carecen de información importante por desconocimiento de parte del informante o gran parte de la información suministrada es poco confiable.

Asimismo, una limitante importante es el hecho de que nuestra población diana es pediátrica, que se considera como vulnerable ya que entran en el grupo de personas con incapacidad legal, siendo esto por su minoría de edad o por no tener la suficiente capacidad espontánea y cognoscitiva para dar su consentimiento. Para esto fue necesario tener un consentimiento informado por parte de los padres o tutores de cada uno de los pacientes el cual se encuentra en los expedientes y fue utilizado en esta investigación, cumpliendo con la ley de investigación en personas con VIH.

El inicio de la pandemia por COVID-19 significó un retraso en todo el proceso para poder llevar a cabo la aprobación del proyecto en un principio debido a que siendo una base de datos física y una población vulnerable que requiere de especial cuidado y protección, el número de personas que permitía la unidad

era muy reducido y se limitaba solo al personal autorizado en su minoría y pacientes con cita previamente realizada. A medida que las labores hospitalarias retornaban a la normalidad, fue posible visitar la unidad para acordar la aprobación del tema y su sometimiento al CEI de la Universidad Iberoamericana. El nuevo protocolo, las adaptaciones y nuevas responsabilidades, una sociedad con toque de queda, horarios a medio tiempo y todo lo demás que trajo la pandemia a la sociedad resultaron un obstáculo al inicio de la recopilación de data.

## **Capítulo 2: Marco Teórico**

## 2.1 Antecedentes

En un estudio realizado en Madrid, España en 2016, un total de 163 pacientes pediátricos se inscribieron en el estudio, los cuales se infectaron por transmisión vertical. Se utilizaron pruebas variadas para analizar la asociación entre factores clínicos y parámetros evolutivos de la población pediátrica con VIH. Se tomó en cuenta analizar el papel de varios factores clínicos asociados con la progresión de la enfermedad: recuento de CD4, carga viral, edad del paciente/tiempo de exposición, y experiencia en TARV pasada. Entre los resultados obtenidos, la proporción de pediátricos que albergaban mutaciones que confieren resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa y la proteasa nucleósida aumentó significativamente con la edad. En cuanto a la asociación de experiencia pasada con TARV y la evolución del pediátrico, se encontró que la diversidad genética del VIH fue mayor en pacientes pediátricos tratados que en pacientes sin tratamiento previo y no se vieron cambios por la sustitución semejante (mutación silenciosa), mientras que en la asociación del conteo de CD4 con la evolución de los pediátricos, se encontró que la diversidad genética disminuyó con el aumento de CD4 y que esa diversidad genética de la población aumentó con la edad de los niños la cual se debió principalmente a un aumento en la tasa de sustituciones nucleotídicas, según Pagán, Ramos, Rojas y Holguín (6).

Por otro lado, la investigación llevada a cabo en Haití en el año 2019, publicada por The Pediatric Infectious Disease Journal, tuvo como objetivo principal determinar la frecuencia y patrón de las mutaciones de resistencia a ARV asociada a infantes menores de 18 meses de edad nacidos con VIH vía transmisión vertical y que sus madres habían estado bajo terapia preventiva durante la gestación. La población de 360 infantes positivos al VIH menores de 18 meses, de los cuales a 304 se les realizó exitosamente el genotipo, mostrando que un 217 (71,4%) tenían  $\geq 1$  mutación de resistencia a los medicamentos. Las mutaciones de resistencia al INTI y a los INNTI estuvieron presentes en 40.5% (123) y 69.1% (210), respectivamente. Llevando a la conclusión que hay altas tasas de resistencia a los



INTI y INNTI entre los niños recién diagnosticados con VIH en Haití, y por ende que la mayoría de niños que habían adquirido la infección del VIH por sus madres, tenían un tipo de VIH resistente. Estos resultados han llevado al Programa Nacional del VIH a revisar las pautas pediátricas para incluir inhibidores de la proteasa en los regímenes de primera línea para todos los recién nacidos VIH positivos (7).

Con el fin de determinar los subtipos de VIH y la transmisión de mutaciones resistentes a los fármacos en niños VIH positivos nacidos de madres VIH positivas y en terapia antirretroviral en el distrito de Busia, Kenia, se realizó un estudio donde se obtuvieron muestras de sangre de 53 niños entre las edades de 6 semanas a 5 años. En cuanto a la resistencia farmacológica, la prevalencia de VIH con mutaciones resistentes a los fármacos en cualquiera de estos niños fue de 22.6% (12/53). Ninguno de los niños mostró mutaciones de resistencia significantes relacionadas a los inhibidores de proteasa (IP). Sin embargo, los resultados mostraron que 15% de los niños (8/53) presentaban virus con mutaciones de resistencia a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), mientras que 22.6% de los niños (12/53) presentaron mutaciones de resistencia a los inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI). 13% de los niños (7/53) presentaron mutaciones de resistencia tanto para los INTI como para los INNTI, según Lel, Ngaira, Lihana y Khamadi (8).

Con el objetivo de investigar si algunos niños infectados con VIH vía perinatal no consiguen aumentar sus niveles de CD4+ a los parámetros adecuados a pesar de lograr la supresión de la viremia por VIH con la terapia antirretroviral, se publicó un estudio en el año 2015 donde se examinó la persistencia de linfocitopenia de CD4+ en 933 niños de  $\geq 5$  años de edad en Estados Unidos, América Latina y El Caribe. Después de 1 año de supresión virológica, la mayoría (99%) de los niños logró alcanzar niveles de CD4+ de al menos 200 células/ $\mu$ l, sin embargo los valores de CD4+ continuaron estando por debajo de 500 células/ $\mu$ l después de 1 y 2 años de supresión virológica en 14 y 8% de los niños,

respectivamente. Nuevos eventos determinantes de SIDA fueron identificados en 9 niños (1%), incluyendo 4 en los primeros 6 meses de supresión virológica. De modo que, se concluyó que la terapia antirretroviral mejora los valores de CD4+ en la mayoría de los niños, pero el tiempo en el que estos valores se normalizan es altamente dependiente del estado inmunológico de base, según Krogstad P, Patel K, Karalius B, Hazra R, Abzug MJ, Oleske J, et al (9).

En relación a la transmisión perinatal de VIH en niños y su relación con la resistencia adquirida a antirretrovirales, se publicó un estudio en 2016 donde 448 niños con transmisión perinatal de VIH entre las edades de 7 a 16 años y que residían en 15 estados diferentes de Estados Unidos fueron evaluados. 75% de estos presentaron niveles altos o intermedios de resistencia a al menos 1 antirretroviral. La resistencia más común fue a los INTI, con un 61% de los participantes presentando resistencia a al menos 1 de estos fármacos, seguido por los INNTI con un 45% y los IP con un 34%. A pesar de que un 19% de los participantes mostraron ser resistentes a todos los INNTI, la resistencia a todos los fármacos de una misma clase fue poco común. Al momento de realizar la prueba de resistencia, solo 51% de aquellos sin resistencia estaban recibiendo TARV, a pesar de que casi todos los participantes (95%) habían recibido previamente TARV. De esta manera, se confirma que es frecuente la resistencia a la terapia antirretroviral en la población pediátrica con infección perinatal por VIH, según Van Dyke R, Patel K, Kagan R, Karalius B, Traite S, Meyer, III W et al (10).

Igualmente, un estudio en África en el año 2018, el cual tuvo como objetivo evaluar la frecuencia y los patrones de resistencia a los medicamentos contra el VIH en niños con fallo virológico de TARV. Como población se tomó 62 niños con edad media de 10 años infectados por VIH con falla virológica y mediana duración de 5 años bajo TARV, para la determinación del genotipo y la concentración de fármacos en plasma. Los virus de 53 niños se amplificaron con éxito. De estos, el 76% de los pacientes estaban en un régimen basado en INNTI y el 24% en un régimen basado en IP reforzado. Resistencia a

los INTI, INNTI y resistencia de clase dual estuvo presente en el 71%, 84% y 65% de los casos, respectivamente. Solo el 4% de los niños tenían mutaciones de resistencia mayor a los IP y ninguno tenía mutaciones de resistencia mayor a los inhibidores de la integrasa. Entre los participantes, el 25% tenía concentraciones antirretrovirales no detectables. Llegando a las conclusiones de que el desarrollo de resistencia a los medicamentos podría ser una de las principales consecuencias de la replicación viral alta y continua en niños infectados por el VIH, y que la atención inadecuada para controlar la TARV de por vida en los niños puede impedir el logro del objetivo de suprimir el virus en un 90%, según Fofana DB, D'Almeida M, Lambert-Niclot S, Peytavin G, Girard PM, Lafia B, et al (11).

En relación a la prevalencia de resistencia farmacológica y factores de riesgo asociados en niños iniciando una terapia antirretroviral de primera línea, en 2016 se publicó el estudio MARCH (Monitoring Antiretroviral Resistance in Children) realizado en Uganda, con una población de 372 niños VIH positivo menores de 12 años, de los cuales 319 iniciaron con terapia antirretroviral de primera línea entre enero 2010 y agosto 2011, y donde se logró un seguimiento exitoso de 279 niños en total (87.5%). La resistencia farmacológica se identificó en 10% de todos los niños y 15% en niños menores de 3 años. Se presentó resistencia a los INTI, INNTI y resistencia dual en un 5.7%, 7.5% y 3.2% respectivamente. La resistencia farmacológica ocurrió en un 35.7% en niños expuestos a prevención de transmisión materno-infantil, 15.6% en niños con desconocimiento de historia de prevención de transmisión materno-infantil, y 7.7% en niños sin exposición previa a TARV. En conclusión, según Kityo C, Sigaloff K, Boender T, Kaudha E, Kayiwa J, Musiime V et al (12), este estudio demostró que la resistencia a la terapia antirretroviral es común, en especial en niños infectados con VIH a una temprana edad y en aquellos que han sido expuestos a TARV a través de prevención de transmisión materno-infantil, uso de ARV por parte de la madre y la lactancia.

Así mismo, en 2017 fue publicado un artículo sobre un estudio de cohorte retrospectivo en Manaus, Amazonas con los objetivos de determinar la prevalencia de mutaciones de resistencia a los ARV, la susceptibilidad de resistencia a los medicamentos transmitidos (TDR) y la prevalencia de las variantes del VIH entre los niños infectados por VIH sin tratamiento previo. Tomando como población 117 niños infectados por VIH-1 en el período 2000-2015 sin previa TARV, resultó que el 99% eran resistentes a la terapia; el 28,2% había estado expuesto a alguna forma de prevención de la transmisión materno-infantil, mutaciones para resistencia de ARV del VIH estuvo presente en el 21.4% de todos los niños. Por el contrario, niños no expuestos a la prevención de la transmisión materno-infantil, donde la prevalencia entre toda la población de resistencia a los medicamentos transmitidos fue de 16,2%, un 21.1% en niños con madres expuestas a la terapia y un 14,3% en niños con madres no expuestas. Llegando a la conclusión de que la alta prevalencia de resistencia transmitida de medicamentos podría comprometer la efectividad de la TARV (13).

En el año 2015, en una clínica infantil rural de Tanzania fue llevada a cabo una investigación con una población de 212 niños infectados por VIH, con una edad media de 8 años, fueron tomados para este estudio. Un total de 81/212 (38,2%) niños fueron tratados con terapia observada, mientras que 131/212 (61,8%) niños no tenían tratamiento previo. Se detectaron mutaciones de resistencia al INTI RT en el 2,2% de los niños sin tratamiento previo y en el 82,9% de los niños con tratamiento previo. Se detectaron mutaciones de resistencia de INNTI en el 69,6% de los niños sin tratamiento previo y en el 91,4% de los niños con tratamiento previo. La resistencia a los inhibidores de la proteasa fue rara (8,6%) en niños tratados previamente. Llegando a la conclusión de que solo el 20% de los niños tratados tenían ARN del VIH en plasma no detectable. La tasa de resistencia a INTI y INNTI en este estudio fue alta y pareció limitar la respuesta virológica al tratamiento, según Meini G, Balestrieri M, Cianchino S, Tacconi D, Gasperis MRD, Concato C, et al (14).

En Tanzania, en 2016 se publicó un estudio de cohortes prospectivo con análisis transversal, basado en las zonas rurales de Tanzania, con el objetivo de investigar la prevalencia y los determinantes de fallo virológico y mutaciones asociadas a resistencia farmacológica adquirida en niños y adolescentes VIH positivo. Se tomó una población de 213 niños en terapia antirretroviral por un promedio de 4.3 años, que asistían a la clínica de VIH de Ifakara y fueron estudiados por al menos 12 meses. De estos, un 25.4% presentó fallo virológico. La resistencia farmacológica asociada a TARV se identificó en un 90%, con resistencia a varias clases de fármacos en un 79%. Datos obtenidos del periodo pre-terapia antirretroviral sugirieron que más del 85% había adquirido mutaciones significativas durante el tratamiento. La adherencia subóptima, sexo femenino y terapias antirretrovirales basadas en INNTI, de manera independiente aumentaron las probabilidades de fallo virológico. En cambio, un porcentaje de células TCD4+ adecuado y mayor edad al iniciar la terapia antirretroviral mostraron ser factores protectores. Al momento del fallo virológico, menos del 5% de los niños cumplió los criterios dados por la WHO/OMS para fallo inmunológico. Con estos resultados se concluyó que las tasas de fallo virológico en la población pediátrica de Tanzania son altas, con la mayoría de los niños en falla terapéutica desarrollando VIH con resistencia farmacológica, según Muri L, Gamell A, Ntamatungiro AJ, Glass TR, Luwanda LB, Battegay M, et al (15).

Así también, un ensayo clínico en 2015 comparó las cargas virológicas para determinar cuándo cambiar a la terapia antirretroviral de segunda línea. El objetivo fue describir la acumulación de resistencia a los medicamentos contra el VIH en TARV de primera línea por su carga virológica. Para esto se tomaron al azar niños sin tratamiento previo y se les iniciaba la TARV, si al tiempo de la semana 24 no habían alcanzado una carga virológica de ( $<1000\text{c/ml}$  or  $<30000\text{c/ml}$ ) o si se notificaba un declive de ARN para ese mismo tiempo, eran cambiados a terapia de segunda línea. También se cambió a la segunda línea si el niño experimentó un nuevo evento de los CDC en la etapa C durante o después de la semana 24.

Como resultados se obtuvo que todos los niños que recibieron abacavir + lamivudina de primera línea con lopinavir/ritonavir fueron completamente susceptibles a la segunda línea recomendada por la OMS de lamivudina + zidovudina con efavirenz. Como conclusión se determinó que los niños en tratamiento antirretroviral basado en INNTI de primera línea que fueron asignados al azar para cambiar a un umbral virológico más alto desarrollaron la mayor resistencia, pero fueron reprimidos en la segunda línea. Una combinación de abacavir + lamivudina parecía proteger contra el desarrollo de resistencia a INTI, según Harrison L, Melvin A, Fiscus S, Saidi Y, Nastouli E, Harper L, et al (16).

Según Rogo, DeLong, Chan y Kantor (17), la resistencia a terapia antirretroviral es mayor en niños que han sido previamente expuestos a TARV lo que resulta en una gran necesidad de monitorear la población pediátrica infectada con VIH a medida que maduran hacia la edad adulta con el fin de identificar las intervenciones necesarias para reducir el fallo terapéutico y el desarrollo de resistencia farmacológica en dicha población. Estas conclusiones fueron dadas a partir de un estudio publicado en 2015 realizado en la única clínica pediátrica de VIH en Rhode Island. Se investigó una población de 56 niños. Al momento del diagnóstico, 33% tenía <1 año, 31% 1-4 años, y 37%  $\geq 5$  años; 54% eran masculinos, 73% eran de raza negra o hispana, 55% nacidos en EEUU, 20% refugiados, y 64% infectados vía perinatal. De 44 niños previamente expuestos a TARV, 57% presentó fallo virológico, la mayoría nunca suprimido. El fallo se asoció a ausencia en citas de seguimiento y dosis no tomadas. De 40 niños con genotipos disponibles, 35% estaba infectado con subtipos no-B; 6% de los que nunca habían sido expuestos a TARV presentaron resistencia; y 73% de los expuestos previamente a TARV presentaron  $\geq 1$  mutaciones significantes (16% resistencia triple, 47% resistencia dual y 37% resistencia única).

Por otra parte, en el año 2015, en el Botswana-Baylor Children's Clinical Centre of Excellence (COE), se realizó un estudio donde se buscaba la relación entre altas calificaciones en el Pediatric Symptom Checklist (PSC) y la predicción de fallo virológico en adolescentes de 10 a 16 años. Todos los

adolescentes incluidos en el estudio fueron parte de un estudio de adherencia observacional y longitudinal, donde se les pidió a los tutores de cada adolescente completar el PSC y muestras de niveles plasmáticos de ARN VIH fueron tomadas cada 3 meses. De los 234 adolescentes entre 10 a 16 años de edad evaluados, 40 pacientes (27%) presentaron fallo virológico durante los 6 meses de seguimiento y 22 (9%) obtuvieron un PSC positivo. 9 de los pacientes (41%) con PSC positivo presentaron fallo virológico comparado con 31 (15%) pacientes con un PSC negativo. Concluyendo así en que los adolescentes entre 10 a 16 años de edad con altas calificaciones en el PSC corren un mayor riesgo de desarrollar fallo virológico, según Lowenthal, Marukutira, Tshume, Chapman, Anabwani y Gross (18).

En cuanto a la resistencia transmitida de medicamentos, un estudio publicado en 2018 habla sobre la prevalencia de la resistencia a la terapia en mujeres embarazadas no tratadas previamente en Bissau, Guinea. En este estudio de tipo observacional, 48 mujeres embarazadas menores de 25 años y sin gestaciones previas fueron encuestadas, las cuales habían dado positivo al VIH. Cada una de estas pacientes se les realizaron pruebas de resistencia genotípica y análisis de subtipos filogenéticos en 48 muestras. El estudio informó una prevalencia del 10.4% de las mujeres con resistencia a los medicamentos antes del tratamiento a los INNTI (inhibidores de transcriptasa inversa no-nucleósidos). Queriendo esto decir que ya presentaban resistencia previa al parto (19).

Por otro lado, en 2017 un estudio realizado esta vez con adultos, con revisión sistemática y análisis de meta-regresión de la prevalencia regional de resistencia a los medicamentos antes del tratamiento y el riesgo de instancia de pre-tratamiento entre los iniciadores de TARV que informan exposición previa a ARV. Se evaluó si factores como el sexo, el recuento de células CD4, el entorno rural o urbano, o los grupos de riesgo fueron predictores de resistencia a los medicamentos contra el VIH en cualquier región geográfica. Se tomó una población de 56044 adultos con datos sobre resistencia a los medicamentos contra el VIH en 63 países gracias a diferentes bases de datos, dividiéndose en 23,948 genotipos del

África subsahariana (42.7%), 16008 (28.6%) de América Latina y el Caribe y 16088 (28.7%) de Asia. Entre los resultados se encontró que en Asia había un incremento de resistencia a ARV en hombres que tenían relaciones sexuales con otros hombres, así como las mutaciones del análogo de timidina Asp67Asn en 6% de pacientes y Met41Leu en 11% de pacientes, que confieren resistencia a la zidovudina, fueron más comunes. No se encontró relación entre el género o el conteo de CD4 con la resistencia en sí. Gupta RK, Gregson J, Parkin N, Haile-Selassie H, Tanuri A, Forero LA, et al (20).

En 2015 Gregson, J., Tang, M., Ndembi, N., Hamers, R. L., Rhee, S. Y., Marconi, V. C., ... & Arruda, M. (21), publicaron un estudio donde se registró resistencia a los medicamentos en una alta proporción de pacientes después del fallo virológico en un régimen de primera línea que contenía tenofovir en regiones de ingresos bajos y medios. De igual manera, se asegura que la vigilancia efectiva para la transmisión de la resistencia a los medicamentos es crucial. En ese estudio tipo ensayo clínico se había tomado como muestra una población adulta de 1926 pacientes de 36 países con fracaso del tratamiento entre 1998 y 2015.

En 2015, Tatiana D, Rodríguez B, Troncone A (22) publicaron un estudio donde se incluyeron 60 pacientes ingresados en la consulta desde el año 1999 hasta el año 2014, de los cuales el 50% (n=30) eran del sexo femenino, la edad media de ingreso fue de 3,9 años y la edad media de inicio del TARV fue de 4,7 años. El 80% (n=50) adquirió la infección por la vía vertical y solo un 20% recibió antirretrovirales como profilaxis a la transmisión. En cuanto a la evaluación inmunológica previo al inicio de la TARV 36% (n=13) no presentaban inmunosupresión, 22% (n=16) supresión moderada y 42% (n=21) supresión severa. El esquema TARV inicial utilizado por todos los pacientes constó de 3 medicamentos (ABC, ddl, 3TC, Stavudina, AZT, EFV, Amprenavir, LPV/RTV, Nelfinavir). Un 25% (n=15) de los pacientes ameritó cambio de esquema TARV durante su seguimiento por falla virológica. Al evaluar las variables que influyen la falla virológica se observó el diagnóstico clínico de ingreso



categoría C, una inmunosupresión severa, un TARV inicial con AZT y una adherencia menor al 90%. Mientras que el uso de LPV y una adherencia mayor al 90% fueron factores protectores. De esta forma, concluyeron que los factores más determinantes son el estadio clínico, el grado de inmunosupresión al inicio de TARV e independientemente de estos factores, el 50% de los pacientes presentará fallo virológico al cabo de unos 80 meses.

En 2020, Nega J, Taye S, Million Y, Rodrigo C, Eshetie S (23) publicaron un estudio transversal basado en el Tefera Hailu Memorial Hospital en Sekota, Ethiopia en 295 pacientes en terapia antirretroviral de primera línea entre Noviembre 2018 a Abril 2019 con el fin de evaluar el fallo terapéutico en la terapia antirretroviral y los factores de riesgo asociados al mismo. De los 295 pacientes, 49 (16.6%) y 18 (6.1%) experimentaron fallo virológico e inmunológico, respectivamente. El fallo estuvo asociado a mala adherencia (AOR: 6.367), valores de CD4 + < 500 células/ $\mu$ L (AOR: 4.78) y corta duración (6-24 meses) en TARV (AOR: 0.48), mientras que la mala adherencia al tratamiento (AOR: 11.51) e interrupción del tratamiento (AOR: 6.374) fueron los factores de riesgo independientes. Además, las pruebas inmunológicas para predecir el fallo virológico mostraron una sensibilidad, especificidad, PPV y NPV fueron de 20.4%, 96.7%, 55.5% y 86.0%, respectivamente, concluyendo así que la tasa de fallo a la TARV es considerablemente alta, siendo la mala adherencia, valores bajos de CD4 +, TARV prolongada e interrupción del tratamiento las variables que ofrecen mayor predicción para el fallo virológico e inmunológico. De esta manera, el estudio resaltó la necesidad de más atención y mayor esfuerzo en identificar y frenar los factores de riesgo, así como en maximizar las pruebas virológicas para monitoreo de fallo terapéutico.

## **2.2 Marco Conceptual**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se agrupa en el género Lentivirus dentro de la familia Retroviridae, subfamilia Orthoretrovirinae. Sobre la base de las características genéticas y las diferencias

en los antígenos virales, el VIH se clasifica en los tipos 1 y 2 (VIH-1, VIH-2) (24), siendo el VIH-1 más prevalente y patogénico que el VIH-2 y es responsable de la gran mayoría de la pandemia mundial (24).

El VIH infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función. La infección produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario, con la consiguiente “inmunodeficiencia” (1).

El VIH se dirige principalmente a las células T CD4 +. Después de un evento de transmisión, el VIH se adhiere a los tejidos de las mucosas y en unos días se disemina a los órganos linfoides. Aproximadamente en el día 10, el virus se vuelve detectable en la sangre y luego continúa propagándose exponencialmente durante las próximas semanas, a menudo alcanzando su punto máximo alrededor del día 30, cuando los niveles de anticuerpos del VIH se vuelven detectables. Entonces, el sistema inmunológico logra cierto grado de control y se establece un "punto de referencia" en el que el nivel de replicación del VIH permanece relativamente estable, a menudo durante años. A través de mecanismos que probablemente son multidimensionales y aún no están completamente definidos, el VIH provoca la pérdida progresiva de células T CD4 + y una serie de anomalías inmunológicas. Después de varios años, surge una inmunodeficiencia profunda y los individuos desarrollan una complicación infecciosa u oncológica característica (estas complicaciones definen al SIDA). Aunque la persona típica progresa hasta la muerte en un período de aproximadamente 10 años, algunos progresan rápidamente y un subconjunto raro puede que nunca progrese o progrese muy lentamente (25).

El virus puede transmitirse por las relaciones sexuales vaginales, anales u orales con una persona infectada, la transfusión de sangre contaminada o el uso compartido de agujas, jeringuillas u otros instrumentos punzantes. Asimismo, puede transmitirse de la madre al hijo durante el embarazo, el parto y la lactancia (1).

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana representa un problema de Salud Pública en el mundo. Se estima que, a finales de 2019, había 38 millones de personas con el VIH (4). De esa misma

manera, se estima que alrededor de 2,6 millones de niños menores de 15 años viven con la infección por el VIH, la mayoría (90%) de los cuales viven en África subsahariana (25).

- **Situación de VIH pediátrico en República Dominicana:** el Caribe es una de las regiones más afectadas por la epidemia del VIH/SIDA, tanto así que cerca de 75% de las personas con VIH se concentran en dos de sus países: República Dominicana y Haití. De hecho, el primer caso local de SIDA pediátrico fue reportado en 1985 y desde esa fecha se ha verificado un incremento progresivo, existiendo un sub-registro de más de 70% de expedientes de niños/as con VIH/SIDA (5). El informe de estimaciones nacionales correspondiente a finales del 2018 pronosticó un aproximado de 1,239 niños y adolescentes VIH positivo. En febrero de 2018, la República Dominicana presentó 1,076 lactantes, niños y adolescentes infectados, de los cuales 896 estarían recibiendo terapia antirretroviral combinada (3).

- **Transmisión vertical de VIH:** La transmisión del VIH de una madre seropositiva a su hijo durante el embarazo, el parto o la lactancia es lo que se conoce como transmisión vertical o materno-infantil (2). En niños/as el mecanismo más significativo de infección es el vertical, responsable de más de 90% de los casos; este puede ocurrir durante el embarazo (intrauterino), en el trabajo de parto y en el parto en sí (intraparto), así como en el periodo postnatal, a través de la lactancia materna (5). Diversos estudios han demostrado que en 50 a 70% de los casos, la transmisión ocurre intraparto, constituyéndose así en el periodo de mayor riesgo de infección para el infante. De hecho, en 2017 se reportó la cifra de 955 mujeres VIH que se desembrazaron; dando como resultado una gran cantidad de niños/as con alto riesgo de infección (26). Se entiende por niño expuesto: aquel que ha nacido de una madre con VIH.

A partir de ahí, se realiza el cronograma de seguimiento desde el momento del nacimiento, que se basa en los pasos siguientes (3):

- Pinzamiento y corte temprano del cordón umbilical.

- Reducir al mínimo la aspiración, en cuanto sea posible.
  - Bañar al recién nacido con agua tibia rápidamente, para evitar la hipotermia.
  - Sustituir la lactancia materna.
  - Iniciar la profilaxis con ARV en las primeras ocho horas de vida, tan pronto como el recién nacido tolere la alimentación y la medicación oral.
  - Obtener hemograma para contar con una línea basal de la hemoglobina.
  - Recomendar la primera visita al servicio de salud a la semana de nacido. (Esquema de vacunación en el niño con VIH/SIDA. Modificado del Programa ampliado de inmunización de República Dominicana).
- **Clasificación en la República Dominicana:** Se hace siguiendo los parámetros clínicos del CDC con valor pronóstico para los niños con VIH/SIDA, que varía desde el paciente asintomático hasta el que presenta una sintomatología grave, en la cuál el incremento ascendente de la categoría se asocia a una sobrevida menor (3):
- **Categoría N** (asintomáticos): Niños sin signos o síntomas que se consideren secundarios a la infección por VIH, o que presenten únicamente una de las condiciones enunciadas en la categoría A.
  - **Categoría A** (sintomatología leve): Niños con dos más de las siguientes condiciones, pero sin ninguna de las consideradas categorías B y C: Linfadenopatías (mayor o igual a 0.5 cm) en dos o más de las cadenas ganglionares, hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis, parotiditis, infección respiratoria superior persistente o recurrente.
  - **Categoría B** (sintomatología moderada): Niños que cursan con sintomatología atribuible al VIH diferente a categoría A o C como: Anemia, neutropenia y/o trombocitopenia que persisten por más de 30 días, un episodio de meningitis bacteriana, de neumonía o sepsis y/o candidiasis

orofaríngea en niños mayores de seis meses que persiste por más de dos meses, cardiomiopatía, infección por citomegalovirus que inicia antes del primer mes de edad, diarrea recurrente o crónica, hepatitis, estomatitis recurrente por virus del herpes simple con más de dos episodios por año, tuberculosis pulmonar, herpes zoster, desnutrición grado III, leiomiosarcoma, neumonía intersticial linfoidea, complejo de hiperplasia linfoidea pulmonar, nefropatía, varicela complicada o diseminada, fiebre persistente (más de un mes) y toxoplasmosis que inicia antes del primer mes de edad.

- **Categoría C** (sintomatología grave): Infección bacteriana grave, múltiple o recurrente (septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis, abscesos), candidiasis esofágica o pulmonar, coccidioidomicosis diseminada, criptococcosis extrapulmonar, criptosporidiasis con diarrea que persista por más de un mes, enfermedad por citomegalovirus que inicia después del primer mes de vida en un lugar diferente al bazo, hígado y/o a los ganglios, encefalopatía (fallo en adquirir logros del desarrollo psicomotor o pérdida de estos, crecimiento del cerebro limitado o microcefalia adquirida, deficiencia motora simétrica adquirida), infección por virus del herpes simple con úlceras mucocutáneas que persistan por más de un mes, histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, sarcoma de Kaposi, linfoma primario en el cerebro, linfoma de Burkitt, inmunoblástico, de células grandes, de células B o de genotipo inmunológico desconocido, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad diseminada o extrapulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, septicemia recurrente por *Salmonella*, toxoplasmosis cerebral en mayores de un mes de edad y síndrome de desgaste en ausencia de una enfermedad concurrente.

Estas manifestaciones clínicas se van a relacionar de acuerdo a su evolución en (3):

- Progresores rápidos (15 a 20%) cuyos síntomas pueden ser precoces y severos, iniciándose antes del año de edad con retraso pondo-estatural, encefalopatías, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, candidiasis oral persistente y descenso temprano de los linfocitos CD4.
- Progresores lentos (70 a 80 %) los cuales pueden permanecer asintomáticos hasta el segundo y tercer año de vida o más, siendo frecuentes las infecciones respiratorias recurrentes, la parotiditis y el herpes zoster, entre otras.

Para la clasificación del paciente positivo para VIH también se toman en cuenta los parámetros inmunológicos y virológicos. Con el conocimiento de que el principal efecto de la infección por VIH es una pérdida progresiva del número de linfocitos T CD4 en sangre periférica y tejidos linfoides. Esta infección se caracteriza por una alteración en la homeostasis de las células T, que conlleva a una inversión del cociente de linfocitos T CD4/CD8 (3).

La condición inmunológica se evalúa mediante el conteo total de linfocitos T con marcador CD4, que varía según el grado de inmunosupresión. El porcentaje de linfocitos T con marcador CD4 (% CD4) no varía con la edad del paciente, sino con el grado de inmunosupresión, siendo este el parámetro más importante en niños menores de 5 años. A partir de los seis años, los valores de conteos de T CD4 de un infante son semejantes a los de un adulto. Un cambio en el porcentaje de T CD4 (% CD4), y no en el número total, es el mejor indicador de la progresión de la enfermedad. Un porcentaje bajo en linfocitos T CD4 es un marcador de mal pronóstico en la progresión de la infección, mientras que el número total y el valor absoluto de linfocitos T CD4 son marcadores importantes de progresión clínica y se deben utilizar siempre, aunque parece que su utilidad es mayor a partir de los seis años de edad. Sin embargo, se recomienda que cuando se vaya a iniciar una terapia antirretroviral se emplee el número total de

linfocitos T CD4 y no el porcentaje, ya que este último parece tener un valor pronóstico menor independientemente de la edad (3).

Aunque el monitoreo del estado inmunológico en niños menores de cinco años se ha realizado a través del porcentaje de CD4, evidencias recientes muestran que el conteo total proporciona mayor valor pronóstico en cuanto a la progresión de la enfermedad a corto plazo, tanto en niños menores de cinco años como en los mayores (3).

En cuanto a los valores de la subpoblación de linfocitos (CD3 y CD8), junto con otras mediciones, se utilizan también para la toma de decisiones en el tratamiento antirretroviral y para dar inicio a la profilaxis contra “infecciones oportunistas” (por ejemplo, neumonía por PCP en mayores de un año de edad) (3).

De modo que, según los parámetros inmunológicos existen 3 categorías o etapas basadas en CD4 (3):

<b>ETAPAS</b>	<b>&lt;1 año</b>	<b>1-5 años</b>	<b>&gt;6 años</b>
<b>1</b>	Células/ $\mu$ L: e 1,500 %: e 34	Células/ $\mu$ L: e 1,000 %: e 30	Células/ $\mu$ L: e 500 %: e 26
<b>2</b>	Células/ $\mu$ L: 750 - 1,499 %: 26 - 33	Células/ $\mu$ L: 500 - 999 %: 22 - 29	Células/ $\mu$ L: 200 - 499 %: 14 - 25
<b>3</b>	Células/ $\mu$ L: <750 %: <26	Células/ $\mu$ L: <500 %: 22	Células/ $\mu$ L: <200 %: <14

Por otro lado, los valores de carga viral son elevados durante el primer año de vida, especialmente en los primeros seis meses de vida; aunque a esta edad no tiene tanto valor pronóstico como en los niños mayores o adultos (3). Este patrón probablemente es reflejo de la inmadurez inmunológica del niño para contener la replicación viral. A partir de los tres años de edad, los valores de la carga viral pueden ser interpretados como si se tratase de un adulto. Un nivel elevado de carga viral (>100,000 copias/ml) se asocia a un mayor riesgo para la progresión de la enfermedad y la mortalidad, especialmente cuando el valor de CD4 es menor a 15% (3).

La carga viral tiende al aumento con la presencia de infecciones interrecurrentes, incluso con inmunizaciones (vacunas). Estos aumentos disminuyen cuando los eventos desaparecen, por lo que no tienen valor pronóstico. Por esta razón, no se debe realizar la carga viral durante enfermedades interrecurrentes o en período de post-inmunización. Determinar la carga viral es el mejor parámetro disponible para evaluar la necesidad de inicio de terapia antirretroviral, la respuesta (eficacia) o fallo terapéutico, el pronóstico de progresión y el riesgo de transmisión del VIH de la madre al feto (3).

- **Profilaxis para el neonato expuesto:** la administración de profilaxis al neonato expuesto se realizará, aunque la madre esté recibiendo o no tratamiento con ARV, tan pronto este pueda tolerar la alimentación oral; usualmente, sucede de las primeras 6 a 72 horas de vida (3).
  - Profilaxis con ZDV (AZT): AZT en jarabe a 2 mg/kg de peso, vía oral, cada seis horas y durante seis semanas. En caso de que el niño no tolere la vía oral, administrar zidovudina en infusión (en dosis de 5 mg/kg) (3).
  - Profilaxis con TMP/SMX: En la consulta de las seis semanas del recién nacido se administra trimetoprim-sulfa, para evitar la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (3).
- **Diagnóstico temprano de VIH:** A las 6 semanas de nacidos se realiza un diagnóstico temprano a todos los recién nacidos de madre VIH positiva. En la sexta semana se le realizará al recién nacido la prueba de carga viral por el método PCR-ADN proviral del VIH. Si el resultado es positivo se debe repetir inmediatamente una segunda muestra; si es negativo, se le repite a los seis meses de edad. Si la PCR-ADN proviral del VIH es positiva y/o si el niño presenta síntomas sugestivos de infección por VIH como diarrea por más de un mes, neumonía a repetición, fiebre de más de 15 días, candidiasis oral ó pérdida de peso por debajo de 5 percentil, el niño o niña debe ser referido al Servicio de Atención Integral Pediátrico (3).



- Si la prueba realizada de VIH resulta negativa: se debe suspender la profilaxis con TMP/SMX, realizar una segunda prueba de PCR-ADN a los 6 meses de edad y ofrecer un seguimiento mensual hasta el primer año de vida y luego cada dos o tres meses hasta alcanzar los dos años (3).
- Si la madre presenta estatus serológicos desconocidos y presenta síntomas sugestivos de VIH: si el niño es captado entre 0 a 18 meses de edad se recomienda realizar una prueba de anticuerpos. En caso de resultado positivos se recomienda confirmar con la prueba de PCR-ADN. Mientras que si el niño es captado a los 18 meses de edad, se realiza una prueba de anticuerpos de VIH; si esta reporta dos pruebas de anticuerpos negativas, con un intervalo mayor de un mes, se considerará VIH negativo (3).

En general, el inicio de terapia no es urgente y se debe emplear el tiempo necesario en la información y preparación de la familia y del menor. El manejo de los pacientes pediátricos con VIH debe ser multidisciplinario y contar con la participación de diversos profesionales, tales como: médicos, enfermeras, psicólogos, consejeros, trabajadores sociales y nutricionistas, entre otros. Además, se ha de realizar una evaluación clínica global y su analítica correspondiente. Asimismo, resulta pertinente realizar los exámenes complementarios generales e individualizar el estudio clínico-analítico según la historia de salud de la madre y el recién nacido (3).

En la población pediátrica, según la DIGECITSS, el inicio de la terapia antirretroviral varía según la edad del paciente (3):

- Todos los menores de 5 años deben iniciar con la terapia antirretroviral, independientemente del conteo de T CD4 y de la carga viral.
- Los mayores de 5 años iniciarían la terapia antirretroviral:

- Si el conteo de CD4 es igual o menor de 350 células/mm<sup>3</sup> o con un porcentaje de CD4 menor de 25%.
  - Una carga viral mayor de 100,000 copias/ml es indicativa del inicio de tratamiento.
  - Clasificación clínica SIDA (C) o B, según CDC.
- Adolescentes (de 10 a 19 años de edad): La terapia antirretroviral debe iniciarse de forma prioritaria en todos los adolescentes con enfermedad clínica grave o avanzada por el VIH (estadio clínico 3 ó 4 de la CDC) y con un recuento de linfocitos CD4 igual o inferior a 350 células/mm<sup>3</sup>.
  - **Actualmente en nuestro país, se utilizan 4 de las 7 clases de medicamentos para tratar la infección por VIH:**
    1. Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI): Zidovudina, Didanosina, Lamivudina, Abacavir, Emtricitabina, Tenofovir.
    2. Inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI): Delaviridina, Efavirenz, Nevirapina.
    3. Inhibidores de la proteasa (IP): Ritonavir, Indinavir, Lopinavir/ritonavir, Atazanavir.
    4. Inhibidores de la integrasa (II): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir.

El tratamiento debe ser combinado con 3 antirretrovirales para obtener máxima supresión de la replicación viral, la inmunoreconstitución; así como, la reducción de las infecciones oportunistas y de otras complicaciones de la infección por VIH. También se busca minimizar la toxicidad relacionada a la terapia, alcanzar los niveles indetectables y mejorar la calidad de vida del paciente (3).

- **Inmunosenescencia:** Se refiere a los cambios que se producen en el sistema inmunitario a causa del envejecimiento o alguna enfermedad que deteriore significativamente el sistema inmune, y que por ende afectan la inmunidad innata y adaptativa. Estos cambios predisponen a padecer enfermedades infecciosas, cáncer, autoinmunidad y a respuestas escasas tras la administración de vacunas y

aumentan el riesgo a fallo en terapias farmacológicas (27). La esperanza de vida de los adultos infectados por el VIH ha aumentado drásticamente, pero todavía no es comparable a la de las personas sanas. De hecho, a pesar de la TARV, la esperanza de vida de las personas infectadas por el VIH en los países occidentales se acorta en un promedio de 10 años, y se han informado procesos de envejecimiento acelerado (28).

Los datos acumulados sugieren que el proceso de envejecimiento no perdona a los niños infectados por el VIH así como a los adultos. Los mecanismos patogénicos del envejecimiento prematuro, que están bien documentados en los adultos infectados por el VIH, ahora están surgiendo también en los niños infectados por el VIH, con un impacto en su calidad y duración de la vida. Los niños infectados por vía perinatal tienen una mayor viremia plasmática del VIH y una progresión más rápida de la enfermedad en comparación con los adultos, quizás por el hecho de que el sistema inmunológico aún está madurando. Ya sea la exposición al VIH o a la TARV desde o antes del nacimiento, puede afectar el envejecimiento prematuro y la senescencia inmunológica en los niños (28).

La primera línea de terapia antirretroviral en niños y adolescentes con infección por VIH debe contar con la combinación de dos inhibidores análogos de los INTI + IP. Según la DIGECITSS, estas son las combinaciones preferentes de primera línea (3):

1. Niños de 0 a 3 años: ABC + 3TC + LPV/RTV ó AZT + 3TC + LPV/RTV
2. Niños de 3 a 10 años: ABC + 3TC + EFV
3. Adolescentes de 10 a 18 años: TDF + 3TC ó FTC + EFV

Al mismo tiempo, se reconocen las combinaciones alternativas de primera línea, como lo son (3):

1. Niños de 0 a 3 años: AZT + 3TC + NVP
2. Niños de 3 a 10 años: AZT + 3TC + EFV ó TDF + 3TC + EFV
3. Adolescentes de 10 a 18 años: AZT + 3TC + NVP ó ABC + 3TC + EFV ó TDF + 3TC + DTG

Aunque se encuentran disponibles muchos agentes y combinaciones de ARV, no se recomienda el uso de algunos como parte de un esquema inicial en niños sin tratamiento previo con TARV, sin embargo algunos si podrían usarse en niños con experiencia con TARV (29):

- Esquemas con ARV no potenciados.
- Esquemas que contienen solo INTI.
- Esquemas que contienen agentes de 3 clases diferentes (INTI + INNTI + IP).
- Esquemas que contienen 3 INTI y 1 INNTI.

Al niño que inicia tratamiento se le dará seguimiento durante la primera, segunda, cuarta y octava semana. De existir una respuesta terapéutica óptima dentro de los tres primeros meses y de no manifestar efectos adversos, se puede continuar con el seguimiento cada dos meses (3) o cada 3 a 4 meses (30).

Se debe realizar un control adicional del recuento de CD4 y la carga viral plasmática para evaluar a los niños con sospecha de deterioro clínico, inmunológico o virológico o para confirmar un valor anormal. El recuento de CD4 se puede monitorear con menos frecuencia (cada 6 a 12 meses) en niños y adolescentes con buena adherencia al tratamiento, que tienen supresión virológica sostenida, valores de CD4 muy por encima del umbral de riesgo de infección oportunista y que tienen un estado clínico estable. Por lo general, se recomienda medir la carga viral cada 3 a 4 meses para monitorear la adherencia a la terapia y la progresión de la enfermedad (30).

• **Unidad de Atención Integral Pediátrica del Hospital Infantil Robert Reid Cabral.**

La Unidad de atención integral para pacientes pediátricos del Hospital Infantil Robert Reid Cabral, desarrolla su función oficial del cuidado y manejo del tratamiento de los niños que allí acuden. El rango de edad va desde recién nacidos hasta cumplir la mayoría de edad (18 años). La Unidad cuenta con un archivo de 4067 pacientes desde el año 2001 hasta la fecha actual del 2021.

En el período estudiado para esta investigación, se encuentra una población de 315 pacientes atendidos en la Unidad desde enero 2013 a diciembre 2020. De estos, 94 han sido la muestra correspondiente ya que contaban con la edad, fecha de diagnóstico de VIH y vía de transmisión vertical.

La Unidad utiliza los parámetros establecidos por la DIGECITSS para tomar cualquier decisión sobre el manejo del paciente, desde el monitoreo serológico cada 3 a 4 meses, si el pediátrico no ha estabilizado su serología, hasta cualquier cambio de esquema de TARV que deba ser realizado en el paciente determinado.

La Unidad recibe a la semana un alrededor de 7 a 10 pacientes pediátricos. Actualmente tienen un aproximado de 260 pacientes en abandono, los cuales son contactados ya sea a padre, madre o tutor del cual se tenga información en el expediente.

La disponibilidad de los medicamentos de la TARV están sujetos al envío de estos a la Unidad por parte del gobierno, fundaciones humanitarias nacionales e internacionales que se encargan de hacer

• **Premisas que indican respuesta óptima a la terapia antirretroviral (3):**

- Inmunosupresión a base de conteo o el porcentaje de CD4, en aumento.
- De 15 a 20 células/ml por mes, o más de 1 a 5% por mes; documentado en un período de 3 a 6 meses.
- Hallazgos clínicos B o C, con una mejoría significativa; documentada en un lapso de 3 a 6 meses.
- Disminución de la carga viral mayor o igual a 1,000 copias del nivel basal, documentado a los 3 meses; y suprimida a niveles indetectables de 4 a 6 meses.
- Los niños que inician la terapia antirretroviral con inmunosupresión, síntomas B o C, o carga viral elevada, demuestran mejoría importante durante las primeras 8 semanas.

• **Motivos que justifican un cambio de tratamiento antirretroviral son (3):**

- El fracaso del régimen administrado, con hallazgos de progresión de la enfermedad, según los parámetros virológicos, inmunológicos o clínicos.
- Presencia de toxicidad o intolerancia al régimen.
- La elección de un nuevo régimen terapéutico antirretroviral está determinada por las indicaciones que justifican un cambio de tratamiento. Los nuevos regímenes deben elegirse teniendo presente la repercusión de los cambios sobre las futuras opciones terapéuticas.

Cuando el tratamiento se cambia debido a toxicidad e intolerancia, se escogerán fármacos con perfiles de toxicidad y efectos secundarios diferentes. Ante la ocurrencia de toxicidad o de una reacción adversa al fármaco, solo debe sustituirse el fármaco implicado. Mientras que cuando se cambia el tratamiento debido a un fracaso, hay que asegurarse de que la causa no sea una falta de adherencia. Si el paciente realiza un cumplimiento terapéutico adecuado al régimen farmacológico prescrito, se debe asumir el desarrollo de resistencia farmacológica y, en los casos posibles, en el nuevo régimen antirretroviral deberán existir, como mínimo, dos fármacos diferentes (3).

- **Fallo terapéutico:** radica en la ausencia de una mejoría consistente con una respuesta óptima terapéutica o con una progresión clínica, inmunológica o virológica de la enfermedad debida a la infección por VIH. Suspender y documentar la falla lo más pronto posible debido a que el mismo esquema favorece el desarrollo de resistencia cruzada y disminuye la posibilidad de respuesta de un esquema de rescate (3).
- **Resistencia cruzada:** se presenta resistencia cruzada cuando la resistencia a un medicamento contra el VIH causa resistencia a otro medicamento de la misma clase. (Los medicamentos contra el VIH están agrupados en clases, dependiendo de cómo combaten dicha infección). Por causa de la resistencia cruzada, el VIH de una persona puede ser resistente incluso a medicamentos contra el virus que la

persona nunca ha tomado. La resistencia cruzada limita la cantidad de medicamentos contra el VIH disponibles para incluir en un régimen de tratamiento. (31)

- **Resistencia a la terapia antirretroviral:** una vez que la persona adquiere el VIH, el virus empieza a reproducirse (multiplicarse) en el cuerpo. A medida que el virus se multiplica, a veces cambia de forma (mutación). Algunas mutaciones del virus que aparecen mientras la persona toma medicamentos contra el VIH pueden producir cepas del virus resistentes a los medicamentos. Cuando existe resistencia, los medicamentos contra el VIH que antes controlaban el VIH en una persona ya no surten efecto. En otras palabras, los medicamentos contra el VIH no pueden evitar que el VIH resistente al medicamento se multiplique. La resistencia a los medicamentos (también llamada farmacorresistencia) puede hacer que falle el tratamiento contra el VIH. El virus resistente al medicamento puede transmitirse de una persona a otra (lo cual se llama resistencia transmitida). Por consiguiente, las personas inicialmente infectadas por el VIH resistente a los medicamentos presentan resistencia a uno o más medicamentos contra el VIH aun antes de que empiecen a tomar los medicamentos contra ese virus. (31)

La falla terapéutica podrá verse reflejada en los mismos tres parámetros que utilizamos para la clasificación de los pacientes: clínico, inmunológico y/o virológico.

- **Fallo virológico:** ocurre como una respuesta inicial incompleta a la terapia o como un rebote viral después de haberse logrado la supresión virológica. La supresión virológica se define como tener una carga viral plasmática por debajo del nivel más bajo de detección (lower level of detection, LLD). El fallo virológico se define como una carga viral plasmática continua  $\geq 200$  copias/mL después de 6 meses de terapia. En caso de los infantes con elevadas cargas virales en plasma al inicio de la terapia usualmente tardan más de 6 meses en lograr la supresión virológica, por lo que algunos expertos recomiendan continuar el régimen terapéutico en infantes que reciben una terapia basada en LPV/RTV

si la carga viral está disminuyendo pero aún se encuentra  $\geq 200$  copias/mL a los 6 meses, y asimismo monitorear el declive continuo de la supresión virológica. Sin embargo, cuando la falta de supresión persiste, especialmente con regímenes basados en INNTI, aumenta el riesgo de resistencia farmacológica (30).

Los "blips" son episodios aislados de un nivel detectable pero bajo de carga viral plasmática (es decir  $< 500$  copias / ml) que van seguidos de un retorno a la supresión viral, son comunes y generalmente no reflejan una falla virológica a corto plazo, aunque si pueden indicar un mayor riesgo de fracaso virológico después de 12 a 24 meses. Sin embargo, cargas virales plasmáticas repetidas o persistentes que son  $\geq 200$  copias/ml (especialmente cargas virales que son  $> 500$  copias/ml) en pacientes que han logrado la supresión virológica por lo general indican fracaso virológico (30).

La viremia persistente en ausencia de resistencia viral detectable a los medicamentos utilizados en el momento suele ser el resultado de la falta de adherencia, pero es importante excluir otros factores, como la mala absorción del fármaco, la dosificación incorrecta y las interacciones farmacológicas. Si se puede asegurar una exposición adecuada al fármaco, entonces la adherencia al régimen en el momento debería resultar en una supresión virológica (30).

Las consideraciones virológicas son (3):

- Menor respuesta virológica de la esperada, después de 8 a 12 semanas de tratamiento. Respuesta esperada: disminución de la carga viral mayor o igual a 1 log<sub>10</sub> del nivel basal.
- La carga viral no es suprimida a niveles indetectables tras 4 a 6 meses de tratamiento, dependiendo de la carga viral basal.
- Detección de forma repetida de niveles de carga viral en niños/as que habían alcanzado niveles indetectables.



- **Fallo inmunológico a pesar de supresión virológica:** se refiere a una respuesta inmunológica subóptima a la terapia o una disminución de la respuesta inmunológica durante la terapia. Los pacientes con inmunosupresión severa de base usualmente tardan más de 1 año en lograr la recuperación inmunológica (conteo de linfocitos CD4 >500 células/mm<sup>3</sup>) aún cuando la supresión virológica ocurre primero (30). Durante este temprano periodo de inmunosupresión persistente, condiciones clínicas adicionales pueden ocurrir (infecciones oportunistas) (3). Las consideraciones inmunológicas son (3):

- Para niños/as con CD4 menor de 15%, una disminución persistente de 5 puntos o más del porcentaje de CD4 (por ejemplo, de 15% disminuye a 10%).
- Una disminución rápida e importante en el conteo absoluto de CD4 en seis meses.
- Falta de aumento de conteo de CD4 o de su porcentaje en niños/as de tres a seis meses, después de iniciada la terapia antirretroviral.

**Las primeras medidas a tomar en los casos de una respuesta inmunológica pobre a pesar de supresión virológica son:** excluir errores de laboratorio en el conteo de CD4 o medición de la carga viral y asegurarse de que los valores han sido interpretados de manera correcta en relación al declive natural del conteo de células CD4 en los primeros 5 a 6 años de vida. Una vez los resultados de laboratorio son confirmados, es necesario evaluar los eventos adversos, condiciones médicas y otros factores que pueden resultar en un valores disminuidos de CD4 (fármacos como corticosteroides, agentes quimioterapéuticos y enfermedades como hepatitis C, tuberculosis, desnutrición, sífilis) (30).

En el caso de los pacientes que poseen valores de base bajos de CD4 antes de iniciar la terapia antirretroviral, estos tienen un mayor riesgo de presentar una respuesta deficiente de las células CD4 a la terapia antirretroviral y posiblemente mayor riesgo a desarrollar enfermedades determinantes de SIDA, a pesar de la supresión virológica (30).

El Panel sobre Terapia Antirretroviral y Manejo Médico de Niños que Viven con el VIH no recomienda modificar un régimen de TARV basado en la falta de respuesta inmunológica si se confirma la supresión virológica (30).

- **Fallo clínico a pesar de respuestas virológicas e inmunológicas adecuadas:** Se define como la recurrencia de nuevas infecciones oportunistas y/u otras evidencias clínicas de progresión de VIH durante la terapia. No todos los casos representan fallo terapéutico. Una de las razones más importantes de infecciones oportunistas nuevas o recurrentes, a pesar de lograr supresión virológica y restauración/preservación inmunológica en el primer mes de la terapia antirretroviral, es el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS), el cuál no representa un fallo terapéutico y no requiere de la discontinuación de la terapia antirretroviral. Los niños que han sufrido daño irreversible a sus pulmones, cerebro y/u otros órganos, especialmente durante una inmunosupresión previa a la terapia prolongada e intensa, pueden continuar presentando infecciones recurrentes o síntomas en los órganos perjudicados debido a que la mejoría inmunológica puede que no revierta el daño causado (30).

Antes de llegar a una conclusión definitiva de fallo clínico, debe evaluarse al niño para descartar cualquier otra causa o condición que pueda ocurrir con o sin inmunosupresión relacionada al VIH, como tuberculosis pulmonar, malnutrición y malignidad. Ocasionalmente, los niños pueden desarrollar nuevas infecciones oportunistas relacionadas al VIH que no son explicadas por IRIS, daño orgánico preexistente o alguna otra razón (30).

El enfoque para el manejo, y subsecuentemente el tratamiento, del fallo virológico varía según la etiología del problema. Mientras que las causas de fallo virológico pueden ser multifactoriales, la adherencia incompleta juega un papel importante en la mayoría de los casos. La evaluación de un niño con sospecha de fallo virológico debe incluir la valoración de adherencia a la terapia y tolerancia a los

medicamentos, confirmación de que las dosis prescritas son las correctas para cada medicamento en el régimen, consideración de las explicaciones farmacocinéticas de bajos o elevados (y potencialmente tóxicos) niveles farmacológicos, y la evaluación de resistencia (30).

La principal barrera para un mantenimiento a largo plazo de supresión virológica sostenida, especialmente en niños y adolescentes, es la adherencia incompleta a los regímenes terapéuticos, lo que resulta en concentraciones subterapéuticas de los fármacos antirretrovirales en plasma, lo que facilita las subsecuentes mutaciones virales emergentes que confieren resistencia parcial o completa a uno o más componentes de la terapia antirretroviral, y posible resistencia cruzada a otros fármacos de la misma clase (30). Es decir, la resistencia puede originarse tanto por la adherencia subóptima, como por la presencia de mutaciones al inicio de terapia antirretroviral (resistencia primaria) (5); algo que se ha observado en pacientes que inician una terapia antirretroviral con muy alta carga viral, o que han sido expuestos a monoterapia antirretroviral (incluyendo dosis única de NVP) (5).

Una adherencia subóptima puede incluir dosis perdidas o retrasadas, interrupciones y discontinuaciones, así como dosis parciales o subterapéuticas. El no apego al tratamiento puede deberse a múltiples factores, incluyendo falta de motivación, miedo a posibles efectos adversos o la aparición de los mismos, potencia del régimen, farmacocinética, interacciones farmacológicas, “fitness” viral, barreras genéticas a los antirretrovirales y la falta de disponibilidad de medicación, que puede ser tanto responsabilidad del sistema de salud (ruptura de stock) o resultado de barreras económicas o sociales entorno al niño. Todos estos factores ejercen una gran influencia sobre la relación adherencia-resistencia (3,5,30).

Cuando se contempla un posible cambio de tratamiento debe considerarse tanto el nivel de PCR ARN-VIH (carga viral) basal de los niños al comenzar, como la reducción que este consigue. Es posible que

no esté indicado cambiar el tratamiento en los pacientes con parámetros inmunológicos y virológicos estables, aún con una progresión de una categoría clínica hasta la siguiente (3).

El fallo terapéutico es una indicación para la prueba de resistencia, ya que los datos obtenidos a través de esa medición pueden ser útiles en la determinación de la causa del fallo terapéutico (3). Las pruebas de resistencia pueden ser: de resistencia genotípica (detectan mutaciones resistentes a los fármacos en genes virales relevantes y generalmente requieren de una carga viral en plasma de al menos 500 a 1,000 copias/mL) y de resistencia fenotípica (miden la habilidad de un virus de crecer en diferentes concentraciones de fármacos antirretrovirales). Conviene resaltar que siempre que estén disponibles, las pruebas de resistencia deben ser consideradas a la hora de construir un nuevo régimen para un paciente (32).

Estas pruebas deben producirse bajo las siguientes circunstancias (3):

- Antes del cambio al tratamiento.
- Mientras el paciente aun se encuentra en el régimen fallido o como máximo en las dos semanas siguientes a su interrupción.
- Resultado de la indicación de la fármaco-resistencia.

Para pacientes nuevos en la terapia antirretroviral, la prueba de resistencia se recomienda al momento de entrar al programa de cuidado a personas con VIH para guiar la selección de la terapia antirretroviral inicial. Para este tipo de pacientes, se recomienda la prueba de resistencia genotípica. En personas con una infección aguda o reciente por VIH, embarazadas con VIH o en personas que iniciarán la terapia antirretroviral inmediatamente después del diagnóstico de VIH, no se recomienda esperar por los resultados de la prueba para iniciar el régimen terapéutico. La prueba de resistencia genotípica estándar en este grupo de pacientes está orientada a encontrar mutaciones en los genes de la transcriptasa inversa y proteasa (32).

Por otro lado, para pacientes que anteriormente han experimentado terapias antirretrovirales, la prueba de resistencia se realiza para asistir la selección de fármacos activos cuando se considera cambiar el régimen antirretroviral. En caso de fallo virológico, la prueba de resistencia debe realizarse mientras el paciente continúa tomando los antirretrovirales prescritos o dentro de las 4 primeras semanas después de la suspensión - 2 semanas según la DIGECITSS (3) -. En este grupo también se recomienda la prueba de resistencia genotípica para guiar la terapia en pacientes con respuestas virológicas subóptimas o fallo virológico en la primera o segunda línea terapéutica (32).

A la hora de diseñar una nueva pauta de terapia antirretroviral, debe sustituirse el mayor número de fármacos posible, con el fin de nunca dejar un solo fármaco potencialmente activo, pues se anticipa el fracaso virológico y se contribuye con la anulación de la actividad del fármaco introducido. La nueva combinación debe incluir, siempre que sea posible, un mínimo de tres fármacos activos que hayan sido escogidos bajo las mismas recomendaciones básicas que en la terapia de inicio. En el caso de fallo terapéutico, si es posible, se recomienda que en el nuevo régimen antirretroviral deben existir, como mínimo, dos fármacos diferentes (5). No se recomienda sustituir o agregar un solo fármaco a un régimen fallido, porque es poco probable que esto conduzca a una supresión virológica duradera y probablemente resulte en una resistencia adicional al fármaco (30).

Según la Guía de Diagnóstico y Tratamiento de VIH/SIDA pediátrico de la DIGECITSS, las recomendaciones de cambio ante fallo en una terapia de inicio son las siguientes (3):

- Los niños que fracasan frente a una terapia de inicio con 2 INTI y 1 INNTI, la opción es cambiar a 2 INTI nuevos y a 1 IP potenciado.
- En los niños que han fracasado frente a una terapia de inicio con 2 INTI y 1 IP, la opción es cambiar a 2 INTI nuevos y 1 INNTI.

- En los niños que han sido tratados inicialmente con 3 INTI, la opción es cambiar a 2 INTI nuevos y 1 INNTI, o a 2 INTI y 1 IP.
- En los niños que han fracasado en un primer régimen de 2 INTI y 1 IP, la opción es cambiar a 2 INTI nuevos y 1 INNTI.

En los pocos niños que han sido tratados inicialmente con 3 INTI, la opción es cambiar a 2 INTI nuevos y 1 INNTI, o a 2 INTI y 1 IP.

Los regímenes terapéuticos de segunda y tercera línea de medicamentos recomendados ante fallos en primera línea de medicamentos son (3):

- Si ocurre fallo en esta línea: AZT + 3TC + EFV, los cambios recomendados son:
  - TDF + 3TC + LPV/RTV
  - ABC + 3TC + LPV/RTV
  - ABC + 3TC + ATV
  - TDF + 3TC + ATV
- Si ocurre fallo en esta línea: AZT + 3TC + LOPINAVIR/RIT, los cambios recomendados son:
  - ABC + 3TC + EFV
  - TDF + 3TC + EFV
  - TDF + 3TC + RAL
  - AZT + 3TC + RAL
  - ABC + 3TC + RAL
  - TDF/FTC + DGT
  - ABC/3TC + DGT
  - TDF/FTC + DRV/R

En el caso de los esquemas de tercera línea, se debe informar a la DIGECITSS, esta autorizará una prueba de genotipaje antes de instaurar el esquema de tercera línea con el fin de optimizar el último esquema antirretroviral disponible dentro del Programa Nacional (3,5). Este nuevo régimen deberá incluir fármacos que penetren en el SNC, entre los que se destacan: la zidovudina, el abacavir, la lamivudina, la nevirapina y el efavirenz (5).

### **Efectos Adversos más comunes por medicamentos mayormente usados (3):**

- **Zidovudina:** causa anemia por supresión de la medula ósea, dolor de cabeza y cansancio.
- **Abacavir:** tiende a producir reacción alérgica y estos efectos deben ser reportados con urgencia, evitando nueva exposición al fármaco lo cual podría causar una reacción fatal en el futuro.
- **Tenofovir Disporoxil Fumarato:** tiene a producir una toxicidad ósea y renal.
- **Efavirenz:** podría producir convulsiones, alucinaciones, cansancio o somnolencia y alteraciones del estado de humor.
- **Atazanavir:** puede producir hiperbilirrubinemia, nefrolitiasis e hiperglicemia.
- **Dolutegravir:** clásicamente produce cefalea como efecto adverso.
- **Raltegravir:** dolor abdominal, vómitos, elevación de enzimas hepáticas y bilirrubina, especialmente en pacientes con hepatitis crónica por virus B o C.
- **Amprenavir:** alteraciones gastrointestinales, parestesias, síndrome de Stevens-Johnson, depresión u otras alteraciones del estado de humor.
- **Lamivudina:** actividad contra la hepatitis B.

### **2.3 Contextualización**

La República Dominicana ocupa uno de los primeros lugares en prevalencia de VIH/SIDA en la región del Caribe, siendo ésta la segunda región del mundo con mayor impacto de dicha pandemia, que afecta

fundamentalmente a personas en edad productiva y con una mayor tendencia al incremento en las mujeres (33).

Como resultado, el 7 de junio de 2011 es decretada la Ley número 135-11 de VIH y SIDA, que tiene por objeto crear un marco jurídico que garantice el pleno ejercicio de los derechos de las personas con el VIH o con SIDA, consagrados en la Constitución de la República Dominicana, la Declaración Universal de los Derechos Humanos, las convenciones, los acuerdos internacionales y las leyes, mediante acciones de carácter integral, intersectorial e interdisciplinario. En particular, prohíbe y sanciona la solicitud de la realización de pruebas para la detección del VIH o de sus anticuerpos por parte de cualquier empleador público privado como condición para aplicar u obtener un puesto laboral. Prohíbe y sanciona en general toda discriminación en el ámbito laboral relacionada con la citada enfermedad (33).

A partir de esta ley, se creó el Consejo Nacional para VIH/SIDA, como organismo autónomo, colegiado, multisectorial y de carácter estratégico, adscrito al Ministerio de Salud Pública. La ley 135-11 otorgó al Consejo Nacional para VIH/SIDA la coordinación y conducción de la Respuesta Nacional al VIH/SIDA (33). La Respuesta Nacional es la organización de los recursos humanos, físicos, organizativos y financieros para responder a las causas y consecuencias del VIH/SIDA en el país. Está integrada por los sectores públicos, privados y los llamados no gubernamentales (34).

Al igual que la región y el resto del mundo, la epidemia del VIH en República Dominicana muestra una tendencia a la estabilidad en población general de 15 a 49 años de edad. Las tres últimas mediciones realizadas de la Encuesta Demográfica y Salud en 2002, 2007 y 2013, muestran valores de prevalencia nacional igual o inferior al 1%. Asimismo, después de haber disminuido durante el periodo 2002 al 2007, la prevalencia de VIH entre los jóvenes de 15 a 24 años en el 2013, muestra tendencia a la estabilidad (34).



En febrero de 2018, la República Dominicana presentó 1,076 lactantes, niños y adolescentes infectados, de los cuales 896 están recibiendo terapia antirretroviral combinada (3). La información disponible a nivel general permite establecer que la infección por VIH presenta un comportamiento diferenciado por edad, sexo, regiones geográficas, y por estrato socio-económico (34).

Entre las adolescentes de facto de 15 a 19 años y los adolescentes de facto de 15 a 19 años que fueron entrevistados y a quienes se les hizo la prueba de VIH, en las adolescentes un total de 1,726 obtuvo un resultado positivo y en cuanto a los adolescentes un total de 1,792 obtuvo un resultado positivo por igual, dando así un total de 3,518 adolescentes positivos para VIH (34).

En cuanto a la estratificación de la información obtenida por regiones, según la Encuesta Demográfica de Salud de 2013, la prevalencia de VIH a nivel nacional es de 0,8% con la prevalencia más baja en la región de salud de Valdesia a 0,3% y la prevalencia más alta en la región de Cibao Occidental a 1,8% -frontera con Haití-. Sin embargo, la prevalencia en mujeres de la población general es más alta en el Cibao Oriental con un 1,7% (34).

Igualmente, se evidencian importantes brechas en función de los quintiles de riqueza y de educación; en el quintil de riqueza inferior la prevalencia del VIH es 9 veces mayor a la del quintil de riqueza superior (1.8% vs 0.2%). En el conocimiento comprensivo aparenta estar inversamente proporcional con el quintil de riqueza. A menos quintil de riqueza, menor conocimiento de VIH y mayor porcentaje de prevalencia. Mientras que la prevalencia de VIH en la población sin educación es de 4.3%, la población con educación superior es de 0.1%. A pesar, de que el uso del condón en la última relación sexual en general no sobrepasa el 50%, en la población sin educación muestran porcentajes que no superan el 38%. Asimismo, se evidencia que existe una diferencia marcada en la prevalencia de VIH en la relación mujer/hombre sin educación, donde la mujer presenta valores de 5,4% y los hombres de 3.6% (34).

### **2.3.1 Reseña Sectorial**

La población evaluada en este estudio fueron pacientes entre 1 mes y 12 años de edad con diagnóstico de VIH/SIDA por transmisión vertical que reciben tratamiento antiretroviral de primera, segunda y tercera línea en la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral.

### **2.3.2 Aspecto Social**

Actualmente, el Hospital Infantil Robert Reid Cabral es un hospital pediátrico de Tercer Nivel Especializado de referencia nacional, que garantiza la atención pediátrica integral, basada en el conocimiento, la investigación y la docencia.

### **2.3.3 Reseña Institucional**

El Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, es una derivación del Hospital para Niños Ramfis, construido por el dictador Rafael Leónidas Trujillo Molina en el año 1939, ubicado en la calle Santiago No.1 en la ciudad de Santo Domingo e inaugurado el seis (06) de enero de 1939, el cual surge como una idea del Dr. Rafael Miranda Johnson de convertir el Hospital Emergencia de la Cruz Roja en un establecimiento estrictamente dedicado a la atención pediátrica.

#### **Misión**

Somos un hospital pediátrico de Tercer Nivel Especializado, de referencia nacional, que garantiza la atención pediátrica integral, basada en el conocimiento, la investigación y la docencia.

#### **Visión**

Ser un hospital pediátrico de referencia nacional e internacional, que presta servicios con altos estándares de calidad, oportunos y con alto sentido humanista.

#### **Valores**

Compromiso, Confidencialidad, Humanización, Igualdad, Justicia y Liderazgo.

## **2.4 Marco Espacial**

El Hospital Infantil Robert Reid Cabral se encuentra ubicado en la avenida Independencia #2 esquina Abraham Lincoln, Distrito Nacional, República Dominicana. La delimitación de su cuadra en los cuatro puntos cardinales es:

- Norte: Av. Independencia
- Este: Calle Abraham Lincoln
- Oeste: Calle Horacio Vicioso
- Sur: Calle Paul Harris

Este centro institucional fue escogido por su continuo esfuerzo en brindar atención médica a las poblaciones de alto riesgo, con un predominio de pacientes de interés para esta investigación. Ver mapa en Anexos.

## **Capítulo 3: Diseño Metodológico**

### **3.1 Contexto**

Debido a la accesibilidad de TARV se ha evidenciado una disminución en la mortalidad de pacientes VIH positivos, conjunto a un incremento en la calidad de vida en los pacientes que mantienen una baja carga viral y un elevado conteo de células CD4+. Tomando en cuenta los factores de riesgos modificables y no modificables de la población pediátrica, podemos identificar intervenciones terapéuticas y marcadores inmunológicos que disminuyan el riesgo que conlleva a un cambio terapéutico. Este trabajo tiene como objetivo general: Identificar incidencia y factores de riesgo asociados al fallo terapéutico en pacientes pediátricos de 1 mes a 12 años de edad diagnosticados con VIH por transmisión vertical en la Unidad de Atención Integral del Hospital Robert Reid Cabral cuyo diagnóstico ocurrió en el periodo enero 2013 - diciembre 2020. Lo cual se realizó en la Unidad de Atención Integral Robert Reid Cabral, localizado en Santo Domingo, República Dominicana, con enfoque en los casos que evidencian una migración a un esquema diferente a una primera línea de tratamiento por antirretrovirales y recibieron su diagnóstico en en dicho centro entre 2013 y 2020.

### **3.2 Modalidades del Trabajo**

Este trabajo es un proyecto de investigación llevado a cabo según los lineamientos de la metodología científica con un problema bien delimitado. La investigación fue realizada con finales de aportar sus hallazgos al Hospital Infantil Robert Reid Cabral, al Servicio Nacional de Salud y al Ministerio de Salud Pública, en esperanza de aportar conocimiento investigativo a estas instituciones, profesionales de la salud, y la población en general.

### **3.3 Tipo de Investigación**

La presente investigación es de tipo retrospectivo, basado en el análisis de los datos registrados de los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos de la Unidad de Atención Integral de 1 mes a 12 años de edad diagnosticados por VIH de transmisión vertical durante el periodo de enero 2013 a diciembre

2020. Usando el método descriptivo, con fines de caracterizar la incidencia de los cambios terapéuticos de los pacientes en la muestra tomada. En cuanto al grado de manipulación de variables, es de tipo no experimental ya que las variables no son controladas y los resultados del análisis se basarán puramente en la observación.

### **3.4 Métodos y Técnicas de Investigación**

Para realizar esta investigación, se utilizó el método cuantitativo a base de una ficha de recolección de datos. Este instrumento de recolección de datos sirvió para recolectar información pertinente de las historias clínicas de los pacientes. Para fines informativos, se consultó las principales fuentes que abordan el problema, tales como artículos de investigación y libros de texto. En la ficha de recolección de datos se redactó información esencial que nos facilitará la información necesaria para completar los objetivos de la investigación; y por lo tal, el desarrollo de conclusiones y recomendaciones.

### **3.5 Instrumentos de Recolección de Datos**

La recolección de datos, fue de manera cuantitativa utilizando una ficha de recolección de datos para extraer información de las historias clínicas de los pacientes. Se formuló una base de datos en Microsoft Excel, la cual se seleccionó por la capacidad de almacenar, organizar y analizar la data.

### **3.6 Consideraciones Éticas**

Las consideraciones éticas fueron tomadas en cuenta debido al tipo de investigación, los métodos de recolección de datos y la población de alto riesgo. Esta investigación es considerada sin riesgo hacia la población estudiada.

Esta investigación fue realizada en concordancia a la normas y reglamentos del comité de ética institucional de UNIBE con el número de aplicación CEI2021-87. Se tiene como propósito principal proteger y mantener la privacidad y confidencialidad de la identificación e información personal de los

expedientes clínicos. Estos datos se utilizaron exclusivamente con interés científico y no fueron objeto de manipulación o alteración.

### **3.7 Selección de población y muestra**

La población seleccionada para esta investigación fueron pacientes de 1 mes a 12 años de edad que tengan evidencia de infección de VIH por transmisión vertical y asistidos en la Unidad de Atención Integral del Hospital Robert Cabral, durante el período de enero 2013 a diciembre 2020.

- **La población:** De una población total de 315 pacientes en la Unidad de Atención Integral del Hospital Robert Reid Cabral asistidos en el periodo de enero 2013 a diciembre 2020, se documentó la información pertinente de pacientes VIH + entre el primer mes y 12 años de edad que estén en fallo terapéutico. Los casos evidenciaron un cambio terapéutico fuera de un esquema de primera línea mientras que los pacientes controles serán pacientes con el mismo diagnóstico recibiendo terapia antirretroviral de primera línea.
- **La muestra:** De la población objeto de este estudio fue seleccionada una muestra de 94 pacientes que recibieron asistencia con la comprobación que cursaron con fallo terapéutico en dicha Unidad de Atención Integral del Hospital Robert Reid Cabral durante el periodo de estudio. La muestra será subdividida según el esquema terapéutico de cada grupo de pacientes. Los pacientes no-probabilísticos por conveniencia.
- **Criterios de inclusión para la muestra:** De la población de 315 pacientes en total, asistidos en la Unidad de Atención Integral del Hospital Robert Reid Cabral durante el periodo de estudio enero 2013 - diciembre 2020, fueron incluidos 94 pacientes, ya que cumplían con el criterio de filtro establecido, su edad estaba en el rango de 1 mes a 12 años, su ruta de transmisión de VIH fue vertical, fueron diagnosticados en el periodo enero 2013- diciembre 2020. Se tomó un grupo control

de 46 pacientes que no sufrieron cambios en su terapia y otros 48 pacientes que sí tuvieron cambios en la TARV.

- **Criterios de exclusión para la muestra:** De esta población de 315 pacientes fueron sesgados 221 pacientes porque no cumplieron con los criterios de filtro establecidos, como lo son la edad de 1 mes a 12 años, la ruta de transmisión del VIH y el año en el que fueron diagnosticados.

### **3.8 Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos**

Luego de la recolección de datos en concordancia con lo mencionado anteriormente, se formuló una base de datos en Microsoft Excel. Se seleccionó el software por la capacidad de almacenar, organizar y analizar la data. La data fue analizada utilizando pruebas de chi-cuadrado para establecer las variables significativas descritas con su valor p. Se realizaron pruebas t para confirmar la asociación entre variables. Se describió el impacto de los factores de riesgo con las complicaciones descritas utilizando fórmulas de OR o de RR en caso de que la complicación tenga una incidencia menor de 10%. Después de dicha evaluación de datos, se redactaron las conclusiones y recomendaciones de los investigadores.



### 3.9 Variables y su Operacionalización

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento del diagnóstico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-6 meses</li> <li>- 7-11 meses</li> <li>- 1-3 años</li> <li>- 4-6 años</li> <li>- 7-9 años</li> <li>- 10-12 años</li> </ul>	Cuantitativa Discreta
Sexo	Características biológicas que definen un ser humano como masculino o femenino.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Masculino</li> <li>- Femenino</li> </ul>	Cualitativa Nominal
Período/Fecha de Diagnóstico	Momento en el que se realizó el diagnóstico de VIH.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 mes a 6 meses</li> <li>- 7 meses a 11 meses</li> <li>- <math>\geq 12</math> meses</li> </ul>	Cuantitativa Discreta
Procedencia	Demarcación sociodemográfica de donde proviene el paciente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Urbana</li> <li>- Suburbana</li> <li>- Rural</li> </ul>	Cualitativa Nominal
Ruta de Transmisión sospechada	Mecanismo de contagio por VIH.	Según el expediente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perinatal</li> <li>- Lactancia</li> </ul>	Cualitativa Nominal
Diagnóstico materno de VIH previo al embarazo	Conocimiento de su condición VIH + y uso de TARV previo al embarazo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si</li> <li>- No</li> </ul>	Cualitativa Dicotómica
Terapia Antirretroviral	Combinación de varios medicamentos que se utilizan para reducir la velocidad de replicación viral.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primera línea</li> <li>- Segunda línea</li> <li>- Tercera línea</li> </ul>	Cualitativa Ordinal
Motivo de Cambio de TARV	Razón que justifique cambio de medicamentos utilizados en la terapia.	Según el expediente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fallo terapéutico</li> <li>- Disponibilidad de ARV</li> <li>- Efectos adversos</li> <li>- Embarazo</li> <li>- Tuberculosis</li> <li>- Adherencia</li> <li>- No aplica</li> </ul>	Cualitativa Nominal
Complicaciones	Eventos adversos que afecten al paciente durante la infección.	Según el expediente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumonía Adquirida en la Comunidad</li> <li>- Candidiasis</li> <li>- Infección de Piel y Tejidos Blandos</li> <li>- Escabiasis</li> <li>- Tuberculosis</li> <li>- Toxoplasmosis</li> <li>- Proceso Gripal</li> <li>- Sífilis</li> <li>- Otros</li> </ul>	Cualitativa
Abandono	Tiempo equivalente a > 3 meses después de la fecha establecida para cita de seguimiento.	Según el expediente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- No</li> <li>- Si</li> </ul>	Cualitativa Dicotómica

## **Capítulo 4: Resultados**

## 4.1 Gráfica de Datos y Resultados

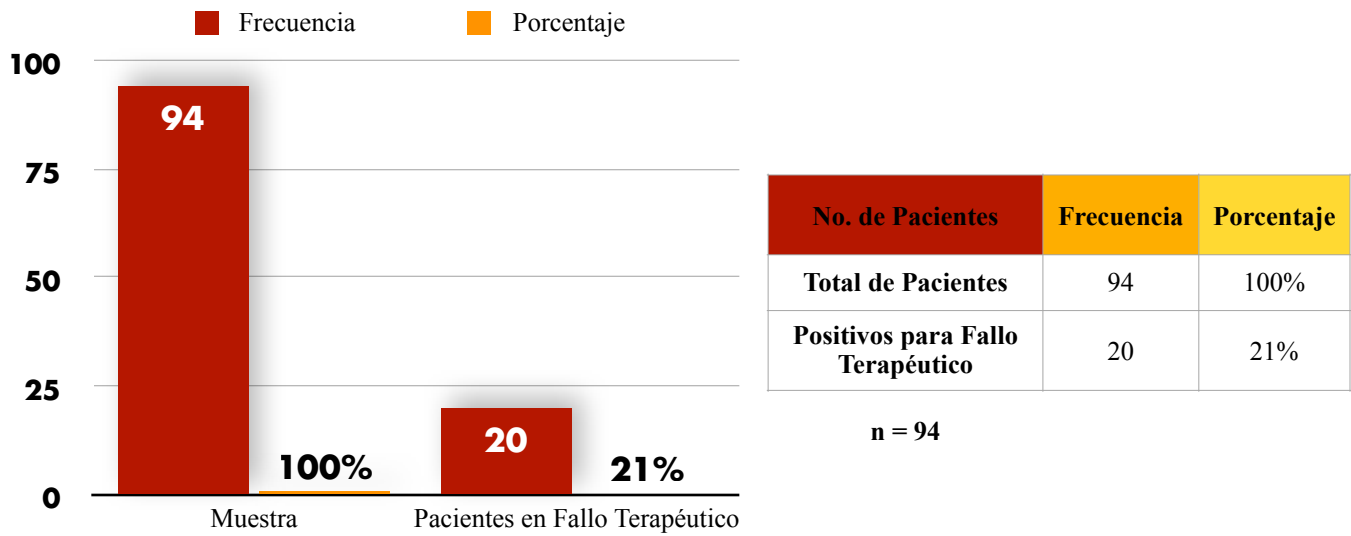


Gráfico 1. Incidencia de fallo terapéutico.

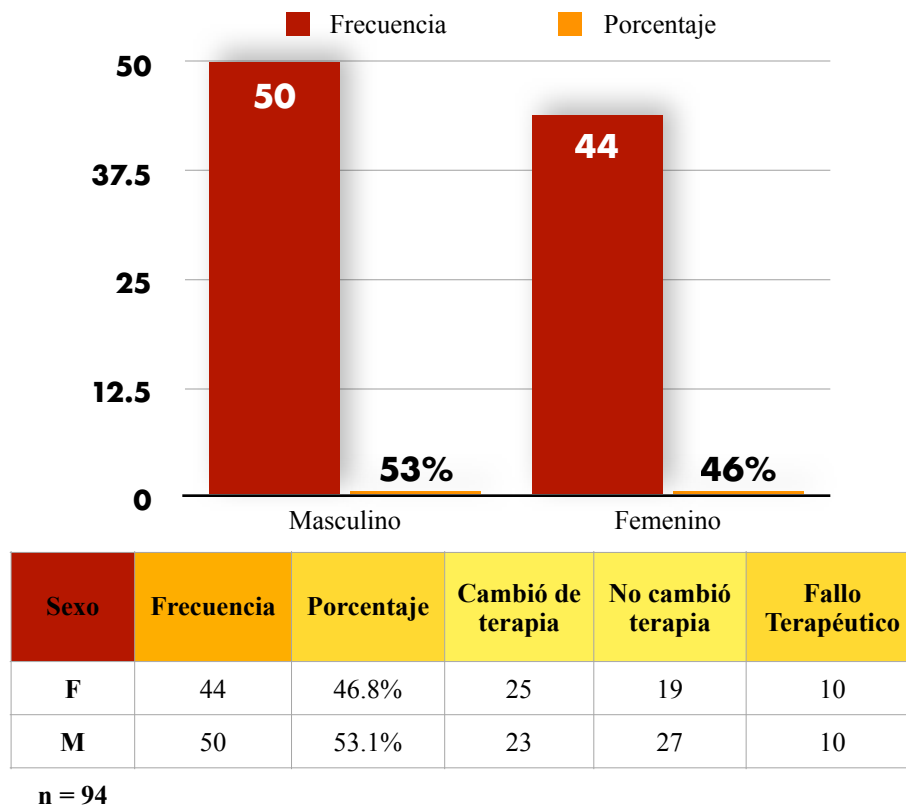
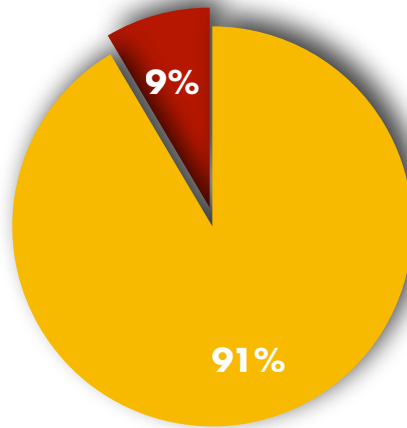


Gráfico 2. Estadística por sexo de pacientes.

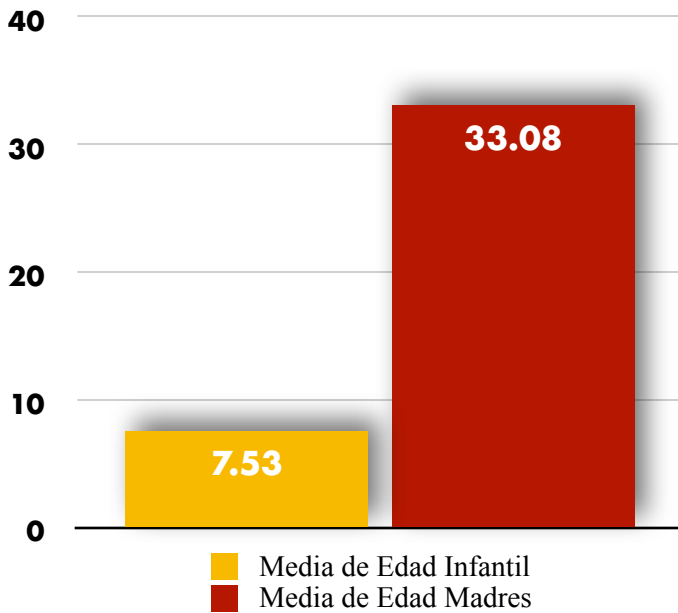
● Dominicana ● Haitiana



Nacionalidad	Frecuencia	Porcentaje	Cambió de terapia	No cambió terapia	Fallo Terapéutico
Dominicana	86	91.4%	44	42	19
Haitiana	8	8.5%	4	4	1

n = 94

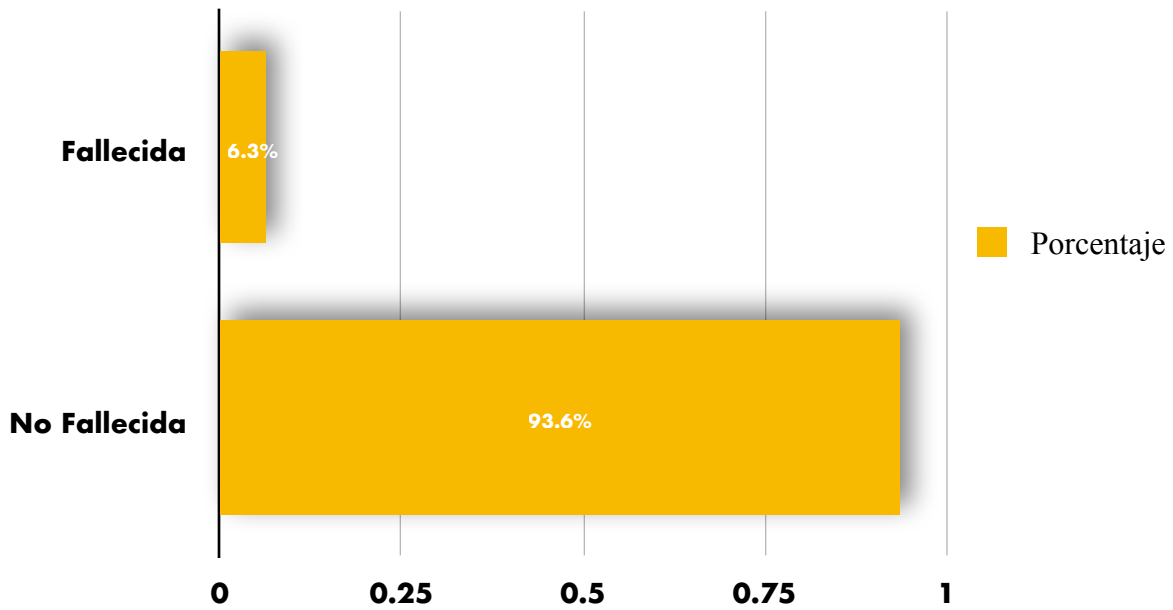
Gráfico 3. Nacionalidad de los pacientes.



Media de Edad	Edad
Infantil	7 años
Materna	33 años

n = 94

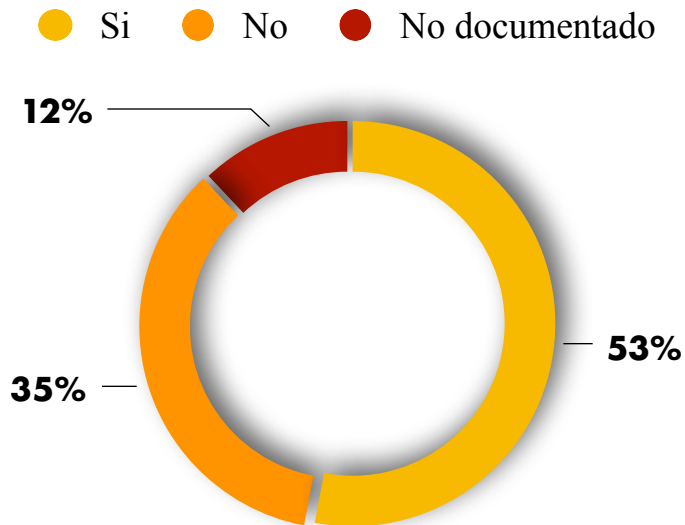
Gráfico 4. Edad media infantil y Edad media materna.



Mortalidad Materna	Frecuencia	Porcentaje	Cambió de terapia	No cambió terapia	Fallo Terapéutico
Fallecida	6	6.3%	2	4	0
No Fallecida	88	93.6%	46	42	20

n = 94

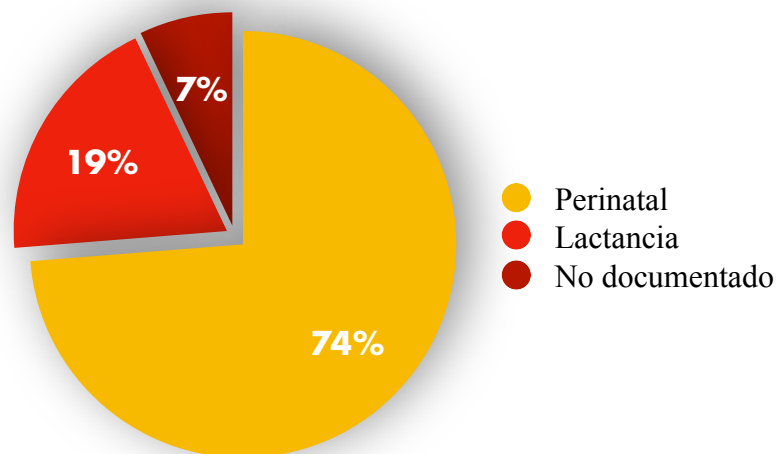
Gráfico 5. Mortalidad materna.



Dx Previo Al Embarazo	Frecuencia	Porcentaje
Si	49	52%
No	33	35%
No documentado	12	12%

n = 94

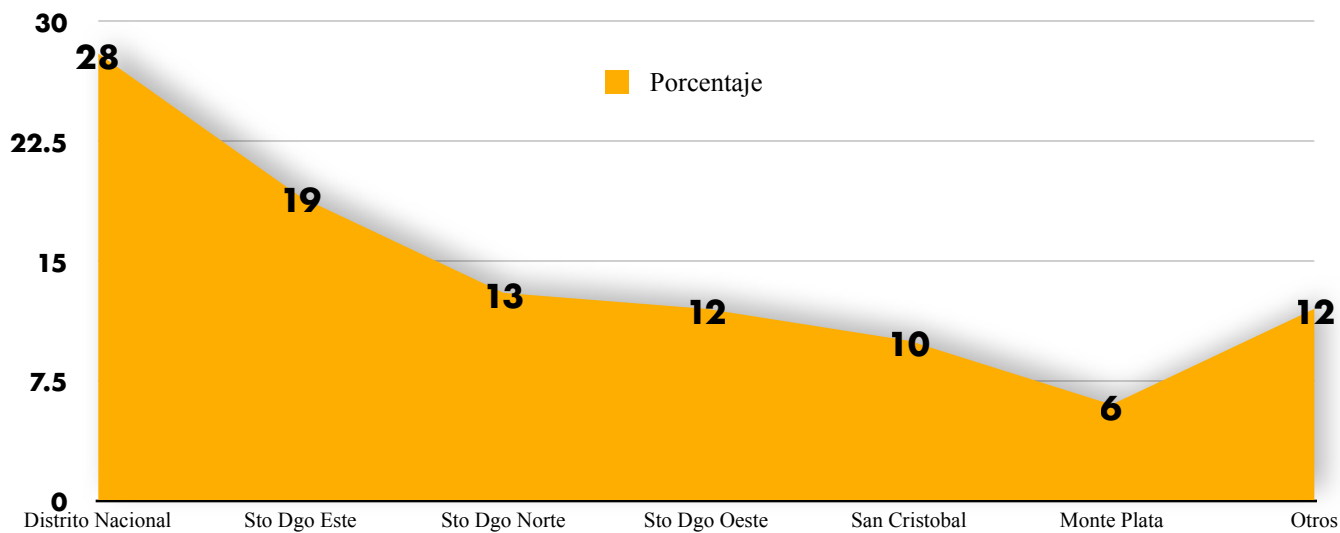
Gráfico 6. Diagnóstico previo al embarazo.



Ruta de Transmisión Sospechada	Frecuencia	Porcentaje	Cambió de terapia	Fallo Terapéutico
Perinatal	69	73%	35	17
Lactancia	18	19%	11	2
No documentado	7	7%	2	1

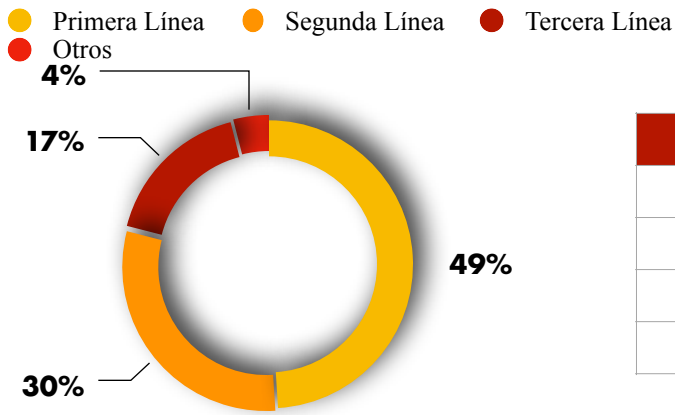
n = 94

Gráfico 7. Ruta de transmisión sospechada.



n = 94

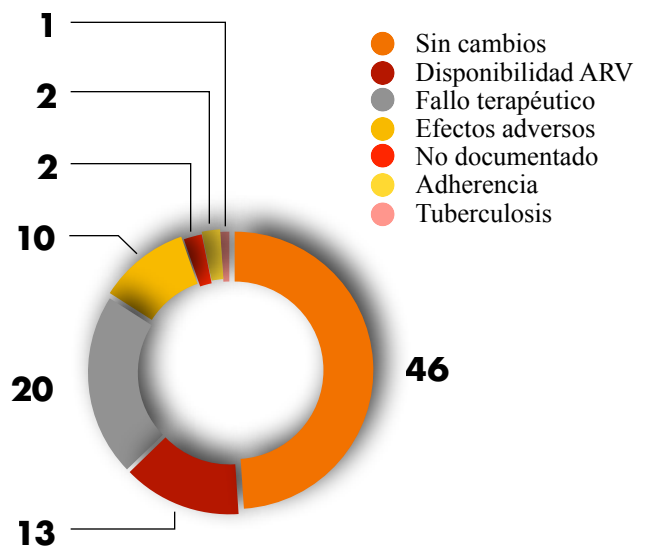
Gráfico 8. Procedencia.



**Gráfico 9. Esquema actual de TARV.**

Cambio de TARV	Frecuencia	Porcentaje
Si cambiaron	48	51.06%
No cambiaron	46	48.93%

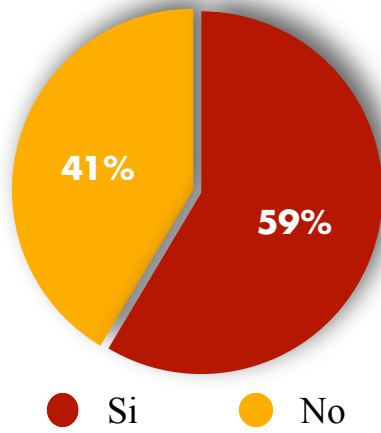
n = 94



Motivo de Cambio TARV	Frecuencia	Porcentaje	Género predominante	Edad Promedio
Fallo Terapeutico	20	41%	Igual	7
Disponibilidad de ARV	13	27%	M	8
Efectos Adversos	10	20%	F	8
Adherencia	2	4%	F	6
Tuberculosis	1	1%	M	6
No Documentado	2	4%	Igual	9

n = 48

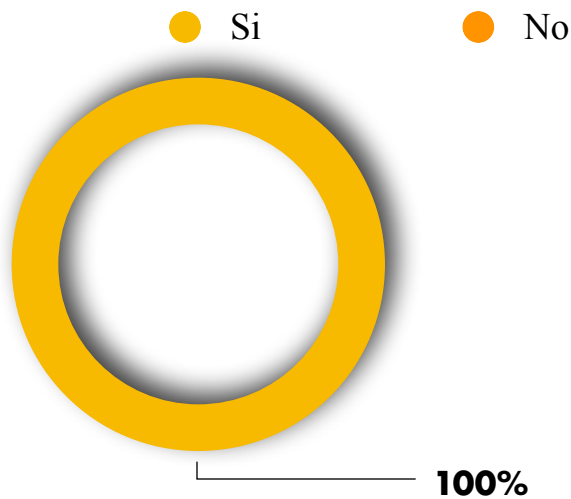
**Gráfico 10. Motivo de Cambio de TARV.**



Abandono	Frecuencia	Porcentaje
Si	55	58.5%
No	39	41.4%

n = 94

Gráfico 11. Abandono de TARV.

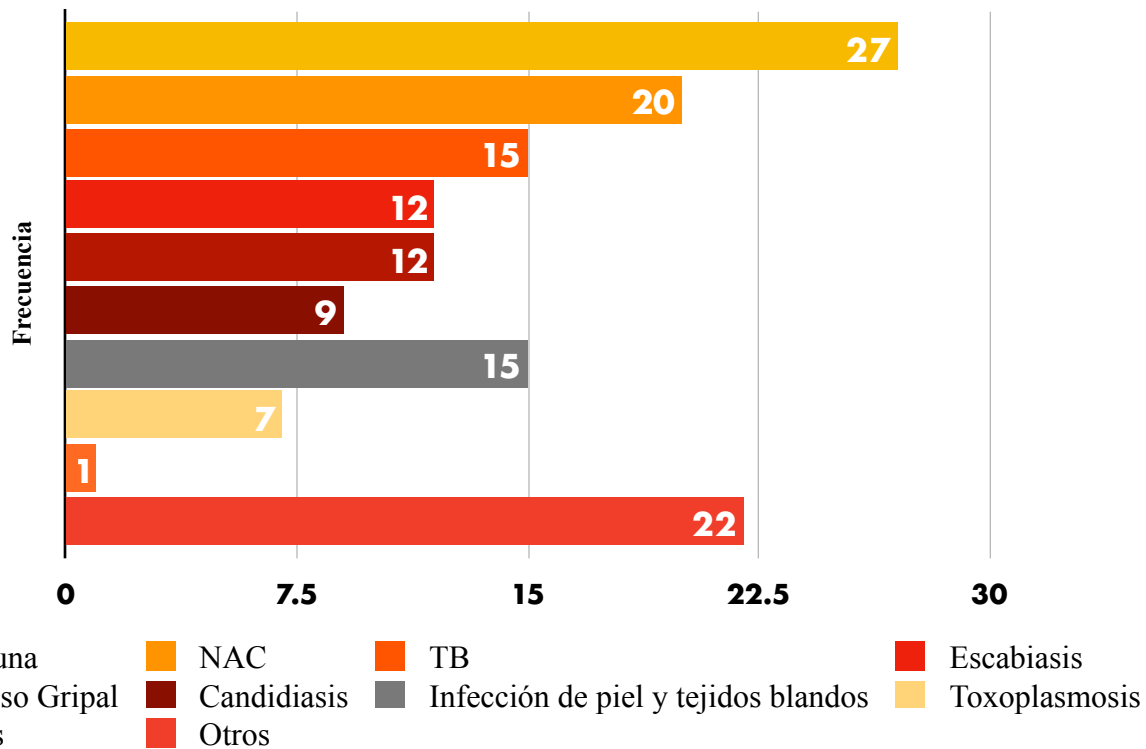


Abandonos	¿Cambió de Terapia?	Frecuencia de Motivo de Cambio				Estatus Inicial	
		Fallo Terapeutico	Disponibilidad ARV	Efecto Adverso	Adherencia	Carga Viral >100mil copias	CD4 <500
55	100%	15	12	8	2	12/55	9/55

n = 55

Gráfico 12. Abandonos que cambiaron esquema de TARV.

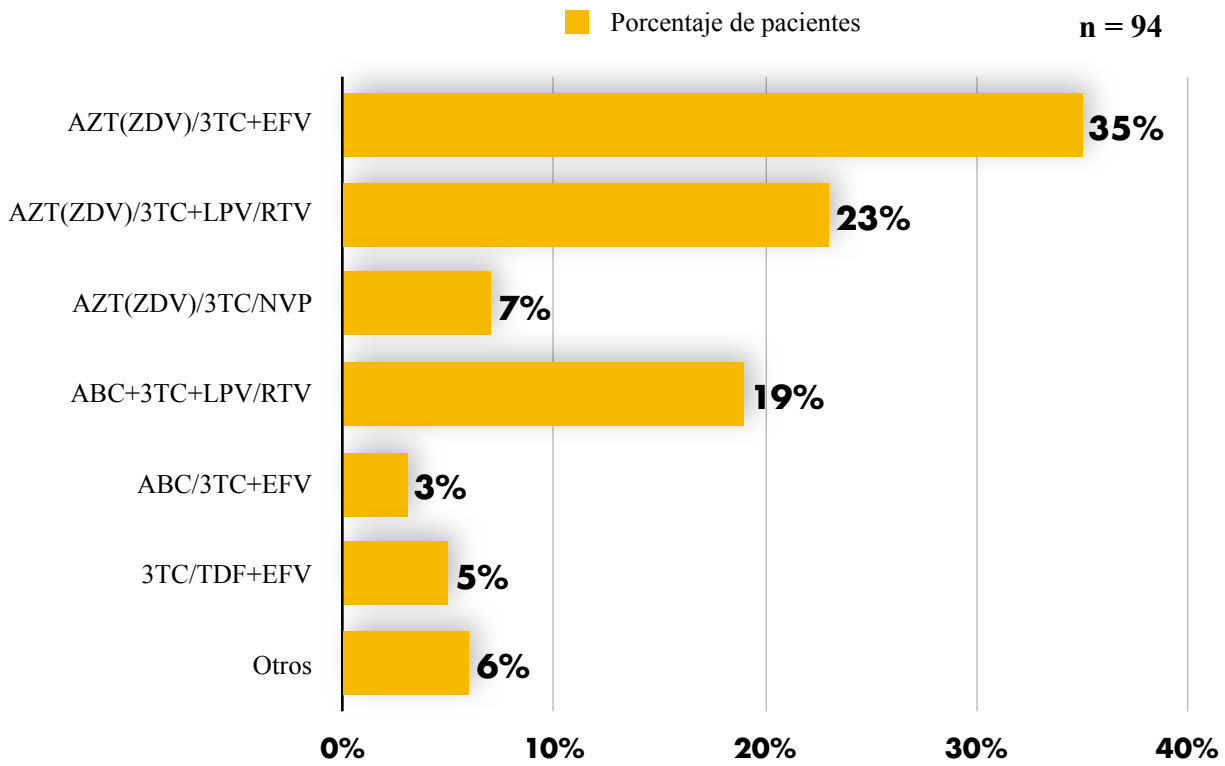




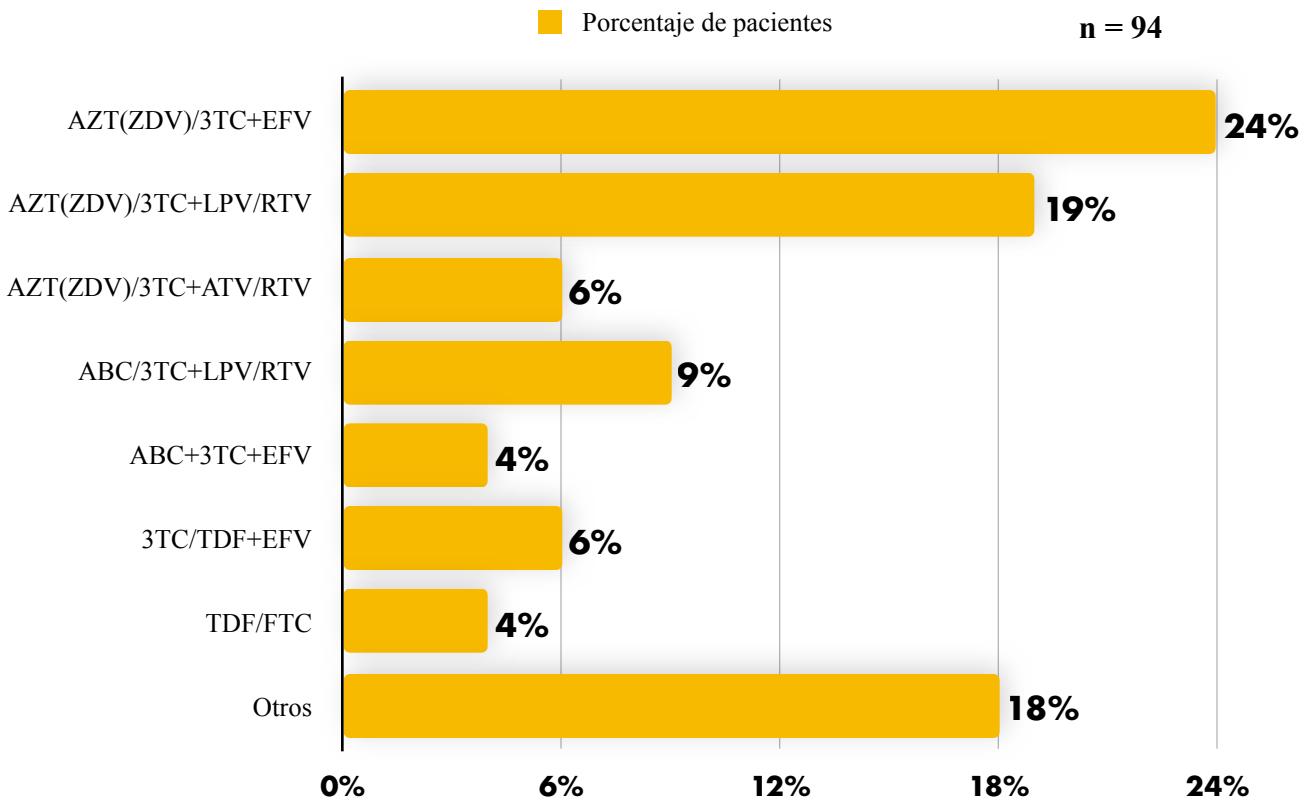
Complicaciones	Frecuencia	%	Género dominante	Edad promedio	Cambió terapia	Fallo Terapéutico
Si	67	71.27%	M	7	33	15
Ninguna	27	28.72%	M	8	15	5

n = 94

Gráfico 13. Complicaciones.



**Gráfico 14. Esquemas TARV Inicial.**



**Gráfico 15. Esquemas TARV Actual.**

## **Capítulo 5: Discusión**

## 5.1 Discusión de los resultados y conclusiones

En la Unidad de Atención Integral del Hospital Infantil Robert Reid Cabral se atendió un total de 315 pacientes pediátricos durante el periodo enero 2013 - diciembre 2020. De estos se tomó una población aplicando el rango de edad de 1 mes a 12 años lo que resultó en un total de 94 pacientes pediátricos, de los cuales 48 (51.06%) ha tenido algún cambio en el esquema de terapia antirretroviral, siendo el fallo terapéutico su único o principal motivo de cambio en 20 (21%) de estos pacientes (ver Gráfico 1).

Se observó que de los 94 pacientes pediátricos, siendo la edad mínima de 1 año y la máxima de 12 años, la media de edad resultó ser de 7,5 años. En cuanto a las edades maternas documentadas, siendo la edad mínima de 21 años y la máxima de 50 años, la media de edad materna resultó ser de 33 años (Ver Gráfico 4). El sexo más afectado fue el masculino correspondiente al 53.1% a diferencia del sexo femenino que correspondió al 46.8% (Ver Gráfico 2). De los pacientes masculinos, solo 23/50 requirieron de un cambio en la TARV, 10 de estos por motivo de fallo terapéutico. De la misma forma, de las pacientes femeninas 25/44 requirieron algún cambio en la TARV, 10 de estas por motivo de fallo terapéutico (Ver tabla 2 - Anexos II).

La nacionalidad con mayor prevalencia resultó ser la dominicana con 86/94 (91.4%) pacientes a diferencia de la nacionalidad haitiana correspondiente a 8/94 (8.5%) pacientes (Ver Gráfico 3 y Tabla 3- Anexos II). De los pacientes dominicanos, 44/86 requirieron de algún cambio en la TARV, siendo 19 de estos cambios por motivo de fallo terapéutico a diferencia de los pacientes haitianos de los cuales solo 4/8 requirieron de cambios en la TARV con solo 1 por motivo de fallo terapéutico (Ver tabla 3 - Anexos II).

Con los resultados obtenidos en cuanto al sexo y la nacionalidad, se determinó que no existe una diferencia significativa entre el sexo y la nacionalidad de los pacientes pediátricos que requieren un cambio hacia una segunda línea de tratamiento en comparación a los que no la requieren.

De los 94 pacientes incluidos en el estudio, 48/94 requirieron de cambios en la TARV. Los principales motivos descritos fueron: fallo terapéutico, correspondiente a 20/48 (41%) de los pacientes, seguido de disponibilidad de ARV con 13/48 (27%) y los efectos adversos a los ARV correspondieron a 10/48 (20%) de los pacientes; la adherencia correspondió a 2 (4%) de los pacientes. Se registró un caso aislado donde Tuberculosis fue el motivo de cambio siendo así 1/48 (1%) y el grupo de pacientes donde se mostró que se cambió su TARV y sin embargo no se documentó en la ficha de expediente el motivo, los cuales fueron 2/48 (4%). Siendo la disponibilidad de ARV el segundo motivo de cambio más documentado, pudimos llegar a conclusiones similares al estudio realizado por Bennett DE, Jordan MR, Bertagnolio S, Hong SY, Ravasi G, McMahon JH, et al (35) donde se determinó que la distribución continua de medicamentos es una debilidad global en los programas de atención integral, de forma que un 35% de países que monitorean los indicadores de alarma a nivel nacional han reportado una distribución inconsistente de medicamentos como una problemática importante. De esta manera, hemos observado una relación clara entre la existencia de los medicamentos y la continuidad del tratamiento llegando así a la conclusión de que este es un factor de riesgo común, que además podría conducir a desarrollar resistencia a los ARV, y al mismo tiempo posee la particularidad de ser remediable y el potencial de disminuir significativamente el porcentaje de pacientes con cambios en la TARV. Además de la disponibilidad, otro de los factores de riesgo encontrados que podrían conducir a desarrollar resistencia viral y por ende fallo terapéutico fue la adherencia, motivo de cambio que correspondió a una minoría de 2 (4%) pacientes con predominio en femeninas, esta cifra fue sumamente inferior en comparación al estudio realizado por Nega J, Taye S, Million Y, Rodrigo C, Eshetie S (23) donde la mala adherencia fue el factor de riesgo más significativo. Nuestros resultados fueron un hallazgo considerado positivo ya que reafirma el buen seguimiento y educación por parte del Departamento de

Psicología de la unidad debido a que la adherencia puede tornarse un obstáculo al momento en el que tanto el paciente como su familia procesan la realidad de su diagnóstico (Ver Gráfico 10).

Según los datos detallados en la tabla 6, se identificó que de los 94 pacientes pediátricos, 26 (28%) de los pacientes residen actualmente en el Distrito Nacional, mientras que 18/94 (19%), 12/94 (13%) y 11/94 (12%) residen en Santo Domingo Este, Santo Domingo Norte y Santo Domingo Oeste, respectivamente, resultado que muestra la presencia de la mayoría de los pacientes en provincias correspondientes a zonas urbanas del país, contrario a las cifras brindadas por la Encuesta Demográfica de Salud de 2013 donde la prevalencia de VIH más alta se encontró en la región del Cibao Occidental - frontera con Haití - (34) que corresponde a las zonas rurales del país, las cuales representaron el restante 33% de la población que correspondió a la minoría de los pacientes (Ver Gráfico 8).

Se demostró que la vía de transmisión sospechada más frecuente correspondió a la vía perinatal presente en 69/94 (73%) de los pacientes, 18/94 (19%) correspondió a la lactancia materna, siendo los 7/94 (8%) restantes los pacientes cuya vía de transmisión no fue documentada por desconocimiento del informante o información no aportada por la madre (Ver Gráfico 7). De los 69 pacientes pediátricos infectados por vía perinatal, 35 requirieron un cambio en la TARV y de estos solo 17 (85%) presentaron evidencia de fallo terapéutico. Por esta razón, no existió una diferencia significativa entre la vía de transmisión de la infección por el VIH de los pacientes pediátricos que requieren un cambio hacia una segunda línea de tratamiento en comparación a los que no la requieren, a diferencia de los resultados que se obtuvieron en el estudio realizado por Van Dyke R, Patel K, Kagan R, Karalius B, Traite S, Meyer, III W et al (10) donde de 448 pacientes pediátricos con transmisión perinatal de VIH evaluados entre las edades de 7 a 16 años, el 75% presentó niveles altos o intermedios de resistencia a al menos 1 antirretroviral, demostrando así que es frecuente la resistencia a la terapia antirretroviral en la población pediátrica de dicho estudio con infección perinatal por VIH.

De las madres de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio, 88/94 (93.6%) continúa viva, mientras que 6/94 (6.3%) de las madres habían fallecido para el año 2020. De las 88 madres no fallecidas, 46 de los pacientes requirieron cambio en la TARV, 20 de estos por motivo de fallo terapéutico, mientras que 42 no tuvieron ningún cambio en su TARV. En cambio, de los hijos de las madres fallecidas, 2 tuvieron cambios en la TARV sin evidencia de fallo terapéutico y 4 no tuvieron ningún cambio en su TARV (Ver Gráfico 5). Así se determinó que no existe una diferencia significativa entre la mortalidad materna de los pacientes pediátricos que requieren un cambio hacia una segunda línea de tratamiento en comparación a los que no la requieren.

En cuanto a los pacientes nacidos de madres con un diagnóstico previo de VIH, un total de 49/94 (52%) de los pacientes, se realizó un cambio en la terapia antirretroviral por resistencia farmacológica en un 24.49% habiendo sido expuestos a prevención de transmisión materno-infantil; en pacientes cuyas madres no tuvieron un diagnóstico previo al embarazo, en un total de 33/94 (35%) pacientes sin exposición previa a TARV ocurrió resistencia farmacológica en un 18.18% y en aquellos sin conocimiento de estatus serológico de la madre previo al embarazo, en un total de 12/94 (13%) pacientes ocurrió resistencia farmacológica en un 16.66% de estos (Ver Gráfico 6), resultados similares a los obtenidos en el estudio realizado por Kityo C, Sigaloff K, Boender T, Kaudha E, Kayiwa J, Musiime V et al (12) donde la resistencia farmacológica ocurrió en un 35.7% en pacientes expuestos a prevención de transmisión materno-infantil, 15.6% en pacientes con desconocimiento de historia de prevención de transmisión materno-infantil y 7.7% en pacientes sin exposición previa a TARV, concluyendo que sí podría existir un mayor riesgo a desarrollar resistencia a la terapia antirretroviral en pacientes que han sido expuestos a ARV por vía materno-infantil. Sin embargo, en comparación a este estudio, encontramos cifras superiores de resistencia farmacológica en aquellos pacientes cuyas madres no tenían conocimiento de su estatus serológico previo al embarazo, lo que disminuye la posibilidad de una

prevención efectiva y el uso correcto de profilaxis con ARV, así como el diagnóstico e inicio temprano de la TARV.

La principal terapia antirretroviral de primera línea utilizada en la población estudiada corresponde a la combinación de AZT (ZDV)/3TC + EFV, la cual fue utilizada en 33/94 (35.10%) de los pacientes, seguido de 22/94 (23.40%) pacientes que utilizaron la combinación AZT (ZDV)/3TC + LPV/RTV, 18/94 (19.14%) pacientes utilizaron como primera línea la combinación de ABC/3TC + LPV/RTV, 7/94 (7.44%) utilizaron la combinación AZT (ZDV)/3TC/NVP, y 5/94 (5.31%) utilizaron la combinación 3TC/TDF + EFV. 13/33, 13/22, 11/18, 4/7 y 1/5, respectivamente, corresponde a los pacientes que iniciados en las terapias mencionadas se les realizó algún cambio en el esquema terapéutico basado en evidencia de fallo terapéutico, disponibilidad de ARV, efectos adversos ó adherencia (Ver Gráfico 14).

Basado en los tres esquemas terapéuticos recomendados por las guías nacionales, de los 94 pacientes pediátricos, 46 (49%) continúan en esquema terapéutico de primera línea, 28 (30%) tuvieron algún cambio terapéutico por lo que cursan actualmente por esquema terapéutico de segunda línea, 16 (17%) tuvieron más de 1 cambio terapéutico por lo que cursan por esquema terapéutico de tercera línea, y los 4 (4%) pacientes restantes tuvieron múltiples cambios terapéuticos por lo que cursan con esquemas terapéuticos definidos como otros por falta de información de otras líneas terapéuticas descritas en las guías nacionales (Ver Gráfico 9).

El número de pacientes pediátricos con una carga viral inicial de >100,000 copias corresponde a 45/94 (48%), de los cuales 23 pacientes tuvieron cambio en la TARV, 9 por motivo de fallo terapéutico; 26/94 (28%) pacientes presentaron una carga viral >10,000 copias, donde 14 de los pacientes tuvieron cambio en la TARV, 5 por motivo de fallo terapéutico; 19/94 (20%) pacientes presentaron una carga viral <10,000 copias, 11 de estos tuvieron cambio en la TARV, 5 por motivo de fallo terapéutico. De esta manera se determinó que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de la



primera carga viral entre los pacientes que no han requerido un cambio farmacológico (media 411535) y los que sí (840710). (One-sample T (62), -1.34,  $p=0.005$ ) (Ver Tabla 20 -Anexos II-).

Tomando en cuenta los pacientes que se encontraban en terapia de primera línea, correspondiente a 46 pacientes de los 94 utilizados en el estudio, y su estado inmunológico después de iniciada la TARV, se demostró que algunos presentaban persistencia de linfocitopenia de CD4 + a pesar de una TARV consistente. Siendo así, se identificó que 7/46 (15.22%) presentaban una carga viral elevada aislada con cifras por encima de las 100,000 copias/ml; 6/46 (13%) presentaron valores de CD4 + por debajo de las 500 células/ $\mu$ l a pesar de presentar supresión virológica, y al menos 5/46 (10.87%) presentaron una carga viral  $>100,000$  junto con una linfocitopenia de CD4 + persistente ( $<500$  células/ $\mu$ l). En comparación con el estudio realizado por Krogstad P, Patel K, Karalius B, Hazra R, Abzug MJ, Oleske J, et al (9) donde después de 1 y 2 años de supresión virológica, los valores de CD4 + en 14% y 8%, respectivamente, continuaron estando por debajo de las 500 células/ $\mu$ l. De modo que obtuvimos conclusiones similares ya que a pesar de observar cierta mejoría en los valores de CD4 + con la TARV en la mayoría de los pacientes, se requiere de más tiempo para lograr la recuperación inmunológica aún cuando ya se ha logrado la supresión virológica, lo que dependerá significativamente del estado de inmunosupresión inicial con el cual se ingresan los pacientes en la unidad. Sin embargo, a diferencia de este estudio, el cual encontró una relación significativa entre los niveles disminuidos de CD4 + y el riesgo a desarrollar fallo terapéutico, nuestros resultados se orientaron a que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de valores de CD4+ y entre los pacientes que no han requerido un cambio farmacológico (media 714) y los que sí (851). (One-sample T (82), -0.94,  $p=0.3$ ).

La interrupción y/o abandono de la terapia antirretroviral de gran actividad, se convierte en un riesgo que puede llevar a la muerte (3). De los 94 pacientes, 39 (41%) no entraron en abandono. Otros 55/94 (58%) sí lo hicieron, encontrando aquí un 39% que tuvo reingreso, y el otro 19% restante, no reingresó.

Esto deja dicho que una mayoría de los pacientes cayó en abandono, mostrando estos inclinación para reingresar y una parte mínima no ha regresado por lo que no ha continuado su TARV. Dentro de los 55 pacientes que abandonaron, el 100% tuvo un cambio de terapia en algún momento, siendo el fallo terapéutico el motivo con mayor frecuencia con 15/55 pacientes, seguido por disponibilidad de ARV, efectos adversos y adherencia con 12/55, 8/55 y 2/55 de frecuencia, respectivamente. Para estos 55 pacientes, se revela que 12 de ellos ya estaban en fallo virológico por poseer una carga viral >100,000 copias y 9 de los 55 presentaron linfocitopenia de CD4 + con valores <500 células/ $\mu$ l. De modo que los pacientes que cayeron en abandono, dígase una interrupción del tratamiento, tuvieron más riesgo a desarrollar resistencia farmacológica y por ende a requerir cambios de TARV en algún momento y experimentar fallo virológico e inmunológico, siendo el abandono, el cual resulta en una mala adherencia, una de las variables que más influye en los cambios de TARV. Este resultado se asemeja al estudio publicado en 2020, por Nega J, Taye S, Million Y, Rodrigo C, Eshetie S (23) con 295 pacientes en TARV de primera línea con el fin de evaluar el fallo terapéutico en la TARV y los factores de riesgo asociados al mismo. De los 295 pacientes, 49 (16.6%) y 18 (6.1%) experimentaron fallo virológico e inmunológico, respectivamente. El fallo estuvo asociado a mala adherencia, valores de CD4 + < 500 células/ $\mu$ L y corta duración (6-24 meses) en TARV. De esta forma, la mala adherencia, valores bajos de CD4 +, TARV de corta duración y la interrupción del tratamiento son las variables que ofrecen mayor predicción para el fallo virológico e inmunológico. De esta manera, se puede concluir en que existe una diferencia significativa entre el abandono de los pacientes pediátricos que requieren un cambio hacia una segunda línea de tratamiento en comparación a los que no la requieren. El hecho de tener registrado un abandono al tratamiento durante el transcurso de la infección esta relacionado a un riesgo casi doble de tener que experimentar una migración a un esquema de segunda línea.

Comparando el resultado obtenido de las complicaciones en los pacientes, 27/94 (28.72%) no presentaron ninguna complicación, sin embargo, mientras que 67/94 (71.27%) si tuvieron complicaciones. Entre estos pacientes existe un promedio de edad de 7 años y de los 67/94, unos 33 pacientes sufrieron cambio de TARV en algún momento y, de estos 33 pacientes, se encontró que fallo terapéutico en 15 (45%) de ellos fue criterio para cambio de esquema. Entre los pacientes que sufrieron complicaciones y/o infecciones oportunistas, se mostró que 23/67 (34.32%) poseían valores iniciales bajos de CD4+ (<500 células / $\mu$ L) y de esos 23/67 pacientes, 12 se les cambió el esquema de terapia y 9 siguieron presentando la linfocitopenia por CD4+. Siendo esto un porcentaje elevado con relación a la población de pacientes que tuvo complicaciones y sufrió cambio de TARV, lo que marca una tendencia a desarrollar posibles futuras infecciones oportunistas en aquellos que inician terapia con inmunosupresión severa y continúan así a pesar de un cambio de TARV; también 33/67 (49.45%) de los mismos presentaban valores elevados de carga viral (>100,000 copias). Este resultado se asemeja al reporte de la guía para uso de agentes antirretroviral en pacientes pediátricos con infección de VIH, por el NIH's Office of AIDS Research (30), que menciona que en los casos de los pacientes que poseen valores de base bajos de CD4 + antes de iniciar la terapia antirretroviral, estos tienen un mayor riesgo de presentar una respuesta deficiente de las células CD4 + a la terapia antirretroviral y posiblemente mayor riesgo a desarrollar enfermedades determinantes de SIDA.

Para la incidencia de complicaciones y/o infecciones oportunistas más frecuentes que fueron encontradas, se mostró escabiasis e infección por Candida (como candidiasis oral y dermatitis del pañal), con una frecuencia de 12/67 (12%) y 9/67 (10%) respectivamente. Contando que de los 12/67 (12%) afectados con escabiasis, 5 sufrieron de fallo en su terapia ARV y de los afectados por Candida, 4 presentaron fallo terapéutico. Para los pacientes que presentaron complicaciones o nuevas infecciones oportunistas y/u otras evidencias clínicas de progresión de VIH durante la terapia, están en lo que se

llama fallo clínico a pesar de una respuesta virológica e inmunológica adecuada, sin embargo estos no siempre van a ser catalogados como fallo terapéutico. En este estudio se encontró que de los 67 pacientes que presentaron complicaciones o infecciones oportunistas, 33/67 (49.45%) se les cambió su terapia, siendo 15 de estos por motivo de fallo terapéutico y los otros 18 restantes tenían un criterio distinto para su cambio de TARV (Ver Tabla 17- Anexos II).

De los 94 pacientes incluidos en el estudio, 27 (29%) no presentó ningún tipo de complicación o infección oportunista asociado al virus VIH. Entre las otras complicaciones más frecuentes, resultaron ser NAC (Neumonía Adquirida en la Comunidad) contando con 20/67 (29%) de la población, seguida por infecciones de piel y tejidos blandos con 15/67 (22%); en este grupo se englobaron los abscesos en la piel, dermatitis, celulitis, tinea capitis, pitiriasis versicolor y verrugas o lesiones vesiculares. Las otras complicaciones más vistas en los pacientes fueron la tuberculosis, de la cual se identificó en 15/67 (22%) pacientes, presentando estos pruebas de PPD y broncoscopia positivas para tuberculosis (pulmonar y miliar); 12/67 (17%) pacientes presentaron procesos gripales recurrentes asociados a adenopatías cervicales e inguinales; 7/67 (10%) pacientes presentaron toxoplasmosis, y un caso aislado visto en 1/67 (1%) paciente presentó sífilis. Los 22 (32%) pacientes restantes se catalogaron bajo la clasificación de “otros” que engloba infecciones virales (varicela, herpes, molusco contagioso), infecciones bacterianas (amebiasis, infección de vías urinarias, otitis media, amigdalitis) y complicaciones cardíacas (cardiomiopatía dilatada, miocarditis, disfunción sistólica) (Ver Gráfico 13 y Tabla 17 - Anexos II).

## **Capítulo 6: Recomendaciones**

## 6.1 Recomendaciones

Tomando en consideración los resultados obtenidos y las conclusiones previamente descritas, se hacen las siguientes recomendaciones:

1. Se deben de optimizar los criterios utilizados para el diagnóstico y seguimiento de la madre diagnosticada con VIH con el fin de asegurar la prevención de transmisión materno-infantil, mejorar los cuidados prenatales, diagnóstico temprano de VIH en recién nacidos, profilaxis de VIH en los recién nacidos e incluso educación acerca de los métodos de alimentación y la lactancia, lo que resultaría en la reducción del riesgo de infección infantil e indirectamente disminuiría el hecho de un posible fallo terapéutico futuro del paciente pediátrico asociado a mal seguimiento del VIH materno durante el embarazo.
2. Eficientizar el monitoreo de los marcadores serológicos de cada paciente según los criterios pautados por las guías nacionales y la DIGECITSS con el fin de prevenir la aparición de nuevos casos de fallo terapéutico y la incidencia de enfermedades oportunistas en pacientes pediátricos a nivel nacional.
3. Fomentar la realización de pruebas de tamizaje para VIH a todos los pacientes pediátricos durante los primeros años de vida sin importar el estatus serológico de la madre.
4. Fortalecer la base de datos nacional electrónica para que permita una mejor organización de los datos, mayor accesibilidad a la información y una revisión más rápida y eficaz de los datos del paciente.
5. Optimizar el plan de distribución de los medicamentos antirretrovirales a las unidades de atención integral ya que debido al desabastecimiento o falta de disponibilidad muchos pacientes tienen que

ser cambiados a esquemas terapéuticos fuera de la primera línea aumentando el riesgo a desarrollar resistencia a los ARV.

6. Desarrollar una logística eficiente dentro del departamento de Trabajo Social para brindar un seguimiento constante de los pacientes por vía telefónica, visitas domiciliarias o redes sociales con el fin de asegurar el cumplimiento de la terapia cursante, preservar la buena adherencia y evitar el abandono.
7. Requerir a los tutores de pacientes una información fidedigna de los antecedentes maternos de este con el fin de crear un plan terapéutico y de seguimiento individualizado a partir de un conocimiento total de las condiciones de salud previas del paciente antes de llegar a la unidad.
8. Combatir las barreras psicológicas que existen para evaluar a los pacientes, cómo lo son el temor al diagnóstico, el tabú y estigma sobre el VIH, ya que esto podría ser una causa de retraso en el diagnóstico y tratamiento temprano del paciente. El estigma social del diagnóstico para la madre, el niño e incluso para la familia completa, puede resultar ser un impedimento para que las madres accedan a conocer su estado serológico y el de sus hijos. El temor general a hablar sobre la infección por el VIH en los niños puede agravar el efecto de esta barrera, lo cual debe ser mejorado con educación sobre el tema en escuelas y centros de atención primaria a nivel nacional.

## Bibliografía

1. OMS | VIH/SIDA [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2021 [cited 2021May1]. Available from: [https://www.who.int/topics/hiv\\_aids/es/](https://www.who.int/topics/hiv_aids/es/)
2. OMS | Transmisión del VIH de la madre al niño [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2016 [cited 2021May1]. Available from: <https://www.who.int/hiv/topics/mtct/es/>
3. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guía de diagnóstico y tratamiento de VIH/SIDA pediátrico. Santo Domingo; 2019.
4. VIH/sida [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; [cited 2021May1]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
5. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guía de Diagnóstico Temprano en Infantes y Atención Clínica en VIH/SIDA Pediátrico. Santo Domingo; 2016.
6. Pagán I, Rojas P, Ramos JT, Holguín Á. Clinical Determinants of HIV-1B Between-Host Evolution and their Association with Drug Resistance in Pediatric Patients. *Plos One*. 2016;11(12).
7. Louis FJ, Segaren N, Desinor O, Beard RS, Jean-Louis R, Chang J, et al. High Levels of HIV-1 Drug Resistance in Children Who Acquired HIV Infection Through Mother to Child Transmission in the Era of Option B , Haiti, 2013 to 2014. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019;38(5):503–7.
8. Lel R, Ngaira J, Lihana R, Khamadi S. HIV-1 Drug Resistance Mutations Among Infants Born to HIV-Positive Mothers in Busia, Kenya. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2014;30(12):1236–8.
9. Krogstad P, Patel K, Karalius B, Hazra R, Abzug MJ, Oleske J, et al. Incomplete immune reconstitution despite virologic suppression in HIV-1 infected children and adolescents. *Aids*. 2015;29(6):683–93.



10. Van Dyke R, Patel K, Kagan R, Karalius B, Traite S, Meyer, III W et al. Antiretroviral Drug Resistance Among Children and Youth in the United States With Perinatal HIV. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2016;Volume 63(Issue 1):Pages 133–137. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/63/1/133/1745424>
11. Fofana DB, D’Almeida M, Lambert-Niclot S, Peytavin G, Girard PM, Lafia B, et al. Resistance profile and treatment outcomes in HIV-infected children at virological failure in Benin, West Africa. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(11):3143–7.
12. Kityo C, Sigaloff K, Boender T, Kaudha E, Kayiwa J, Musiime V et al. HIV Drug Resistance Among Children Initiating First-Line Antiretroviral Treatment in Uganda. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2016;32(7):628-635.
13. Andrade SDD, Sabidó M, Monteiro WM, Benzaken AS, Tanuri A. Drug resistance in antiretroviral-naive children newly diagnosed with HIV-1 in Manaus, Amazonas. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(6):1774–83.
14. Meini G, Balestrieri M, Cianchino S, Tacconi D, Gasperis MRD, Concato C, et al. Frequent Detection of Antiretroviral Drug Resistance in HIV-1-Infected Orphaned Children Followed at a Donor-Funded Rural Pediatric Clinic in Dodoma, Tanzania. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2015;31(4):448–51.
15. Muri L, Gamell A, Ntamatungiro AJ, Glass TR, Luwanda LB, Battegay M, et al. Development of HIV drug resistance and therapeutic failure in children and adolescents in rural Tanzania. *Aids*. 2017;31(1):61–70.
16. Harrison L, Melvin A, Fiscus S, Saidi Y, Nastouli E, Harper L, et al. HIV-1 Drug Resistance and Second-Line Treatment in Children Randomized to Switch at Low Versus Higher RNA Thresholds. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2015;70(1):42–53.

17. Rogo T, Delong AK, Chan P, Kantor R. Antiretroviral Treatment Failure, Drug resistance and Subtype Diversity in the only Pediatric HIV Clinic in Rhode Island. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;
18. Lowenthal ED, Marukutira T, Tshume O, Chapman J, Anabwani GM, Gross R. Prediction of HIV Virologic Failure Among Adolescents Using the Pediatric Symptom Checklist. *AIDS and Behavior*. 2015;19(11):2044–8.
19. Wilhelmson S, Månsson F, Lindman JL, Biai A, Esbjörnsson J, Norrgren H, et al. Prevalence of HIV-1 pretreatment drug resistance among treatment naïve pregnant women in Bissau, Guinea Bissau. *Plos One*. 2018;13(10).
20. Gupta RK, Gregson J, Parkin N, Haile-Selassie H, Tanuri A, Forero LA, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(3):346–55.
21. Gregson, J., Tang, M., Ndembi, N., Hamers, R. L., Rhee, S. Y., Marconi, V. C., ... & Arruda, M. (2016). Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study. *The Lancet infectious diseases*, 16(5), 565-575.
22. Tatiana D, Rodríguez B, Troncone A. Factores predictores de falla al primer esquema del tratamiento antirretroviral en el niño con infección por el VIH/SIDA. *Boletín Venezolano de Infectología* [Internet]. 26(2):77–82. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/07/950/03-drummond-t-77-82.pdf>
23. Nega J, Taye S, Million Y, Rodrigo C, Eshetie S. Antiretroviral treatment failure and associated factors among HIV patients on first-line antiretroviral treatment in Sekota, northeast Ethiopia

- [Internet]. AIDS Research and Therapy. BioMed Central; 2020 [cited 2021May5]. Available from: <https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12981-020-00294-z>
24. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut) S'Aof PTby B. Human Immunodeficiency Virus (HIV) [Internet]. Transfusion Medicine and Hemotherapy. Karger Publishers; 2016 [cited 2021May1]. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/445852>
  25. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection [Internet]. Nature News. Nature Publishing Group; 2015 [cited 2021May1]. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201535#Sec1>
  26. Protocolo de atención integral en ITS/VIH/SIDA PROFAMILIA [Internet]. Profamilia.org.do. 2015. Available from: <https://profamilia.org.do/wp-content/uploads/2017/10/LIBRO-ITS-VIH-PROFAMILIA.pdf>
  27. Barrera-Salas M, Morales-Hernández AE, Hernández-Osorio JJ, Hernández-Salcedo DR y col. Inmunosenescencia. Med Int Méx. 201sep;33(5):696-704. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1204>
  28. Chiappini E, Bianconi M, Dalzini A, Petrara MR, Galli L, Giaquinto C, et al. Accelerated aging in perinatally HIV-infected children: clinical manifestations and pathogenetic mechanisms [Internet]. Aging. Impact Journals; 2018 [cited 2021May1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6286860/>
  29. Regimens Not Recommended for Use in Antiretroviral-Naive Children: NIH [Internet]. Regimens Nnt recommended for initial therapy of antiretroviral-naive children with HIV | NIH. [cited 2021May1]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/regimens-not-recommended-initial-therapy-antiretroviral-naive-children?view=full>

30. Recognizing and Managing Antiretroviral Treatment Failure: NIH [Internet]. Recognizing and managing anti-HIV treatment failure in children | NIH. [cited 2021May1]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/recognizing-and-managing-antiretroviral-treatment-failure?view=full>
31. Resistencia a los medicamentos [Internet]. National Institutes of Health. U.S. Department of Health and Human Services; [cited 2021May2]. Available from: <https://hivinfo.nih.gov/index.php/es/understanding-hiv/fact-sheets/resistencia-los-medicamentos>
32. Drug-Resistance Testing: NIH [Internet]. Drug-Resistance Testing | NIH. [cited 2021May1]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/drug-resistance-testing>
33. Ley No. 135-11 [Internet]. Sisalril.gov.do. Available from: [http://www.sisalril.gov.do/pdf/leyes/ley\\_no\\_135-11.pdf](http://www.sisalril.gov.do/pdf/leyes/ley_no_135-11.pdf)
34. Plan Estratégico Nacional para la Respuesta a las ITS y al VIH/SIDA 2015-2018 (PEN 2015-2018) [Internet]. CONVIHSIDA. 2015. Available from: <http://www.conavihsida.gob.do/transparencia/index.php/plan-estrategico/planificacion-estrategica>
35. Bennett DE, Jordan MR, Bertagnolio S, Hong SY, Ravasi G, McMahon JH, et al. HIV Drug Resistance Early Warning Indicators in Cohorts of Individuals Starting Antiretroviral Therapy Between 2004 and 2009: World Health Organization Global Report From 50 Countries. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(suppl\_4).

# Anexos I



**Fachada Hospital Robert Reid Cabral**

## Ubicación en mapa



## Instrumento Formulario de recolección de datos

Incidencia y factores de riesgo asociados al fallo terapéutico en pacientes pediátricos de 1 mes a 12 años de edad diagnosticados con VIH por transmisión vertical en el período Enero 2013 a Diciembre 2020 en la Unidad de Atención Integral Pediátrica del Hospital Infantil Robert Reid Cabral.

**Formulario No.:** \_\_\_\_\_

**Fecha:** \_\_\_\_\_

**# Expediente:** \_\_\_\_\_

**Fecha de Nacimiento:** \_\_\_\_\_

**Nacionalidad:** \_\_\_\_\_

**Provincia de Residencia:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** Femenino \_\_\_ Masculino \_\_\_

**Edad actual paciente:** \_\_\_\_\_

**Edad de la madre:** \_\_\_\_\_

**Fecha de diagnóstico VIH:** \_\_\_\_\_

**Via de transmisión:**

Perinatal \_\_\_ Lactancia Materna \_\_\_

**Dx VIH previo al embarazo:** Si \_\_\_ No \_\_\_

**Tipo de Terapia Antiretroviral Inicial:** \_\_\_\_\_

**Primera Carga Viral** \_\_\_\_\_ **Primer valor CD4** \_\_\_\_\_ **Primer Valor CD3** \_\_\_\_\_

**Tratamiento Actual:**

**Carga Viral Actual** \_\_\_\_\_ **Valor CD4 Actual** \_\_\_\_\_ **Valor CD3 Actual** \_\_\_\_\_

**Abandono:** Si \_\_\_ No \_\_\_

**Complicaciones: (Infecciones oportunistas al o después del momento de diagnóstico):**

Si \_\_\_ No \_\_\_

Si la respuesta es positiva, ¿cuál?

## Anexos II

**Tabla 1. Incidencia de Fallo Terapéutico.**

No. de Pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Total de Pacientes	94	100%
Positivos para Fallo Terapéutico	20	21%

n = 94

**Tabla 2. Sexo de los pacientes muestra.**

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Cambió de terapia	No cambió terapia	Fallo Terapéutico
Femenino	44	46.8%	25	19	10
Masculino	50	53.1%	23	27	10

n = 94

**Tabla 3. Nacionalidad de los pacientes.**

Nacionalidad	Frecuencia	Porcentaje	Cambió de terapia	No cambió terapia	Fallo Terapéutico
Dominicana	86	91.4%	44	42	19
Haitiana	8	8.5%	4	4	1

n = 94

**Tabla 4. Edad media de infantes y madres.**

Media de Edad	Edad
Infantil	7 años
Materna	33 años

n = 94

**Tabla 5. Mortalidad materna.**

Mortalidad Materna	Frecuencia	Porcentaje	Cambió de terapia	No cambió terapia	Fallo Terapéutico
Fallecida	6	6.3%	2	4	0
No Fallecida	88	93.6%	46	42	20

n = 94

**Tabla 6. Estadística por provincia.**

Provincia de Residencia	Frecuencia	Porcentaje
<b>Distrito Nacional</b>	26	28%
<b>Duarte</b>	2	2%
<b>Elias Piña</b>	1	1%
<b>La Romana</b>	1	1%
<b>Monseñor Nouel</b>	1	1%
<b>Monte Plata</b>	6	6%
<b>Peravia</b>	2	2%
<b>San Cristóbal</b>	9	10%
<b>San José de Ocoa</b>	1	1%
<b>San Juan de la Maguana</b>	3	3%
<b>Santo Domingo Este</b>	18	19%
<b>Santo Domingo Norte</b>	12	13%
<b>Santo Domingo Oeste</b>	11	12%
<b>La Altagracia</b>	1	1%

n = 94

**Tabla 7. Diagnóstico previo al embarazo de madre paciente.**

Diagnóstico Previo Al Embarazo	Frecuencia	Porcentaje
<b>Si</b>	49	52%
<b>No</b>	33	35%
<b>No documentado</b>	12	12%

n = 94

**Tabla 8. Ruta de transmisión sospechada en pacientes general.**

Ruta de Transmisión Sospechada	Frecuencia	Porcentaje	Cambió de terapia	Fallo Terapéutico
<b>Perinatal</b>	69	73%	35	17
<b>Lactancia</b>	18	19%	11	2
<b>No documentado</b>	7	7%	2	1

n = 94



**Tabla 10. Total por año de pacientes que fueron diagnosticados de VIH.**

Pacientes por año	Frecuencia	Porcentaje
2013	13	13%
2014	9	9%
2015	18	19%
2016	12	12%
2017	11	11%
2018	13	13%
2019	11	11%
2020	7	7%

n = 94

**Tabla 11. Incidencia de abandono en el total de los pacientes.**

Abandono	Frecuencia	Porcentaje
Si	55	58.5%
No	39	41.4%

n = 94

**Tabla 11.1 Frecuencia de cambio TARV en pacientes de abandono con estatus serológico inicial.**

n = 55		Frecuencia de Motivo de Cambio				Estatus Inicial	
Si Abandonaron	¿Cambió de Terapia?	Fallo Terapeutico	Disponibilidad ARV	Efecto Adverso	Adherencia	Carga Viral >100mil copias	CD4 <500
55	100%	15	12	8	2	12/55	9/55

**Tabla 12. Incidencia de mayor Fallo Terapéutico por Provincia, Sexo y Edad Infantil.**

n = 20	<b>Provincia con mayor incidencia</b>	<b>Sexo Femenino</b>	<b>Sexo Masculino</b>	<b>Edad Infantil con mayor incidencia</b>
	Santo Domingo	10	10	> 8 años
<b>Frecuencia</b>	15			12
<b>Porcentaje</b>	75%	50%	50%	80%
<b>Total</b>	<b>20:100%</b>			

**Tabla 13. Cantidad de pacientes por sus esquemas actuales.**

<b>Esquema Actual</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Primera Línea	46	49%
Segunda Línea	28	30%
Tercera Línea	16	17%
Otros	4	4%

n = 94

Otros (otro cambio luego de tercera línea)

**Tabla 14. Motivos de cambio de Terapia Antiretroviral.**

<b>Motivo de Cambio TARV</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Género predominante</b>	<b>Edad Promedio</b>
Fallo Terapéutico	20	41%	Igual	7
Disponibilidad de ARV	13	27%	M	8
Efectos Adversos	10	20%	F	8
Adherencia	2	4%	F	6
Tuberculosis	1	1%	M	6
No Documentado	2	4%	Igual	9

n = 48

**Tabla 15. Cambio de TARV.**

<b>Cambio de TARV</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Si cambiaron	48	51.06%
No cambiaron	46	48.93%

n = 94

**Tabla 16. Complicaciones con multifactores.**

Complicación	Frecuencia	%	Género dominante	Edad promedio	Cambió terapia	Fallo Terapéutico	Carga Viral >100mil copias	CD4 I <500	CD4 A <500
Si	67	71.27%	M	7	33	15	33	23	23
Ninguna	27	28.72%	M	8	15	5	12	11	9

n = 94

Complicaciones	Frecuencia	%
1	34	49.25%
2	16	23.88%
≥3	17	25.37%

n = 67

**Tabla 17. Frecuencia de complicaciones.**

Complicación	Frecuencia	%	Género dominante	Edad promedio	Cambió terapia	Fallo Terapéutico	Carga Viral Inicial >100mil copias	CD4 I <500
Otros	22/67	32%	M	7	7	2	6	5
NAC	20/67	29%	M	6	6	3	9	5
Infección Piel y Tejido Blando	15/67	22%	M	7	9	3	2	3
Tuberculosis	15/67	22%	F	6	5	2	10	5
Escabiasis	12/67	17%	M	7	6	5	4	7
Proceso Gripal	12/67	17%	M	7	7	3	4	3
Infección por Candida	9/67	13%	M	7	5	4	6	7
Toxoplasmosis	7/67	10%	M	8	2	1	3	0
Sífilis	1/67	1%	M	8	1	0	1	1

n = 67

**Tabla 18. Esquema de TARV inicial.**

TARV Inicial	Frecuencia	Porcentaje	Cambió terapia	Fallo Terapéutico
AZT(ZDV)/3TC+EFV	33	35.10%	13	9
AZT(ZDV)/3TC+LPV/RTV	22	23.40%	13	3
ABC/3TC+LPV/RTV	18	19.14%	11	3
AZT(ZDV)/3TC/NPV	7	7.44%	4	3
3TC/TDF+EFV	5	5.31%	1	1
Otros	9	9.57%	5	1

n = 94

**Tabla 19. Esquema de TARV actual.**

TARV Actual	Frecuencia	Porcentaje	Cambió terapia	Fallo Terapéutico
AZT(ZDV)/3TC+EFV	23	24.46%	4	1
AZT(ZDV)/3TC+LPV/RTV	18	19.14%	8	3
AZT(ZDV)/3TC+ATV/RTV	6	6.3%	6	1
ABC/3TC+LPV/RTV	8	8.5%	3	1
AZT(ZDV)/3TC+DTG	3	3.1%	3	0
AZT(ZDV)+LPV	1	1%	1	0
TDF/FTC	4	4.2%	4	4
TDF/FTC+DTG	2	2.12%	2	2
TDF/FTC+ATV/RTV	3	3.1%	3	3
3TC/TDF+EFV	6	6.3%	2	0
ABC+3TC+EFV	4	4.2%	2	1
Otros	16	17.02%	13	6

n = 94

**Tabla 20. Carga viral inicial.**

Carga Viral Inicial	Frecuencia	%	Género predominante	Edad Promedio	Cambió terapia	Fallo Terapéutico
No Detectado	1	1%	F	12	0	0
<20	1	1%	M	10	1	0
<10,000	19	20%	Igual	8	11	5
>10,000	26	28%	M	8,5	14	5
>100,000	45	48%	F	6	23	9
No Documentado	2	2%	Igual	2	0	0

n = 94

**Tabla 20. Carga viral actual.**

Carga Viral Actual	Frecuencia	%	Género predominante	Edad Promedio	Cambió terapia	Fallo Terapéutico
No Detectado	12	12%	Igual	8	8	0
<20	10	10%	F	2	5	2
<10,000	37	38%	F	7	20	9
>10,001	14	14%	M	8,5	7	5
>100,000	20	20%	F	9	8	4
No Documentado	1	1%	M	1	0	0

n = 94

**Tabla 21. CD4+ inicial.**

Carga CD4 Inicial	Frecuencia	Porcentaje	Provincia predominante	Porcentaje con Complicaciones	Complicación más frecuente
<100	16	17%	Santo Domingo	50%	Candidiasis
<200	7	7.4%	Santo Domingo	100%	NAC
<500	11	11.7%	Santo Domingo	72%	Escabiasis y Candidiasis
[500-1400]	56	59%	Santo Domingo	66%	NAC

n = 94

**Tabla 21.1 CD4+ inicial en fallo terapéutico.**

<b>Carga CD4 Inicial</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Género predominante</b>	<b>Cambió terapia</b>	<b>Fallo Terapéutico</b>
<100	16	17%	M	8	2
<200	7	7.4%	M	4	3
<500	11	11.7%	F	7	5
[500-1400]	56	59%	M	29	10

n = 94

**Tabla 22. CD4+ actual.**

<b>Carga CD4 Actual</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Género predominante</b>	<b>Cambió terapia</b>	<b>Fallo Terapéutico</b>
<100	3	3.19%	Igual	2	1
<200	1	1%	F	1	0
<500	20	21.27%	Igual	10	6
[500-1400]	63	67.02%	M	33	13

n = 94

## Anexos III

### Cartas institucionales Hospital Pediatrico Dr. Robert Reid Cabral



Santo Domingo D. N.-  
30 de Abril del 2021.-

#### A QUIEN PUEDA INTERESAR

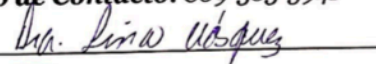
Por medio de la presente certifico que los estudiantes: **Gabriela García Segura 16-0151** y **Liza Guerra Abreu 16-0124** de la Universidad Iberoamericana (UNIBE) pueden realizar su trabajo de grado con título: **Incidencia y factores de riesgos asociados al fallo terapéutico en niños y niñas de 1 mes a 12 años de edad diagnosticados con VIH por transmisión vertical en el periodo Enero 2015 a Diciembre 2020 en la Unidad de Atención Integral Pediátrica en el Hospital Infantil Robert Reid Cabral.** A partir de los expedientes médicos/datos recolectados en este hospital.

Como centro (hospitalario)/institución, confirmamos que nuestro manejo de los expedientes/entrevistas/datos se adhiere a las normas éticas nacionales e internacionales en materia de protección de participantes humanos.

**Nombre:** Dra. Lina Vásquez

**Cargo:** Coordinadora del Comité de Investigaciones

**Número de Contacto:** 809-383-3941

**Firma:** 

**Fecha:** 30 de Abril del 2021.

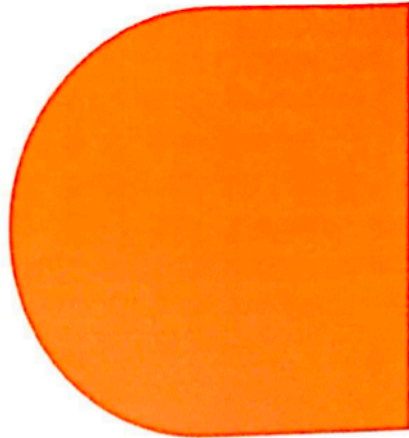


Sello





HOSPITAL  
INFANTIL DR. ROBERT REID CABRAL  
COMITÉ DE INVESTIGACIONES



Santo Domingo D. N.-  
19 de Marzo del 2021.-

Bachilleres:

Br: Liza Eileen Guerra Abreu

Br: Gabriela María García Segura

Ciudad.-

*Distinguidas Bachilleres:*

Con relación al Tema de anteproyecto tesis: **INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL FALLO TERAPÉUTICO EN NIÑOS Y NIÑAS DE 1 MES A 12 AÑOS DE EDAD DIAGNOSTICADOS CON VIH POR TRANSMISIÓN VERTICAL EN EL PERIODO ENERO 2015 A DICIEMBRE 2020 EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL PEDIÁTRICA EN EL HOSPITAL INFANTIL ROBERT REID CABRAL.-** Este Comité le aprueba el tema para su elaboración. Debe solicitar carta de no plagio en su universidad.

Atentamente,

Dr. Eina Vasquez  
Coordinadora Comité de Investigaciones  
Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral  
Fundado en 1956  
Santo Domingo, Rep. Dom.

LV/sbm.



Santo Domingo, República Dominicana  
04 de Febrero, 2021

### A QUIEN PUEDA INTERESAR

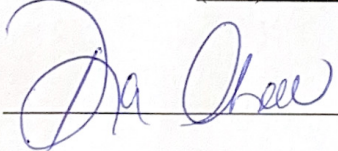
Por medio de la presente certifico que los estudiantes Gabriela García Segura 16-0151 y Liza Guerra Abreu 16-0124 de la Universidad Iberoamericana de Santo Domingo (UNIBE) pueden realizar su trabajo de grado con título Incidencia y factores de riesgo asociados al fallo terapéutico en niños y niñas de 1 mes a 12 años de edad diagnosticados con VIH por transmisión vertical en el período Enero 2015 a Diciembre 2019 en el Centro de Atención Integral Pediátrica en el Hospital Infantil Robert Reid Cabral, a partir de los expedientes médicos/datos recolectados en este hospital.

Como centro (hospitalario)/institución, confirmamos que nuestro manejo de los expedientes/entrevistas/datos se adhiere a las normas éticas nacionales e internacionales en materia de protección de participantes humanos.

Nombre: Dra. Rosa Abreu

Cargo: Encargada del Servicio Integral Pediátrico VIH/SIDA, HIRRC.

Número de Contacto: (829) 877-3633

Firma: 

Fecha: 04/Feb/2021.



**Consentimiento informado con fines de investigación para paciente/padre/madre o tutor.**

CONSENTIMIENTO INFORMADO CON FINES DE INVESTIGACIÓN  
PARA PACIENTE O PADRE/MADRE/ TUTOR

Yo \_\_\_\_\_ con la cédula de identidad electoral número \_\_\_\_\_, padre/madre/ tutor del paciente \_\_\_\_\_, corroboro se me fue explicado como paciente y acompañante al ser ingresado en el centro de salud Hospital Infantil Robert Reid Cabral. Certifico y acceso a que mis datos sean compartidos entre los equipos y miembros de atención integral e investigación.

- SI  NO  Accedo a que mi datos puedan ser utilizados de manera despersonalizada y confidencial en investigaciones estrictamente aprobadas por el comité del centro hospitalario ya mencionado.
- SI  NO  Acceso a que me contacten para futuras investigaciones u oportunidades.
- SI  NO  Accedo a que me contacten para los datos final de la investigación.
- SI  NO  Accedo a que los resultados y análisis de la investigación puedan ser publicados mientras mis datos personales sean estrictamente confidenciales y se mantengan en el anonimato por el centro de salud ya mencionado y los investigadores.



\_\_\_\_\_  
Firma y Fecha de Unidad Integral Hospital Infantil Robert Reid Cabral

\_\_\_\_\_  
Firma y Fecha Nombre de persona que lee y certifica Consentimiento Informado



## Carta aprobación de anteproyecto tesis por el CEI UNIBE.

Wednesday, April 28, 2021



### APLICACION SCREENER ESTUDIANTIL AL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

#### Decanato de Investigación Académica UNIBE

<b>Código de Aplicación</b>	CEI2021-87
<b>Cantidad de Estudiantes en la Investigación</b>	2
<b>Nombre del Estudiante #1</b>	Gabriela Garcia
<b>Matrícula del Estudiante #1</b>	160151
<b>Correo Electrónico del Estudiante #1</b>	ggarcia14@est.unibe.edu.do
<b>Teléfono del Estudiante #1</b>	(829) 548-1997
<b>Matrícula del Estudiante #2</b>	160124
<b>Correo Electrónico del Estudiante #2</b>	lguerra@est.unibe.edu.do
<b>Teléfono del Estudiante #2</b>	(809) 963-0607
<b>Nombre del Estudiante #2</b>	Liza Guerra
<b>Teléfono del Estudiante #3</b>	
<b>Teléfono del Estudiante #4</b>	
<b>Teléfono del Estudiante #5</b>	
<b>Carrera:</b>	Medicina
<b>Nombre del Profesor o Asesor:</b>	Dr. Leandro Tapia
<b>Correo Electrónico del Profesor o Asesor:</b>	l.tapia@prof.unibe.edu.do
<b>Nombre del Proyecto</b>	Incidencia y factores de riesgo asociados al fallo terapéutico en niños y niñas de 1 mes a 12 años de edad diagnosticados con VIH por transmisión vertical en el período Enero 2015 a Diciembre 2020 en la Unidad de Atención Integral Pediátrica en el Hospital Infantil Robert Reid Cabral.

Para uso administrativo

#### ESTADO DE LA APLICACIÓN

APROBADO

Signature

Fecha de revisión

Tuesday, May 4, 2021