

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR VIH

Luigina Siciliano Sabatela (1); María Graciela López (2); Yanell García (3); José Francisco (4);
 Aura Rivas (5); Nathaly Brito (5); Marlinka Moya (5); María Elena Goncalves

Recibido: 07-08-2011
 Aceptado: 10-09-2011

RESUMEN

Introducción. El tratamiento antirretroviral de alta eficacia en pacientes con infección por VIH mejora la condición inmunológica y en consecuencia disminuye morbilidad y mortalidad. **Objetivo.** Determinar la frecuencia de hospitalización y mortalidad en pacientes pediátricos con infección VIH según tipo de tratamiento antirretroviral. **Método.** Se realizó un estudio clínico, retrospectivo y comparativo. Se incluyeron pacientes con infección VIH del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos" (Caracas, Venezuela), entre 1993-2009. Los datos registrados fueron: año de primera evaluación, mecanismo de transmisión viral, condición inmunológica y virológica, tratamiento antirretroviral, necesidad de hospitalización y muerte. El análisis estadístico incluyó Chi cuadrado. **Resultados.** Se evaluaron 234 pacientes: 73,1%(n=171) de transmisión vertical y 26,9%(n=63) horizontal. La hospitalización y mortalidad disminuyó desde el año 2000, cuando hubo acceso universal a tratamiento antirretroviral de alta eficacia. De los pacientes, 50,9% requirieron hospitalización y 30,3% falleció. En la primera evaluación había inmunosupresión en 67,6% de los pacientes que requirieron hospitalización y 43,3% de los que no ($p<0,05$) y en el 75,8% de los fallecidos y 47% de los sobrevivientes al final del estudio ($p<0,05$). En los hospitalizados, la mayoría no recibía tratamiento de alta eficacia (74,6%) y tenía inmunosupresión (82,2%) con carga viral detectable (96,4%). Hallazgos similares se encontró en la mayoría de los fallecidos: ausencia de tratamiento de alta eficacia (92,9%), inmunosupresión (95,1%) y carga viral detectable (100%). **Conclusiones.** El tratamiento antirretroviral de alta eficacia disminuye la mortalidad y la necesidad de hospitalización. Los pacientes con inmunosupresión en la primera evaluación tuvieron mayor frecuencia de complicaciones. Al momento de la hospitalización o del fallecimiento la mayoría no recibía tratamiento de alta eficacia, presentaba inmunosupresión y tenía carga viral detectable.

Palabras clave: Infección VIH, pediatría, tratamiento antirretroviral de alta eficacia, hospitalización, mortalidad

BENEFITS OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH HIV INFECTION

ABSTRACT

Background. Highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients minimizes viral replication, restores immune status and thus decreases morbidity and mortality. **Objective.** Determine hospitalization and mortality frequency in pediatric patients with HIV infection according to the type of antiretroviral treatment. **Method.** It was performed a clinical and retrospective study which included pediatric patients with HIV infection, attended at Hospital de Niños "J.M. de los Ríos (Caracas, Venezuela) between 1993-2009. The recorded data were: year at first assessment, mechanism of viral transmission, immunological and virological status, antiretroviral treatment, need for hospitalization and death. Statistical analysis included Chi square. **Results.** 234 patients were evaluated: 73.1% (n=171) of vertical transmission and 26.9% (n=63) horizontal. Hospitalization and mortality decreased since 2000, when there was greater access to highly active antiretroviral therapy. Of all patients, 50.9% required hospitalization and 30.3% died. At first evaluation, there was immunosuppression in 67.6% of those patients who required hospitalization and 43.3% who did not ($p<0.05$). Equally there was immunosuppression in 75.8% of patients who died and 47% of the survivors at the end of the study ($p<0.05$). In hospitalized patients, most received no highly active antiretroviral therapy (74.6%) and had immunosuppression (82.2%) with detectable viral load (96.4%). These findings were also seen in most patients who died: no highly active antiretroviral therapy (92.9%), immunosuppression (95.1%) and detectable viral load (100%). **Conclusions.** Availability of highly active antiretroviral therapy decreases hospitalization and mortality. At first assessment, patients with immunosuppression had higher complication rates. At the time of hospitalization or death, most patients did not receive highly effective antiretroviral therapy and had immunosuppression with detectable viral load.

Keywords: HIV infection, pediatric, highly active antiretroviral therapy, hospitalization, mortality

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) se caracteriza por una inmunosupresión progresiva que predispone al desarrollo de infecciones oportunistas y enfer-

medades neoplásicas, hallazgos que conforman el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).(1-9) Sin tratamiento antiviral específico, la evolución natural de la infección conduce invariablemente a la muerte del paciente, como consecuencia de las complicaciones asociadas.(5,6,9,10) Aunque desafortunadamente todavía no existe tratamiento curativo, el desarrollo de antirretrovirales(11,12) ha permitido cambiar radicalmente el curso de la infección, convirtiendo una enfermedad mortal a corto plazo, en una condición con expectativa de vida prolongada.(1-4,13-23)

Antes de la disponibilidad de los antirretrovirales, las medidas terapéuticas en pacientes con infección VIH estaban dirigidas exclusivamente a la prevención y el tratamiento de las complicaciones, así como a los cuidados paliativos bási-

- 1 Infectólogo Pediatra, Asesor y Exjefe Unidad VIH. Servicio de Infectología.
- 2 Infectólogo Pediatra, Jefe Unidad VIH, Servicio de Infectología.
- 3 Infectólogo Pediatra, Adjunto Unidad VIH. Servicio de Infectología.
- 4 Pediatra, Jubilado del Hospital
- 5 Pediatra, Residente del Postgrado de Infectología Pediátrica

Correspondencia

Dra. Luigina Siciliano Sabatela. Telfs.: 5772310-5747164 Fax:5772310
 Correo electrónico: luigina.siciliano@gmail.com

cos.1 Desde 1987, cuando se aprobó la zidovudina como primer antiviral efectivo contra el virus, se han utilizado múltiples medicamentos capaces de controlar la infección (1-4,14) En la década de los años noventa, los estudios iniciales con terapia antirretroviral con un solo medicamento demostraron beneficios clínicos e inmunológicos importantes.(24-29) Sin embargo, las investigaciones posteriores evidenciaron que el tratamiento combinado producía mejores resultados en la evolución clínica, inmunológica y virológica.(29-32) Actualmente se recomiendan diversos esquemas de tratamiento que incluyen al menos tres medicamentos, los cuales reciben la denominación de “tratamiento antirretroviral de alta eficacia” (TARVAE) debido a su elevada efectividad en el control de la replicación viral.(32-40) Desafortunadamente el tratamiento antirretroviral disponible en la actualidad no logra la erradicación del virus del organismo(1-4,13,32-50), no obstante, al permitir la supresión de la replicación viral y la consecuente restauración o preservación de la función inmune, logra la reducción de la morbilidad y la mortalidad, así como el mantenimiento del crecimiento físico y del desarrollo neurológico y por ende contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente.

En Venezuela, desde finales de 1997, la Oficina de Prevención y Lucha contra el VIH/SIDA del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, actual Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) inició acciones para la creación del Programa Nacional de SIDA, destinado primordialmente a la vigilancia epidemiológica y a la implementación de medidas preventivas y terapéuticas.(50, 51). Dichas acciones comenzaron a ser aplicadas en forma sistemática a partir de 1999, dándosele prioridad, en primer lugar, a la mujer embarazada para la prevención de la transmisión vertical y en segundo lugar, al tratamiento de la población pediátrica infectada.(50) El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de hospitalización y mortalidad en pacientes pediátricos con infección VIH según tipo de tratamiento antirretroviral.

MÉTODOS

La investigación realizada fue un estudio clínico, longitudinal y comparativo. La población evaluada estuvo conformada por pacientes menores de 18 años de edad, con infección VIH controlados en la consulta especializada del Servicio de Infectología del Hospital de Niños “J. M. de los Ríos” en Caracas, Venezuela desde enero 1993 hasta diciembre 2009.

Los pacientes incluidos fueron los pacientes que se mantuvieron activos en la consulta durante el período evaluado (pacientes que acudieron regularmente a las consultas programadas, usualmente 2-4 veces por año). Los pacientes excluidos fueron aquellos que dejaron de acudir al control y aquellos referidos a otros centros hospitalarios.

FORMA DE RECOLECCION

La recolección de datos se realizó previa aprobación de la Comisión de Ética del Hospital. En los pacientes evaluados

en los últimos 7 años del estudio, la información fue obtenida durante cada evaluación y también de la Base de Datos de la consulta. En los pacientes que acudieron a las evaluaciones en los primeros 10 años del estudio, la información fue obtenida de la historia clínica del Hospital y de los libros de control de pacientes hospitalizados del Servicio de Infectología. La información obtenida fue incluida en una ficha individual para cada paciente, correspondiente al instrumento de recolección de datos.

DATOS OBTENIDOS

En todos los pacientes incluidos se registró la forma de transmisión del virus, la fecha, la edad y el estado inmunológico en la primera evaluación, el tipo de tratamiento antirretroviral recibido, la fecha de inicio y omisión, así como el cumplimiento del tratamiento. En los pacientes con infección vertical se registró también el momento del diagnóstico de la infección en la madre.

En los pacientes hospitalizados se registró además el número de episodios de hospitalización por paciente, la condición inmunológica y la carga viral en sangre (determinadas en las 12 semanas previas del ingreso) y las características del tratamiento antirretroviral recibido para el momento del ingreso. En los pacientes fallecidos se registró también la condición inmunológica y la carga viral en sangre (determinadas en las 12 semanas previas del deceso) y las características del tratamiento antirretroviral recibido para el momento del fallecimiento.

La presencia de inmunosupresión fue definida como el porcentaje de linfocitos T CD4+ <25% en pacientes <5 años y como el valor absoluto de linfocitos T CD4+ <500 células/ml en pacientes ≥5 años de edad. La presencia de inmunosupresión grave fue definida como el porcentaje de linfocitos T CD4+ <15% en pacientes <5 años y como el valor absoluto de linfocitos T CD4+ <200 células/ml en pacientes ≥5 años de edad (1-4).

La carga viral en sangre fue considerada como indetectable o detectable. Se definió carga viral indetectable como valores <50 copias/ml o <400 copias/ml, (según el método disponible para el momento del estudio). Se definió carga viral detectable como valores ≥50 copias/ml o ≥400 copias/ml, (según el método disponible para el momento del estudio). Se definió carga viral muy elevada como valores ≥100.000 copias/ml.(1,3)

La denominación de pacientes con TARVAE se refirió a aquellos que recibían tratamiento antirretroviral en un esquema combinado con 3 medicamentos o más, cuyo cumplimiento era adecuado y por un período ≥12 semanas. La denominación de pacientes sin TARVAE se refirió a aquellos que recibían tratamiento con 2 o menos antirretrovirales, aquellos con cumplimiento inadecuado y aquellos con tratamiento <12 semanas de duración.(1,3)

ANALISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo se determinaron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y la frecuen-

cia en porcentaje para las variables cualitativas. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson, con intervalo de confianza de 95%, considerando significancia estadística $p < 0,05$. Las pruebas y los gráficos se elaboraron con el programa Microsoft Excel 2007.

RESULTADOS

Se incluyeron 234 pacientes que reunieron los criterios de inclusión.

FORMA DE TRANSMISIÓN

La transmisión del VIH fue vertical en 73,1% (n=171) y horizontal en 26,9% (n=63).

El momento del diagnóstico de la infección materna de los pacientes con infección de transmisión vertical se determinó en 157 casos y se encontró que en 91,1% (143/157) se realizó posterior al nacimiento del paciente.

La distribución anual de pacientes según la forma de transmisión evidenció un descenso porcentual progresivo de transmisión horizontal y un incremento equivalente de la transmisión vertical (Cuadro 1 y Gráfico 1)

EDAD

La media aritmética de la edad de los pacientes en la primera evaluación en la consulta fue $2,1 \pm 1,7$ años en los de transmisión vertical y de $7,8 \pm 5,4$ años en los de transmisión horizontal.

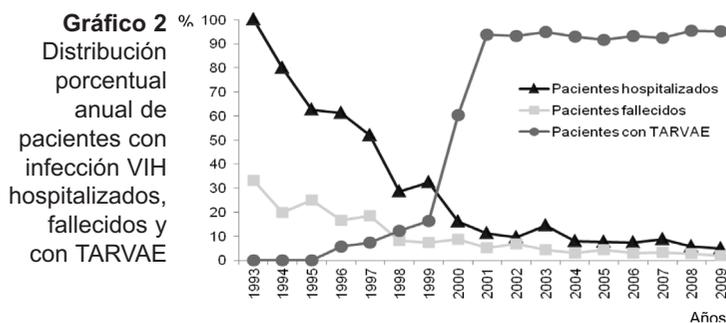
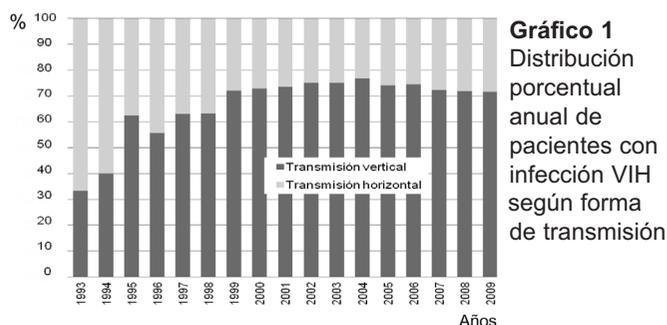
HOSPITALIZACIÓN Y MORTALIDAD

Durante el periodo de estudio 50,9% de los pacientes (119/234) requirió hospitalización, de los cuales 53,8% (64/119) tuvo ingresos recurrentes, con un registro total de 228 episodios de hospitalización. El porcentaje de pacientes que para el final del periodo de estudio había fallecido fue 30,3% (71/234).

La distribución anual de pacientes activos en la consulta fue incrementando progresivamente en el transcurso de los años. A partir del año 1999 se observó un descenso marcado de la frecuencia de hospitalización y mortalidad. En los últimos 5 años del estudio, la frecuencia de hospitalización se mantuvo en valores menores de 10% y la frecuencia de mortalidad en valores menores a 5%. En contraposición, entre los años 1999 y 2000 se observó un aumento marcado del porcentaje de pacientes en tratamiento TARVAE alcanzando valores mayores de 90% en los últimos 8 a 9 años del estudio (Cuadro 2 y Gráfico 2)

Cuadro 1 Distribución anual de pacientes con infección VIH hospitalizados, fallecidos y con TARVAE

		AÑOS																
FORMA TRANSMISIÓN		1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Vertical	n	1	2	5	10	17	31	49	59	72	79	88	99	98	102	107	112	119
	%	33,3	40,0	62,5	55,6	63,0	63,3	72,1	72,8	73,5	75,2	75,2	76,7	74,2	74,5	72,3	71,8	71,7
Horizontal	n	2	3	3	8	10	18	19	22	26	26	29	30	34	35	41	44	47
	%	66,7	60,0	37,5	44,4	37,0	36,7	27,9	27,2	26,5	24,8	24,8	23,3	25,8	25,5	27,7	28,2	28,3



Cuadro 2 Distribución anual de pacientes con infección VIH hospitalizados, fallecidos y con TARVAE

		AÑOS																
PACIENTES		1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Activos	n	3	5	8	18	27	49	68	81	98	105	117	129	132	137	148	156	166
Hospitalizados	n	3	4	5	11	14	14	22	13	11	10	17	10	10	10	13	9	8
	%	100	80	62,5	61,1	51,9	28,6	32,4	16,0	11,2	9,5	14,5	7,8	7,6	7,3	8,8	5,8	4,8
Fallecidos	n	1	1	2	3	5	4	5	7	5	7	5	4	6	4	5	4	3
	%	33,3	20,0	25,0	16,7	18,5	8,2	7,4	8,6	5,1	6,7	4,3	3,1	4,5	2,9	3,4	2,6	1,8
Con TARVAE	n	0	0	0	1	2	6	11	49	92	98	111	120	121	128	137	149	158
	%	0	0	0	5,6	7,4	12,2	16,2	60,5	93,9	93,3	94,9	93,0	91,7	93,4	92,6	95,5	95,2

CONDICIÓN INMUNOLÓGICA

La condición inmune en la primera evaluación se obtuvo en 91,9% de todos los pacientes incluidos (215/234). Para ese momento se encontró inmunosupresión en 67,6% (75/111) de los pacientes hospitalizados y 43,3% (45/104) de los no hospitalizados, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Adicionalmente se encontró inmunosupresión en 75,8% de los pacientes fallecidos (50/66) y 47% de los que sobrevivían al final del estudio (70/149), con diferencias igualmente significativas ($p < 0,05$).

La condición inmune del momento de la hospitalización se obtuvo en el 74,1 de los episodios de ingreso (169/228). Para ese momento se encontró inmunosupresión en 82,8% de los casos (140/169). Entre ellos la inmunosupresión fue grave en 69,3% (97/140). La condición inmune en relación con el deceso se obtuvo en 57,7% de los pacientes fallecidos (41/71). Para ese momento se encontró inmunosupresión en 95,1% de los casos (39/41). Entre ellos se encontró inmunosupresión grave en 85,4% (35/41).

CARGA VIRAL

La carga viral de los pacientes para el momento de los episodios de hospitalización se obtuvo en 49,1% de los casos (112/228). Para ese momento se encontró valores detectables en el 96,4% (108/112) de los episodios, en los cuales los valores eran muy elevados en 73,1% (79/108).

La carga viral al momento del deceso se obtuvo en 45,1% de los pacientes fallecidos (32/71). Para ese momento se encontró valores detectables en 100% de los pacientes (32/32), en los cuales los valores eran muy elevados en 65,6% (21/32).

TARVAE

En relación a TARVAE se encontró que en 74,6% de los episodios de hospitalización los pacientes no lo recibían al momento del ingreso (170/228). Igualmente, 92,9% de los pacientes fallecidos (66/71) no recibía TARVAE para el momento del deceso. Entre las causas de ausencia de TARVAE en los pacientes fallecidos se encontró que solo 31,8% (21/66) no tuvo acceso a terapia adecuada por ausencia de disponibilidad de los primeros años del estudio. Aunque los demás pacientes tenían la indicación de dicha terapia 41% (27/66) no la cumplía en forma adecuada y en 27,2% (18/66) el tratamiento fue iniciado en los 3 meses previos al fallecimiento.

DISCUSIÓN

Desde la descripción de los primeros casos a principios de la década de los ochenta, el VIH/SIDA se ha convertido en la primera pandemia del siglo XXI.(52) A pesar de los avances terapéuticos que han permitido mejorar la evolución, (33-43,49) la enfermedad sigue avanzando a escala mundial.(3,52) Muy poco tiempo después de la descripción epidemiológica inicial, la transmisión heterosexual empezó a adquirir cada vez mayor importancia en la propagación del

virus. Como consecuencia inevitable, la frecuencia de infección en mujeres en edad reproductiva, así como la frecuencia de infección vertical se incrementaron significativamente (52). Al analizar la totalidad de la población incluida en este estudio, se encontró que 73,1% adquirió la infección VIH por transmisión vertical. Aunque en los últimos 10 años del estudio, período en el cual se desarrolló el programa oficial de prevención perinatal, se observó una tendencia al descenso de la transmisión de madre a hijo, aún sigue siendo el mecanismo de infección más frecuente. Uno de los factores relacionados con esta situación, probablemente haya sido la dificultad de acceso a los servicios de salud de gran parte de la población de mujeres embarazadas para su adecuado control prenatal,(18,52) ya que en la mayoría de los casos (91,1%) el diagnóstico de la infección materna se realizó posterior al nacimiento. A pesar de la elevada probabilidad de disminuir la tasa de transmisión vertical, en Venezuela, las medidas de prevención perinatal promovidas por el Programa Nacional del MPPS no se han logrado implementar en forma masiva, debido a la dificultad para la identificación de las mujeres embarazadas infectadas. En contraposición, en países donde tales medidas se han aplicado de manera amplia y sostenida como USA, Canadá, Inglaterra, Francia o España la tasa de transmisión perinatal ha disminuido a valores muy bajos, de tal manera que son raros los casos nuevos de infección VIH de adquisición por vía vertical.(53)

En el transcurso de los últimos años las recomendaciones para el inicio del tratamiento en la población pediátrica han generado controversias, sobre todo los pacientes asintomáticos, por lo cual han sido modificadas en varias oportunidades (1). Por lo general, las pautas para inicio de terapia antirretroviral en pediatría, han sido más agresivas que aquellas para adultos, fundamentalmente para pacientes con infección vertical (1,3). Esta recomendación se fundamenta sobre la base que los pacientes que adquieren la infección de su madre, pueden tener enfermedad más rápidamente progresiva y además los parámetros inmunológicos son menos predictivos del riesgo de progresión. Actualmente se recomienda la indicación de tratamiento en todo paciente menor de 12 meses, independientemente de las manifestaciones clínicas, la condición inmunológica y la carga viral (1). Los argumentos que apoyan el inicio precoz de TARVAE se basan en la esperanza que la intervención temprana no sólo evitaría la destrucción del sistema inmune y la consecuente progresión clínica, sino además, con la supresión de la replicación viral al máximo, se podría evitar la aparición de mutaciones genéticas, que favorecerían la aparición de resistencia a los antirretrovirales.(1,3) En los pacientes de transmisión vertical incluidos en este estudio, la media aritmética de la edad en la primera evaluación fue mayor a un año (2,1±1,7 años). En consecuencia, el diagnóstico tardío impidió en muchos casos la posibilidad de tratamiento temprano en los primeros meses de vida, factor que empeora el pronóstico. Debido a este hallazgo se debe insistir en mejorar los servicios de salud que permitan la identifica-

ción temprana de los pacientes infectados, para lo cual es importante la realización de la prueba diagnóstica al momento del nacimiento en todas las madres con embarazo no controlado adecuadamente. Esto permitiría la indicación de tratamiento profiláctico en el neonato y también la oportunidad de identificación precoz en aquellos recién nacidos que desafortunadamente resultaran infectados.

Aunque los medicamentos antirretrovirales disponibles en la actualidad, no logran la curación del paciente, permiten la disminución de las complicaciones relacionadas con el virus.(1,33-49) Desde 1996 todas las pautas de tratamiento incluyen esquemas TARVAE como terapia de primera opción. Después del 2000, más del 90% de los pacientes de este estudio tuvieron la oportunidad de acceso a este tipo de tratamiento, ya que fueron incluidos en el Programa Nacional. Esto puede explicar fácilmente la rápida tendencia al descenso de la frecuencia de hospitalización y mortalidad, manteniéndose en los últimos 5 años del estudio, en menos del 10% para la hospitalización y menos del 5% para la mortalidad.

La condición inmunológica de los pacientes con infección VIH constituye el parámetro de mayor importancia en la predicción de complicaciones. En este sentido se encontró que aquellos pacientes que tuvieron inmunosupresión al momento de la primera evaluación, la frecuencia de hospitalización y de mortalidad relacionada con el virus fue mayor, al comparar con aquellos que no presentaban alteración del nivel de linfocitos T CD4+. Estas observaciones demuestran la importancia de la necesidad de inicio inmediato de tratamiento antirretroviral al existir compromiso inmunológico, lo cual adquiere mayor relevancia cuando el paciente presenta inmunosupresión grave (1,3). Adicionalmente también conlleva la necesidad de diagnóstico precoz de la infección VIH. Considerando el incremento progresivo de mujeres en edad reproductiva infectadas y el largo período de infección asintomática, es importante mantener el alto índice de sospecha de la enfermedad.(22,52) En este sentido es recomendable descartar la infección en hijos de madres con inadecuado control prenatal, sobre todo aquellas con conductas de riesgo (prostitución o drogadicción), independientemente de las condiciones clínicas; en este sentido se debe señalar que cualquier persona puede resultar infectada por el virus, sin distinción de edad, sexo, grupo étnico, creencia religiosa, estrato social o nacionalidad.(18,21) Igualmente se debe descartar la infección en todo paciente con presencia de otra enfermedad de transmisión sexual o haber sido receptor de derivados sanguíneos.

La supresión al máximo de la replicación viral en sangre (con obtención de niveles indetectables) y la recuperación del sistema inmunológico, secundario a la indicación de TARVAE, constituyen los factores más importantes para lograr la disminución de la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes.(1,3,34,54) Se estima que después del inicio de este tipo de terapia se requiere un mínimo de 12 semanas para lograr la mejoría virológica e inmunológica (1). Por esta

razón, el tratamiento debe ser iniciado lo antes posible, sobre todo en los pacientes con inmunosupresión y en los pacientes menores de 1 año de edad, en los cuales, la replicación del virus se produce en forma intensa y el deterioro inmune ocurre en forma más precoz y profunda, debido a la inmadurez inherente a la edad. Al evaluar las características de todos los episodios de hospitalización se encontró que en el momento del ingreso, la mayoría de los pacientes no recibía TARVAE. Adicionalmente, la mayoría también tenía cargas virales detectables y presentaba inmunosupresión, fundamentalmente grave. Estos datos fueron similares para el momento del deceso de los pacientes que fallecieron. Todas estas observaciones enfatizan la importancia del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, que permita la evolución favorable de estos pacientes.

Antes del inicio de cualquier tratamiento antirretroviral es indispensable garantizar el cumplimiento y la continuidad del mismo, (1,3) ya que los niveles de medicamentos debajo del rango terapéutico pueden inducir al desarrollo de resistencia y en consecuencia, cada vez sería más difícil lograr la inhibición de la replicación viral. La dificultad de mantener un tratamiento adecuado en forma indefinida constituye un problema cuyo abordaje es crucial y requiere especial atención particularmente en pacientes pediátricos. En este estudio se encontró que 41% de los pacientes con evolución fatal no cumplió TARVAE en forma adecuada a pesar de la disponibilidad. Las consideraciones relacionadas al apego al tratamiento en la población pediátrica son particularmente complejas, ya que en ellos ocurre con mayor frecuencia rechazo por baja palatabilidad. Adicionalmente pueden encontrarse en condición de orfandad (frecuentemente debido a la infección VIH de sus padres) o recibir atención inadecuada, por parte de su cuidador. El apoyo desde el punto de vista social y la orientación psicológica sobre la importancia de la adherencia a la terapia constituyen aspectos primordiales y decisivos para la evolución satisfactoria.(1,3,4)

Los hallazgos que se desprenden de esta investigación apoyan la evidencia que en pacientes pediátricos, el inadecuado control de la replicación del VIH y el consecuente deterioro del sistema inmunológico, debido a la ausencia de tratamiento antirretroviral de alta eficacia, favorece la mayor frecuencia de hospitalización y de mortalidad relacionada con el virus.

Aunque el tratamiento antirretroviral ha modificado la evolución de la infección VIH, lo más importante en la lucha contra la enfermedad en pediatría se relaciona con la prevención de la transmisión vertical. Por tanto, los esfuerzos deben estar dirigidos no sólo al diagnóstico precoz de la infección y la indicación oportuna de antirretrovirales, sino, también hacia la optimización de las políticas de salud (55) que permitan el adecuado control prenatal de las mujeres embarazadas infectadas y reducir al mínimo la tasa de infección por adquisición perinatal.

REFERENCIAS

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 16, 2010; pp 1-219. [Citado 17 abril 2011]. Disponible en: URL: <http://aidsinfo.nih.gov/>
2. Hanna CL, Hirsch MS. Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p 1655-78.
3. American Academy of Pediatrics. Human immunodeficiency virus infection. In: Pickering LK, editor. Red book: Report of the committee on infectious diseases. 27th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2006. p. 380-400.
4. Weinberg G, Burchett SK. Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p 1638-54.
5. Abrams E. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(1): 79-108.
6. Abuzaitoun O, Hanson I. Organ-specific manifestations of HIV disease in children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(1): 109-25.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 1994; 43 (RR-12): p. 1-10.
8. Masur H. Management of opportunistic infections associated with human immunodeficiency virus infection. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p 1679-707.
9. Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:809-25.
10. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, Sharland M, Riordan A, Menon E, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. *Clin Infect Dis*, 2007. 45(7):918-24.
11. Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003; 9:839-43.
12. Pomerantz RJ, Hom DL. Twenty years of therapy for HIV-1 Infection. *Nat Med* 2003; 8:67-73.
13. American Academy of Pediatrics and Canadian Pediatric Society. Evaluation and treatment of the human immunodeficiency virus 1 exposed infant. *Pediatrics* 2004; 114: 497-505
14. Fowler M, Simmonds R, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47 (1): 21-38.
15. Caldwell M, Rogers M. Epidemiology of pediatric HIV infection. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38 (1):1-16.
16. Figueroa L, Figueroa R. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con infección por VIH/SIDA: informe de 124 pacientes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58 (11): 771-79.
17. Chadwick EG, Yoger R. Pediatric AIDS. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 969-92.
18. Chávez A. Infección por VIH en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71 (2): 89-97.
19. Oxtoby M. Perinatally acquired HIV infection. En: Pizzo P, Wilfert C *Pediatrics Aids* Ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1994. p 3-210
20. Burchett S, Pizzo PA. HIV infections in infants, children and adolescents. *Pediatr Rev* 2003;24:186-94.
21. Mofenson L. Epidemiology and determinants of vertical HIV transmission. *Semin Pediatr Infect Dis* 1994;5:252-5.
22. Del Río C, Curran J. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p. 1477-506.
23. Lindegren M, Steinberg S, Byers R. Epidemiology of HIV/AIDS in children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(1):1-20.
24. Pizzo PA, Eddy J, Fallon J, Balis FM, Murphy RF, Moss H, et al. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1988; 319(14):889-96.
25. McKinney RE, Maha MA, Connor EM, Feinberg J, Scott GB, Wulfsohn M, et al. A multicenter trial oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. The protocol 043 study group. *N Engl J Med* 1991;324(15):1018-25.
26. Butler KM, Husson RN, Balis FM, Brouwers P, Eddy J, El-Amin D, et al. Dideoxynosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324(3):137-44.
27. Lewis LL, Venzon D, Church J, Farley M, Wheeler S, Keller A, et al: Lamivudine in children with human immunodeficiency virus: a phase I/II study. The National Cancer Institute Pediatric Branch-Human Immunodeficiency Virus Working Group. *J Infect Dis* 1996; 174(1):16-25.
28. Kline MW, Van Dyke RB, Lindsey JC, Gwynne M, Culnane M, Mc Kinney RE, et al. A randomized comparative trial of stavudine (d4T) versus zidovudine (ZDV, AZT) in children with human immunodeficiency virus infection. *AIDS Clinical Trials Group 240 Team. Pediatrics* 1998; 101 (2):214-20.
29. Kline W, Dunkle LM, Church JA, Goldsmith JC, Harris AT, Federici ME, et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4T) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1995; 96(2):247-52.
30. Pediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children: the PENTA-4 trial. *AIDS* 1998; 12(14):151-60.
31. McKinney RE, Johnson GM, Stanley K, Young FH, Keller A, O'Donnell KJ, et al. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naïve HIV-1 infection. The Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 300 Study Team. *J Pediatr* 1998; 133(4): 500-8.
32. McConnel MS, Byers RH, Frederick T, Peters VB, Dominguez KL, Sukalac T, et al. Trends in antiretroviral therapy use and survival rates for a large cohort of HIV-infected children and adolescents in the United States, 1989-2001. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):488-94.

33. Viani RM, Araneta MR, Deville JG, Spector SA. Decrease in hospitalization and mortality among children with perinatally acquired HIV type I infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39(5):725-31.
34. Sánchez JM, Ramos JT, Fernández S, González MI, Rojo P, Ferrando P, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):863-7
35. Resino S, Resino R, Micheloud D, Gurbino D, León JA, Ramos JT, et al. Long term effect of highly active antiretroviral therapy in pretreated vertically HIV type-1 infected children: 6 years follow up. *Clin Infect Dis* 2006; 42(6):862-9.
36. Faye A, Bertone C, Teglas JP, Chaix ML, Douard D, Firtion G, et al. Early multitherapy including a protease inhibitor for human immunodeficiency virus type-1 infected infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:518-25.
37. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001;345 (21):1522-28.
38. Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, He Y, Skurnick J, Howland L, Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics*, 2005. 115(2):173-82.
39. Saitoh A, Hsia K, Fenton T, Powell CA, Christopherson C, Fletcher CV, et al. Persistence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 DNA in peripheral blood despite prolonged suppression of plasma HIV-1 RNA in children. *J Infect Dis* 2002. 185(10):1409-16.
40. Persaud D, Siberry GK, Ahonkhai A, Kajdas J, Monie D, Hutton N, et al. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads. *J Virol* 2004. 78(2): 968-79.
41. De Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabbiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with HIV-1 infection. Italian register for HIV infection in children and the Italian national AIDS registry. *JAMA* 2000; 284(2):190-7.
42. Selik RM, Lindegren ML. Changes in deaths reported with immunodeficiency virus infections among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(7):635-41.
43. Gibb DB, Duong T, Tookey PA, Sharland M, Tudor-Williams G, Novelli V, et al. National study of HIV in pregnancy and childhood collaborative HIV pediatric study. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ* 2003; 327:1019-25.
44. Suárez JA, Rosas MA, Siciliano L, Longa I, Naranjo L, Vélez A, et al. Impacto del tratamiento antirretroviral sobre la frecuencia de hospitalizaciones y letalidad en pacientes pediátricos con síndrome de inmunodeficiencia humana. *Bol Venez Infect* 1999; 9(1):42.
45. Morales J. Panorama y tratamiento del SIDA en pediatría. *Rev Enf Inf Ped* 2001;15(59):59-61.
46. Wolf M, Bustamante C, Bidart T, Dabanch J, Diomedi A, Northland R. Impacto de la terapia antirretroviral en la mortalidad de pacientes VIH (+) chilenos: estudios caso-control (MORTAR). *Rev Med Chile* 2000;128(8):839-45.
47. Teglas JP, Mayaux MJ, Blanche S. Antiretroviral therapy and mortality among children with perinatal HIV infection. *JAMA* 2000; 284:2871-2.
48. Palumbo P. Antiretroviral therapy of HIV infection in children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(1): 155-69.
49. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359:2233-44.
50. Suárez JA. Abordaje diagnóstico y tratamiento antirretroviral en el niño infectado con el VIH. En: Guía de normas técnicas para el tratamiento de las infecciones por VIH/SIDA. Venezuela. 1998. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. p 33-8.
51. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela. Programa Nacional de VIH/SIDA. [Citado 19 abril 2011]. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=140>
52. World Health Organization. Report on the global AIDS epidemic 2009. [Citado 19 abril 2011]. Disponible en: URL: <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/epidemiology/2009aidsepidemicupdate>
53. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children. *MMWR* 2009; 58 (RR-11) : 1-165.
54. Siciliano L, López MG, Valery F, López D, Navas R, Ramírez S, et al. Fallas en la implementación de medidas de prevención de transmisión vertical de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Arch Ven Puer Ped* 2006; 69(4): 142-8.
55. Mofenson L. Taylor AW, Rogers M, Campsmith M, Ruffo NM, Clark J, et al. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection--United States, 1985-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2006. 55(21):592-7.