

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA TIJUANA
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**



**RELACIÓN DEL TRATAMIENTO CON
ANTIRRETROVIRALES EN LA BIOTA ORAL
PATÓGENA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS VIH+**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN MAESTRO
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

PRESENTA

PERLA ELENA NÚÑEZ SERAFÍN

PRESIDENTE

DRA. HAYDEE GÓMEZ LLANOS JUÁREZ

SINODALES

DRA. ANA GABRIELA CARRILLO VARGUEZ

DRA. IRMA ALICIA VERDUGO VALENZUELA

TIJUANA BAJA CALIFORNIA OCTUBRE DE 2016

Tijuana, Baja California, septiembre de 2016

SUB-COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Del Programa de Maestría en Ciencias de la Salud

ASUNTO: Votos Aprobatorios

Habiendo fungido como **Presidente de Tesis** denominada: "**Relación del tratamiento con antirretrovirales en la biota oral patógena en pacientes pediátricos VIH+**", elaborada por la **C. Perla Elena Núñez Serafin**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen, por lo que se autoriza su impresión.

ATENTAMENTE



Dra. Haydée Gómez Llanos Juárez

SUB-COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Del Programa de Maestría en Ciencias de la Salud

ASUNTO: Votos Aprobatorios

Habiendo fungido como **Sinodal de Tesis** denominada: **"Relación del tratamiento con antirretrovirales en la biota oral patógena en pacientes pediátricos VIH+"**, elaborada por la **C. Perla Elena Núñez Serafin**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen, por lo que se autoriza su impresión.

ATENTAMENTE



Dra. Ana Gabriela Carrillo Vázquez

SUB-COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Del Programa de Maestría en Ciencias de la Salud

ASUNTO: Votos Aprobatorios

Habiendo fungido como Sinodal de Tesis denominada: "Relación del tratamiento con antirretrovirales en la biota oral patógena en pacientes pediátricos VIH+", elaborada por la C. Perla Elena Núñez Serafin, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen, por lo que se autoriza su impresión.

ATENTAMENTE


Dra. Irma Alicia Verdugo Valenzuela

Agradecimientos

El finalizar un trabajo tan arduo como es una tesis de maestría, es inevitable dejar de reconocer a las personas e instituciones que mostraron su constante apoyo a la realización de este proyecto.

De manera especial quiero agradecer a la Dra. Haydee Gómez Llanos Juárez para realizar esta tesis bajo su dirección, su apoyo y confianza han sido invaluable. Le agradezco de igual manera el haberme facilitado siempre los medios para llevar a cabo todas las actividades propuestas.

Quiero expresar mi agradecimiento a las autoridades del Hospital General de Tijuana por permitir la realización de este estudio, en especial al Dr. Graciano López Espinoza por su interés y apoyo para poder recolectar la información necesaria en este trabajo.

De la misma manera quiero reconocer a todos mis maestros que durante los dos años anteriores me ayudaron a finalizar mi documento y conseguir mi grado.

Dedicatoria

Este trabajo lo quiero dedicar a mi familia por su apoyo y soporte, en especial a mi esposo Geovanni Trujillo León por su paciencia durante los últimos dos años, por siempre mostrar interés y sobre todo por su constante apoyo.

De manera especial lo dedico a mi hijo Leonardo, quien es y será mi mayor motivación y motor para tratar de ser mejor en el aspecto profesional y principalmente en el personal.

Resumen

Introducción: Los niños infectados por VIH presentan complicaciones orales. La infección, el tratamiento y el tiempo que se administra favorecen el desarrollo de patógenos. **Objetivo:** Establecer la relación de la biota oral patógena con los esquemas de antirretrovirales en pacientes pediátricos usuarios del Hospital General de Tijuana. **Materiales:** Se realizó un estudio analítico, observacional de corte transversal, en 34 pacientes, VIH+, 20 hombres, 14 mujeres, de 5 meses de edad a 17 años, en tratamiento activo TAR en el 2016-2. Se incluyeron expedientes, cuestionarios y tomas de muestra de la lengua buscando *C. albicans* y *E. coli*. **Resultados:** Se presentó *C. albicans* en 17 pacientes (44%) y *E. coli* en 19 (56%); los sujetos fueron agrupados por las distintas terapias, el grupo mayor fue con la terapia COMBIVIR y KALETRA en 19 pacientes; conteo de células CD4 se mantuvo bajo; 13 sujetos carga viral baja, dos con media y alta con presencia de *C. albicans*; en el caso de *E. coli* fueron 14 en nivel bajo con presencia del microorganismo, 0 en medio y 1 en alto. Se realizó un análisis estadísticos en el programa SPSS bajo las pruebas RM y χ^2 . **Discusión:** Igual que Sales-Peres y Orenuga los pacientes que se encuentran bajo tratamiento presentan y desarrollan trastornos a nivel oral y sistémico, favoreciendo el crecimiento y desarrollo de una biota oral patógena. **Conclusión:** Los pacientes que se encuentran en TAR no presentaron una relación de la presencia de biota patógena con las distintas terapias de antirretrovirales.

Abstrac

Introduction: Children infectd with HIV have oral complications. The infection and treatment, favor the development of pathogenic microorganisms.

Objective: To establish the relationship of oral pathogenic biota with different types of antiretroviral therapies in pediatric patients users of Tijuana General Hospital.

Methods: This is a analytical observational cross-sectional study in 34 patients with HIV+, 20 men, 14 women, all aged between 5 months to 18 years old. Also in an active treatment of ART in 2016 were included records, questionnaires and samplings of the tongue seeking *C. albicans* and *E. coli*.

Results: *C. albicans* was presented in 17 patients (44%) and *E. coli* in 19 (56%); subjects were grouped by various types of therapies, the largest group with 19 patients were consuming COMBIVIR KALETRA. The CD4 cell counts remained low; CV was low in 13 patients, we had 2 more with medium and 2 with high, all of them with presence of *C. albicans*. 14 patiens presented *E. coli* and low CV and only 1 with high CV. The statistical analysis was made thru the SPSS program under the OR and Xi² testing was performed.

Discussion: Sales-Peres and Orenuga mentioned that patients who are under treatment, presented and develop oral disorders in favor of a growth and development of pathogenic oral biota.

Conclusion: Patients who are on ART showed no relationship to the presence of pathogenic biota with different antiretroviral therapies.

Índice

	Pag.
1. Introducción.....	11
1.1. Terapia Antirretroviral.....	18
1.1.1. Clasificación.....	20
1.1.2. Efectos secundarios.....	22
1.1.3. Manifestaciones orales de VIH.....	22
1.2. Biota Oral.....	24
1.2.1. Cándida.....	24
1.2.1.1. Características clínica.....	25
1.2.1.2. Diagnóstico.....	25
1.2.1.3. Tratamiento.....	26
1.2.2. Escherichia Coli.....	27
1.2.2.1. Características clínicas.....	28
1.2.2.2. Diagnóstico.....	28
1.2.2.3. Tratamiento.....	28
2. Planteamiento del problema.....	29
2.1. Pregunta de investigación.....	30
3. Justificación.....	31
4. Hipótesis.....	33
5. Objetivo.....	33
5.1. Objetivos específicos.....	33
6. Materiales y Métodos.....	34
6.1. Diseño de estudio.....	34
6.2. Universo de estudio, selección y tamaño de la muestra.....	34
6.2.1. Población estudio.....	34
6.2.2. Muestra.....	34
6.2.3. Muestreo.....	36
6.3. Criterios de inclusión exclusión y eliminación.....	36
6.4. Variables.....	37

6.5. Materiales.....	39
6.6. Procedimiento.....	40
6.6.1. Toma y manejo de la muestra biológica.....	42
6.6.2. Transporte y análisis de la muestra.....	43
6.6.3. Análisis de muestra.....	44
6.6.4. Instrumentos de medición.....	44
6.7. Plan de análisis de los resultados.....	45
7. Resultados.....	48
8. Discusión.....	55
9. Limitaciones del estudio.....	58
10. Conclusiones.....	58
11. Recomendaciones.....	60
12. Referencias Bibliográficas.....	61
13. Anexos	
13.1. Protocolo al Hospital General de Tijuana.....	65
13.2. Carta de aceptación del Hospital General de Tijuana....	87
13.3. Consentimiento Informado.....	88
13.4. Asentimiento Informado.....	91
13.5. Cuestionario.....	92
13.6. Hoja de resultados.....	93
13.7. Concentrado de resultados en el programa Excel.....	94
13.8. Concentrado de resultados en el programa SPSS.....	95

Introducción

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) actúa provocando un deterioro progresivo del sistema inmune de un paciente que se encuentra infectado, comprometiendo las defensas y aumentando la posibilidad de adquirir y desarrollar enfermedades oportunistas.⁽¹⁾ Este virus es un lentivirus que pertenece a la familia retrovirus, está compuesto por una envoltura lipídica y una nucleocápside central en cuyo interior se localiza el material genético, esto significa que utiliza el ARN y a partir de una enzima llamada transcriptasa reversa convierte la información del ADN.⁽²⁾

Aunque en la actualidad existe una disponibilidad de tratamientos dirigidos a los pacientes inmunocomprometidos, aun los profesionales de la salud se encuentran con numerosos retos, no solo por lo que implica la terapia con antirretrovirales (TAR) sino también por los efectos secundarios orales y sistémicos que este tratamiento provoca en los pacientes.

En la República Mexicana el primer caso de VIH en pacientes pediátricos se diagnóstica en 1985 en la ciudad de México asociado a una transfusión sanguínea.⁽³⁾ En México existen 57.362 casos diagnosticados con VIH, de los cuales 3,867 se hicieron en el 2015. Aunque Baja California no se encuentra como uno de los estados con mayor número de casos de VIH, el

Centro Nacional para la Prevención y el Control de VIH y el sida (CENSIDA) reportó hasta noviembre del 2015, 180 casos de VIH en ese estado, de esos 112 eran menores de los 15 años de edad. ⁽⁴⁾

El principal modo de transmisión de VIH en niños es de manera vertical, es decir por medio de la madre al feto.⁽⁵⁾ Esto complica el diagnóstico en los niños por la presencia de los anticuerpos de la madre presentes en el niño. Esta es una de las principales diferencias de la infección de VIH entre el niño y el adulto; entre otras diferencias se encuentran los métodos de diagnóstico, los factores de riesgo y manifestaciones orales.⁽⁶⁾ Los pacientes que tienen un diagnóstico definitivo de VIH sufren de infecciones oportunistas, que son consideradas como un marcador progresivo de la gravedad de la infección, al igual que un indicador de la inmunodeficiencia acompañado del recuento de células CD4+ es decir, la cantidad de VIH que se encuentra circulando por el organismo del paciente, considerado este último como uno de los más importantes.^(7, 8)

Durante mucho tiempo se intentó encontrar algún tipo de tratamiento que pudiera ayudar a todo paciente con compromiso inmunológico y fue hasta el año de 1987 que fue aprobado el primer medicamento con base en antirretrovirales para todos los pacientes inmunocomprometidos.⁽⁹⁾ Para febrero

del 2001 se contaba con 11 tipos de estas terapias autorizados para usar en pacientes pediátricos.⁽¹⁰⁾

La Terapia con Antirretrovirales (TAR) proporciona un beneficio clínico a los niños infectados por VIH con síntomas inmunológicos o clínicos de la infección. Entre los antirretrovirales más usados se encuentran dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos, conocidos con los nombres de: Zidovudina (AZT) y la Lamivudina (3TC). Se ha demostrado que el uso de éstos, de manera combinada, mejora el desarrollo y crecimiento del paciente, aumentando la supervivencia de los niños así como una disminución de las infecciones oportunistas y complicaciones asociadas, manteniendo un estado inmunológico y virológico más favorable, reflejándose en una menor cantidad de nuevos casos del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).⁽¹⁰⁾

La ausencia de salud en la cavidad oral puede exacerbar los problemas de salud general en los pacientes que ya se encuentran comprometidos. Los niños que padecen VIH pueden ser más susceptibles a la infección por muchos microorganismos que han proliferado en condiciones de inmunosupresión, causando lesiones fúngicas, virales y bacterianas.⁽¹¹⁾ Cuando un paciente se encuentra bajo TAR se disminuyen las infecciones sistémicas asociadas al VIH. Sin embargo se presentan trastornos de las glándulas bucales y lesiones

orales, que permanecerán mientras el paciente se encuentre en tratamiento. Al encontrar VIH en la saliva puede indicar que la cavidad oral es un sitio de patogénesis del VIH. (7, 11)

El desarrollo de la infección por VIH en niños tiene características diferentes a las que se pueden observar en el adulto, debido principalmente a la manera en que se adquirió el virus y a que se combina con la inmadurez del sistema inmunológico.⁽¹²⁾ También se pueden observar diferencias en los criterios de diagnóstico de las lesiones orales que tienen relación con VIH; estos criterios deberán de incluir los signos y síntomas de los pacientes así como pruebas específicas de laboratorio. Las manifestaciones orofaciales se dividen en tres grupos: el primer grupo corresponde a lesiones comúnmente asociadas con la infección pediátrica por VIH, el segundo grupo se encuentra integrado por lesiones menos comúnmente asociadas con la infección pediátrica por VIH y el tercero son lesiones fuertemente asociadas con la infección de VIH, pero rara en niños.⁽¹³⁾

Las características clínicas del VIH en los niños incluyen la aparición de diversas lesiones orales, las cuales se consideran marcadores de la progresión de la infección hacia el SIDA. Las más comúnmente encontradas son: candidiasis, eritema gingival lineal, herpes, hipertrofia de la parótida, verrugas

orales, estomatitis aftosa recurrente y problemas periodontales. Entre las menos comunes son: leucoplasia vellosa y sarcoma de Kaposi. Los pacientes que reciben TAR presentan dichas lesiones asociadas como efecto secundario del tratamiento, provocando también una disminución del flujo salival y por consiguiente un aumento negativo en el incremento de lesiones cariosas, dificultad para masticar, deglutir y en la calidad de vida general del paciente.^(6,12-14) Pongsirwet y cols. en el 2003, reportaron que la lesión más común encontrada en niños fue la leucoplasia vellosa, en pacientes que se encontraban bajo TAR, por lo que concluyeron que aumentar el tratamiento para estos niños reducirá la prevalencia de lesiones orales relacionadas con el VIH.⁽¹²⁾ Con menor frecuencia los pacientes infantiles infectados por VIH pueden presentar ciertas diarreas asociadas a la presencia de *Escherichia coli*. En Lima, Perú, Medina y cols. en el 2010 realizaron un estudio donde encontraron que *E. coli* diarreica era el patógeno más común aislado en la diarrea de los niños infectados por VIH, concluyeron que cuando el paciente tiene un mayor grado de compromiso inmunológico, aunque se encuentre en tratamiento, peores serán los cuadros de diarrea.⁽¹⁵⁾

En Salaam Tanzania, Hamza y cols. en el 2006, realizaron un estudio comparativo de los tipos de lesiones orales relacionadas al VIH entre niños y adultos, logrando así establecer como parámetros los que se encontraban bajo terapia con antiretrovirales de gran actividad y los que no. Relacionaron la

aparición de lesiones orales con el régimen de la droga anti VIH, etapa clínica de la enfermedad de VIH y el recuento de células CD4+. Concluyeron que no hubo una diferencia entre los niños que están o no bajo terapia con antiretrovirales.⁽¹⁶⁾

El evaluar el uso de la terapia con antiretrovirales de gran actividad ha traído cambios en el patrón de prevalencia de lesiones orales relacionadas con VIH en la población de niños infectados. Miziara, y cols. en el 2006 realizaron un estudio de manera retrospectiva en 471 expedientes de 0 a 12 años de edad, todos bajo TAR, encontraron que 144 presentaban algún tipo de lesión oral. La más prevalente fue candidiasis oral con un 11.5%.⁽¹⁷⁾

Benito-Urdaneta y cols. en el 2005 realizaron un estudio en el cual relacionaron las manifestaciones bucales asociadas al VIH-SIDA y las categorías clínicas inmunológica de los pacientes. Con una población con base en 32 pacientes, de edades entre los 6 meses y los 18 años, se les realizó una historia clínica y se registró el modo de transmisión y las manifestaciones bucales. Los resultados obtenidos fueron: la vía de transmisión más común fue la vertical con 87.5%, la mayor población con VIH fue en lactantes y preescolares con 71.88%, todos tenían al menos 6 meses bajo TAR; el 68.75% presentaban lesiones orales asociadas al VIH-SIDA y la

más común encontrada fue candidiasis oral, relacionada con un grado de inmunosupresión leve.⁽¹⁸⁾

Pese a las investigaciones realizadas donde se ha observado la presencia de lesiones orales asociadas al VIH en niños, algunos estudios como el de Silva y cols. en el 2000 demuestran que los pacientes infantiles VIH-seropositivos presentan una prevalencia menor a ciertas especies de bacterias en saliva y que son capaces de montar una respuesta mucosa inmune y por lo tanto tendrán una baja prevalencia de lesiones orales.⁽¹⁹⁾

Aunque no existen mucha bibliografía que hable de los cambios que sufre la biota de los pacientes con VIH, en India Hedge y cols. en el 2014, realizaron un estudio para comparar la microbiota oral entre paciente sanos y los infectados por VIH. Los resultados de su estudio fueron: en el grupo VIH el microorganismo más comúnmente encontrado fue el estreptococo viridians, mientras que no lo encontraron en los sujetos del grupo control. En su estudio concluyeron que las variaciones en el conteo celular tiene una relación con la presencia y desarrollo de microorganismos patógenos.⁽²⁰⁾

Terapia antirretroviral

Una vez que el paciente cuenta con un diagnóstico definitivo y confirmatorio de que padece VIH el tratamiento debe de iniciar inmediatamente con medicamentos antirretrovirales, los cuales actúan reduciendo la carga viral en la sangre y atacando al virus en diferentes momentos en los que el virus se replica es decir, impiden la multiplicación del virus en el organismo y si bien no van a matar al virus del VIH si van a evitar que el sistema inmune se debilite, que las infecciones tengan un tiempo de vida más corto y menor cantidad de efectos secundarios, esta manera de actuar del tratamiento no deja claro si las manifestaciones orales que pueden presentarse solo son por la inmunosupresión, por los efectos de los antirretrovirales o la combinación de ambos.^(21, 22)

Anteriormente a los pacientes infantiles que se encontraban infectados se les daba un tratamiento en relación con las complicaciones y con un solo antirretroviral. En los últimos años las distintas guías para tratar a estos pacientes recomiendan que se utilice una combinación de al menos 3 antirretrovirales y por lo menos de dos clases, lo que se refleja en un mayor número de sobrevivientes, con menos infecciones y mejor crecimiento y calidad de vida para los menores de edad.⁽²¹⁻²³⁾

Actualmente se recomienda que en el caso de niños al iniciar el tratamiento se proceda de manera más agresiva ya que no se conoce en que momento exactamente se transmitió la infección, porque la progresión de la enfermedad tiene un avance más rápido y porque en menores de 5 años los parámetros de laboratorio no predicen con tanta exactitud el grado de avance de la infección.^(24, 25)

Alrededor del mundo se han elaborado distintas guías para mejorar el tratamiento de los menores de edad que sufren este padecimiento, estas recomiendan tomar las siguientes consideraciones antes de iniciar un tratamiento: ^(23, 24)

- a) Verificar la presentación del medicamento de acuerdo a la edad y al paciente específicamente.
- b) Designar a una persona mayor de edad como responsable de la administración del medicamento al menor, explicándole siempre todo al paciente en relación a su edad y madurez.
- c) Explicar claramente los efectos secundarios de los medicamentos, grados de toxicidad, apego y efecto de supresión viral.
- d) Determinar la cantidad de linfocitos CD4+ y de Carga Viral (CV) en porcentaje y número de acuerdo a la edad del paciente.

De acuerdo a la CDC, los antirretrovirales se van a clasificar en familias de inhibidores, la familia uno está integrada por inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTIs), la segunda por los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (NNRTIs), en tercer lugar se encuentran inhibidores de la proteasa (IP), en cuarto inhibidores de la fusión (IF), y por último inhibidores de la integrasa (II). El tipo de terapia que se elija debe incluir al menos 3 antirretrovirales, de dos familias, por ejemplo: 2 NRTIs + IP ó NNRTIs.^(21, 26, 27) Tappuni y Fleming realizaron un estudio en el 2001 en Inglaterra y observaron que los pacientes que tenían una terapia con un coctel de antirretrovirales (con dos o tres retrovirales) presentaban menos lesiones a nivel oral.⁽²⁸⁾

A continuación se describe como actúan los medicamentos sobre el virus y los medicamentos más comunes que integra a cada familia.

Clasificación ^(24, 29)

- I. NRTIs: los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa actúan sobre la enzima transcriptasa inversa, incorporándola a la cadena de ADN que crea el virus; volviendo defectuosa a la cadena e impidiendo su reproducción.
 - a. Los retrovirales de este grupo son: Zidovudina, abacavir, didanosina, estavudina, lamivudina y tenofovir.

- II. NNRTIs: los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa bloquean la acción de la enzima y la multiplicación del virus.
 - a. Este grupo está compuesto por: Efavirenz, nevirapina y etravirina.
- III. IP: los inhibidores de la proteasa actúan sobre la enzima proteasa, bloqueando su acción e evitando la producción de nuevas copias de células infectadas.
 - a. Son los siguientes: Amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir/r, nelfinavir, ritonavir y saquinavir.
- IV. IF: por otro lado los inhibidores de la fusión impiden la entrada de virus a la célula y por lo tanto no pueden reproducirse.
 - a. Este grupo está integrado por la enfuvirtida.
- V. II: por último los inhibidores de la integrasa bloquean la actividad de la enzima integrasa, la cual es la responsable de insertar el ADN del VIH en el ADN humano; evitando que la replicación del virus y su capacidad de infectar nuevas células.
 - a. El medicamento que pertenece a este grupo es el raltegravir.

Una de las combinaciones que más se utiliza en pacientes pediátricos en México recomendada por la Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH y CENSIDA por su experiencia y seguridad son: Zidovudina (AZT)

mas la Lamivudina (3TC), al igual que la combinación Abacavir (ABC) + 3TC; ya que con esta última se ha podido observar valor más bajos de CV.⁽²⁴⁾

Efectos secundarios

Como se mencionó con anterioridad las terapias con antirretrovirales van a producir efectos secundarios en los sujetos de cualquier edad que los toman, estos se pueden presentar en el paciente independientemente de las combinaciones que esté tomando y asociados o no a la infección por si sola. Entre los más comunes y frecuentes a nivel sistémico se pueden observar: anemia, granulocitopenia, miopatía, miositis, hepatotoxicidad, vómito, diarrea, dolor abdominal, neuropatía periférica, hiperuricemia, pancreatitis, hepatitis, exantema, fatiga, hipersensibilidad, fiebre, cefalea, acidosis láctica, vértigo, somnolencia, sueño anormal, psicosis e inclusive falla multisistémica, que podría llegar hasta la muerte.^(24, 30)

Manifestaciones orales de VIH

Los niños que padecen VIH son más susceptibles a las infecciones por muchos microorganismos que han proliferado en condiciones de inmunosupresión, causando lesiones fúngicas, virales y bacterianas.⁽¹¹⁾

Ramos-Gomez y cols. en 1999 realizaron un estudio sobre la clasificación, criterios de diagnóstico y recomendaciones de tratamiento para las manifestaciones orofaciales en pacientes pediátricos infectados por el VIH,

principalmente encontraron que los criterios para diagnóstico de las lesiones orales en niños no están bien establecidos y las lesiones que encontraron con asociación más común con la infección pediátrica del VIH incluyó: candidiasis, infecciones por herpes simple, eritema gingival lineal, la ampliación parótida y estomatitis aftosa recurrente, las menos comunes incluían sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y leucoplasia vellosa oral.⁽¹³⁾

Por otro lado Ponnam SR y cols. en el 2012 realizaron una investigación sobre las manifestaciones orales del HIV en niños que estuvieran bajo terapia antirretroviral en la India. En el estudio participaron 95 niños con HIV+ bajo tratamiento antirretroviral y 95 niños HIV-, para comparar las manifestaciones orales del HIV. Observaron que los pacientes presentaban caries dental (26%), enfermedad periodontal (23%), candidiasis (19%), hiperpigmentación (17%), estomatitis ulcerosa (9%) y un caso de mucocele.⁽³¹⁾

Se ha encontrado que la prevalencia de las lesiones orales varía de un autor a otro de diferentes partes del mundo. Sin embargo la candidiasis y el herpes han sido consistentes como las lesiones más comunes asociada con el VIH en pacientes pediátricos y se puede encontrar que una de las lesiones menos frecuentes es el mucocele.

Biota Oral

La microbiota son todos los microorganismos que viven de manera permanente en el ser humano y que pueden generar un efecto benéfico en el mismo. En la boca la biota presenta características específicas por las condiciones peculiares de la misma, la cual presenta variaciones, sustituyendo unos microorganismos por otros debido a la erupción dentaria, al cambio de dentición, la alimentación, etc. ⁽³²⁾

Para este proyecto se define biota oral a la presencia de los microorganismos, *Cándida albicans* y *Escherichia coli*.

Cándida

La cándida es un hongo oportunista y dimórfico, que puede vivir en la cavidad oral ya que encuentra los medios favorables para colonizarla. Sin embargo la flora bacteriana normal y el sistema inmune de cada persona, limita hasta cierto punto su crecimiento y proliferación sin causar daño y signos clínicos en un individuo sano, su presencia en pacientes sin daño sistémico se asocia a lesiones cariosas, mala higiene, xerostomía, entre otros.

Los portadores asintomáticos de cándida pueden ser del 17 al 75%; ya que existen muchas variedades de este hongo. En la boca la más frecuente

encontrada es la *Candida albicans* (*C. albicans*) reportada con un 47 al 75% de presencia en los pacientes.^(32, 33) Este hongo provoca en la boca un padecimiento llamado candidiasis oral; que es una infección causada por levaduras del género *C. albicans* principalmente en la lengua y en el revestimiento de la cavidad oral. ^(34, 35)

Características clínicas

Principalmente se puede observar; disfagia, odinofagia y pérdida de peso, no asociada a fiebre o un importante compromiso sistémico.⁽³⁶⁾ Es la infección más común y evidente en pacientes seropositivos, reportes médicos indican que la candidiasis es uno de los principales signos de inmunosupresión con una prevalencia del 30 al 90% en pacientes VIH. Se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con compromiso inmunológico por el desequilibrio ecológico microbiano que sufre el paciente.⁽³²⁾ En este grupo de pacientes se puede hacer evidente en cualquier momento y tiene una estrecha relación con el grado de inmunosupresión en la que se encuentran, tomando en cuenta que también puede ser una respuesta al tratamiento.^(35, 37, 38)

Diagnóstico

Su diagnóstico será esencialmente clínico, el profesional reconoce la lesión al verla, pudiendo ser de color blanco o eritematosa no ulcerada y confirma con ayuda de la identificación microscópica.⁽³⁶⁾ Las técnicas para aislarla a nivel oral pueden ser con un cultivo, una biopsia o directo con un

frotis citológico.⁽³⁵⁾ Una vez realizado el diagnóstico clínicamente y confirmado, la candidiasis se puede clasificar en dos amplias categorías; primaria y secundaria.⁽³⁹⁾

a) Primarias corresponde a afectación de tejidos orales y periorales.

Esta clasificación se puede subdividir nuevamente en ⁽³⁰⁾:

- a. Aguda (pseudomembranosa y eritematosa)
- b. Crónica (pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica)
- c. Queilitis angular, glositis romboidal media

b) Secundaria es una manifestación de una infección sistémica o generalizada.

Otra forma en la que se presenta esta lesión se llama Candidiasis Esofágica, con una incidencia del 62%, esta será la de mayor cuidado y atención en paciente VIH por la importancia que tiene la nutrición y la toma de terapia con antirretrovirales (TAR) en ellos. Cuando las lesiones abarquen los dos grupos de la clasificación se llamara candidiasis multifocal.

Tratamiento

Para realizar un tratamiento es importante que se cuente con un diagnóstico precoz y certero de la infección, posteriormente se tiene que tratar de atenuar o corregir los factores que faciliten su desarrollo, determinar el tipo de candidiasis y utilizar los micóticos apropiados, la dosis y usos de estos

dependerán de cada caso en particular.⁽³⁹⁾ Sin embargo el fármaco de elección es fluconazol por siete días para que desaparezca completamente, sin embargo existe la recomendación de que sea por más días y con dosis mayores en casos más severos de candidiasis.⁽³⁶⁾ Por lo general el paciente responde de manera muy favorable, desapareciendo completamente las lesiones, rescatando que los pacientes que se encuentran con compromiso inmunológico pueden volver a pasar por este padecimiento gracias a la condición que presentan.

Escherichia coli

Escherichia coli (E. coli) es una bacteria gram negativa, anaerobio facultativo de la familia Enterobacteriaceae, tribu Escherichia; compone el 80% de flora intestinal es decir, que se puede encontrar de manera normal en el intestino de todos los seres humanos.⁽⁴⁰⁾ Existen más de 700 cepas, y la mayoría de los serotipos se consideran inofensivos para el ser humano sin embargo, algunas en las condiciones apropiadas para su desarrollo pueden causar graves enfermedades e incluso la muerte. La principal vía por la que puede entrar al organismo es por medio de los alimentos que se encuentran contaminados o mal cocinados.⁽⁴¹⁾

Características clínicas

La principal manifestación de esta bacteria es la presencia de diarrea en el individuo que estuvo en contacto con algo contaminado. En el caso de los pacientes que se encuentra infectados de VIH y de SIDA, constituye uno de los principales signos clínicos de esta bacteria como una diarrea persistente (DP), la cual se identifica como una manifestación común de un grado avanzado de VIH y de SIDA y que se caracteriza por afectar en mayor medida a los niños menores de 2 años de edad.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

Diagnóstico

Para realizar su diagnóstico, será necesario realizar un coprocultivo, pruebas bioquímicas, tipificación serológicas y técnicas de recombinación genética.

Tratamiento

El principal tratamiento cuando se sufre de una intoxicación por esta bacteria es la rehidratación, lo antes posible; sin embargo cuando se presenta en los niños y adolescentes comprometidos se dificulta ya que está acompañada de otras lesiones que dificulta la alimentación y por lo tanto la constatación de hidratación.⁽⁴³⁾

Planteamiento del problema

La población mexicana que se infectó de VIH tan solo en el 2015, corresponde a 3,867 personas de las cuales, 1056 son menores de 15 años; Baja California ocupa el octavo lugar con 3.8% a nivel nacional con casos de VIH hasta ese año.⁽⁴⁾

Todos las personas que son diagnosticados con este virus requieren de un tratamiento a base de antirretrovirales, estos medicamentos pueden provocar efectos secundarios a nivel sistémico y oral de todos pacientes que los toman, favoreciendo la presencia de microorganismos patógenos y el desarrollo de patologías oportunistas, entre los más comunes a nivel sistémico son; náuseas, erupciones en la piel, anemia, diarreas frecuentes, elevaciones de niveles de algunas enzimas, entre otras. Por otro lado, en la boca se han encontrado xerostomía, múltiples caries, distintos tipos de candidiasis, lesiones de origen fúngico, lesiones gingivales, úlceras, etc.; siendo todas estas la razón por la que se consideró pertinente este estudio.^(7, 11)

Unos de los principales marcadores del progreso de la enfermedad, son la aparición de algunas de las lesiones mencionadas anteriormente, no solo como resultado del aumento de la carga viral, de la disminución del porcentaje CD4+, de la infección por sí sola, y como ya se señaló, del tratamiento en sí. Por ello surge la necesidad de identificar, cuál es la relación entre los

microorganismos patógenos orales y los efectos de la terapia con antirretrovirales con la que es tratada esta enfermedad, sobre todo su correlación con la presencia de *E. coli* y de *C. albicans*, ya que estos microorganismos aunque están presentes en la cavidad oral en condiciones de salud, cuando un paciente se encuentra con VIH, facilitan la presencia y desarrollo de las lesiones más comunes a nivel orofacial de los pacientes con compromiso inmunológico como la candidiasis oral y las diarreas asociadas a la presencia de *E. coli*.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Es importante recordar que la población infantil afectada, al tener un sistema inmunológico en desarrollo e inmaduro, obliga a ser un sector que se proteja más y así poder brindarles una mejor calidad y desarrollo de vida.

Por lo tanto formulamos la siguiente pregunta de investigación; ¿Existe relación entre la biota oral patógena en pacientes pediátricos VIH+ bajo diversas terapias de antirretrovirales en el Hospital General de Tijuana?

Justificación

Entre los indicadores más importantes de progresión del VIH se encuentran las manifestaciones bucales, su presencia y gravedad pueden provocar un aumento en la cantidad y calidad de biota oral patógena.

En el caso de la presencia de *C. albicans*, provoca candidiasis oral, la cual es una lesión que presente en la boca, provoca disfagia, odinofagia y a consecuencia pérdida de peso, todas estas lesiones se ven exacerbadas en los pacientes que tienen comprometido su sistema inmunológico. Por otro lado la bacteria *E. coli* al estar presente en la cavidad oral en los pacientes inmunocomprometidos puede provocar constantes y persistentes diarreas, las cuales al igual que el caso de *C. albicans* se desencadena en pérdida de peso del sujeto, provocando un impacto negativo en el desarrollo y crecimiento de los pacientes infantiles.

Si bien el tratamiento con antirretrovirales ha cambiado el desarrollo de la infección de VIH, alargando favorablemente la vida de las personas afectadas, es de suma importancia no dejar de considerar todos los efectos que puede provocar en los pacientes a nivel sistémico y oral.

Se propuso la realización de este estudio, para determinar la asociación que tienen los antiretrovirales, en la biota oral de los pacientes infantiles que se

encuentran bajo distintas terapias de antirretrovirales en el Hospital General de Tijuana y poder determinar si la carga viral y el conteo de CD4+ modifican el efecto en la biota oral del paciente. Este estudio pretende ayudar a toda la comunidad de odontopediátras y pediatras, que estén en contacto con este sector de pacientes, ya que permite a los profesionales de la salud, estar preparados previo y posterior a la terapia que recibió el paciente en cuanto a que microorganismos pudieran afectar en mayor medida al paciente y así brindarle mayores comodidades de recuperación al paciente, y en un menor tiempo, sobre todo en los pacientes más pequeños.

Por consiguiente también ayuda a que el manejo de las lesiones propias de la enfermedad y del tratamiento sea con antelación evitándole al paciente una recuperación más lenta y mayores dificultades, en funciones tales como la masticación, la deglución e inclusive el habla.

Hipótesis

H0: Existe relación entre la biota oral patógena con la terapia con antirretrovirales en los pacientes pediátricos VIH+ en el Hospital General de Tijuana.

Objetivos

Objetivo

Establecer la relación de la biota oral patógena con el esquema de antirretrovirales en niños y adolescentes usuarios del Hospital General de Tijuana.

Objetivos Específicos

1. Identificar la presencia o ausencia de biota oral patógena (*Escherichia Coli* y *Cándida Albicans*).
2. Determinar la asociación entre biota oral patógena y la terapia con antirretrovirales.
3. Determinar la asociación de la biota oral patógena (*Escherichia coli* y *Cándida albicans*) con el porcentaje de CD4+.
4. Determinar la asociación de la biota oral patógena (*Escherichia coli* y *Cándida albicans*) con la carga viral.

Materiales y Métodos

Diseño de estudio

Analítico, Observacional y de corte Transversal

La presente investigación fue de tipo analítico por que se realizó una comparación entre las variables dependientes y las independientes, es decir establecer si existe una relación causa y efecto. De igual forma se consideró observacional porque no se hizo ninguna intervención, y de corte transversal porque fue en una ocasión en la que se realizó la medición el estudio.

Universo de estudio, selección y tamaño de muestra

Población de estudio

Pacientes pediátricos VIH+ con un resultado de laboratorio previo de confirmación de la infección por VIH, usuarios del Hospital General de Tijuana durante el periodo 2016-1.

Muestra

La muestra fue de 34 pacientes, entre 05 meses a 18 años (216 meses) de edad, inmunocomprometidos. De ambos sexos, bajo un tratamiento activo de

TAR en el HGT durante el periodo 2016-1 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Para el cálculo de tamaño de la muestra se utilizó el 100% de prevalencia entre los casos que equivale a 34 niños, el 60% de ellos fueron seleccionados como grupo control que corresponde a 20 sujetos. Se utilizó un cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para detectar un odd ratio significativamente diferente de 1, con un nivel de seguridad del 95%, se adicionó un 10% para asegurar el tamaño de la muestra en caso de que surjan perdidas. Nuestro cálculo final es de 14 participantes, con lo que se esperó estar incluyendo a todos los pacientes de entre 0 y 18 años de edad que estuvieron en terapia de antirretrovirales en el HGT, se agregaron 10 pacientes por cada covariable, dando el resultado final de 34 participantes en el estudio.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL EN ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para detectar un odds ratio significativamente diferente de 1

Frecuencia de exposición entre los casos	▼	1.00
Frecuencia de exposición entre los controles	▼	0.60
Odds ratio a detectar	▼	2.00
Nivel de seguridad	▼	0.95
Potencia	▼	0.80
Número de controles por caso		1

p1	▼	1.00
p2	▼	0.60
OR	▼	2.00

<u>TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO</u>		
Casos	14	
Controles	14	

Sonia Pértega Díaz
Salvador Pita Fernández
Unidad de Epidemiología y Bioestadística
Complejo Hospitalario "Juan Canalejo"

Muestreo

Se realizó un estudio no probabilístico, por conveniencia, basado en los expedientes médicos y en los cuestionarios que se llenaron durante la consulta externa con su médico tratante, así como los exámenes de laboratorio más recientes en el expediente y toma de muestras.

Criterios

Criterios de inclusión

- Pacientes que tuvieron entre 05 meses a 216 meses (18 años) de edad.
- Pacientes infantiles diagnosticados de VIH+, confirmados en el servicio de pediatría del Hospital General de Tijuana.
- Niños y adolescentes bajo terapia de antirretrovirales activa en el HGT.
- Con consentimiento informado, firmado por los padres o tutores.
- Con asentimiento firmado por parte del participante.

Criterios de exclusión

- Paciente que no aceptó participar en el estudio.
- Niños y adolescentes que estuvieran tomando antibióticos.

Criterios de eliminación

- Paciente que no pudo completar algún formato.
- Paciente con alguna lesión en la cavidad oral

Variables

En la siguiente tabla se muestran las variables dependientes e independientes, así como las covariables, en su definición conceptual y operacional.

Variables	Def. Conceptual	Def. Operacional	Escala de medición	
<u>Dependientes</u>				
	Biota Oral (cándida albicans y escherichia coli.)	Conjunto de microorganismos que se encuentra presentes en la cavidad oral de manera normal o anormal.	Se realizó una toma de muestra de la lengua con un hisopo estéril, se sembró en un medio de cultivo, se incubó y se observó el crecimiento del microorganismo.	Categórica Nominal
<u>Independientes</u>				
	Esquema de antirretrovirales	Conjunto de 3 medicamentos especializados en evitar la replicación del VIH en el organismo del paciente infectado.	Se preguntó en un cuestionario durante la consulta con su médico tratante bajo que TAR se encuentra.	Cualitativa Dicotómica
<u>Covariables</u>				
	CD4	Es la cantidad de células TCD4 en la sangre.	Revisión de los últimos estudios de laboratorio, realizados en el HGT, se establecerán los rangos normales de acuerdo a la clasificación de la CDC.	Categórica Ordinal
	Carga Viral	Es la cuantificación de VIH que se encuentra en los fluidos corporales.	Revisión de los últimos estudios de laboratorio, realizados en el HGT; donde se observará si se encuentra aumentada o disminuida.	Categórica Ordinal

Biota Oral

- **Cándida Albicans**
 - La muestra se inoculó en Agar Hardy Candida; Las placas de agar se incubaron a 37 ± 2 °C y los resultados se registraron a las 24, 48, y 72 horas.
 - Interpretación
 - Cambio de color a verde.

- **Escherichia coli**
 - La muestra se inoculó en Agar Hardy Crome ECC a 37°C, los resultados se observaron a las 24. 48 y 72 horas.
 - Interpretación
 - Formación de colonias color rosas.

Indicadores de grado de inmunodeficiencia

- **Conteo de CD4+**

Se siguió una clasificación dada por la CDC, la cual divide a los pacientes en tres grupos:

- Grupo I <10,000 copias/ml
- Grupo II >10,000 y <100,000 copias/ml
- Grupo III >100,000 copias/ml

- Carga viral

Los criterios de la carga viral se dividieron en tres

- Baja 401-5000 copias/mm³
- Media 5001-30.000 copias/mm³
- Alta >30.000 copias/mm³

- Medio de transporte Stuart Agar gel (111C)

Está destinado a la recolección, transporte y preservación de muestras clínicas. Es útil para mantener la viabilidad de algunos microorganismos de difícil desarrollo. ⁽⁴⁵⁾

Materiales

Para la realización de esta investigación se requirió de los siguientes materiales. En el caso de la toma de la muestra una caja de guantes XS sin talco marca AMBIDERM® (un par de guantes por paciente), 68 medios de transporte Stuart (dos hisopos por paciente), 34 medios de cultivo Agar Hardy Cándida y 34 medios de cultivo Agar Hardy Crome ECC (una caja petri de cada uno de los agares por paciente).

En cuanto a la recolección de los datos de los sujetos de interés en esta investigación se utilizó un formato de consentimiento informado por paciente, uno de asentimiento informado, al igual que uno de cuestionario. Para la hoja de resultados fue una hoja donde se concentraron todos los datos de todos los

participantes. Para el llenado de los documentos anteriormente mencionados se utilizaron lápices y plumas.

Procedimiento

A continuación se describirán los procedimientos que se se llevaron a cabo para la realización de este estudio:

Primeramente se entregó el protocolo de la investigación al Comité de Ética del Hospital General de Tijuana (Anexo 1) con el cual se logró la autorización para llevar a cabo la investigación en las instalaciones de la institución (Anexo 2).

Posteriormente, se acudió a consulta externa con el Dr. Graciano López, el cual tiene bajo su cargo a los pacientes de interés en este estudio con el objetivo de coordinar los horarios y días más convenientes para realizar la investigación con la recolección de los datos y la toma de las muestras en el mismo hospital.

Se realizó un análisis de los expediente médicos durante la consulta externa con la ayuda y supervisión de la enfermera en turno, la cual facilitó cada expediente antes de recolectar los datos y las muestras; El proceso estuvo supervisado por el personal médico de la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Pediatría del HGT en todo momento. Toda la información recolectada fue utilizada bajo estricta supervisión de ambas partes para resguardar la confidencialidad y seguridad de los individuos. Todo el

procedimiento fue realizado durante los meses enero y febrero del 2016 los días viernes, en consulta externa, con el Doctor responsable del control y seguimiento de los pacientes VIH+, en el horario de 8 a 12 pm; Se tomaron las muestras de 8 pacientes por día, por lo que la muestra se logró en 4 días, todo el tiempo se respetaron los criterios de inclusión y de exclusión.

Después de que se seleccionó el individuo, se le preguntó al participante de interés y a los responsables en caso de ser menor de edad, si estaban de acuerdo en formar parte de la investigación, para posteriormente entregarles el consentimiento informado a los padres o tutores (Anexo 3) y el asentimiento informado al participante (Anexo 4); todo el tiempo se estuvo presente aclarando las dudas y preguntas que surgieron, una vez contestadas todas las interrogantes se procedió a la firma de los documentos de los que estuvieron interesados en participar; el proceso se desarrolló en un lugar muy alumbrado de la Clínica de VIH/SIDA del Servicio de Pediatría del Hospital General de Tijuana. Solamente el investigador responsable estuvo en contacto directo con el paciente. Estos documentos se entregaron con la finalidad de hacer saber al participante y a los padres de familia o responsables del menor los pormenores del estudio; dicho documento solamente se utilizó en este estudio. En este documento se tomó en cuenta los objetivos del estudio, riesgos de la participación, y los aspectos relacionados a la confidencialidad de la información.

Una vez seleccionada la población y con los documentos firmados se les asignó un número a los participantes conforme al orden en que fueron elegidos; dicho número se acompañó de una “H” a los hombres y de una “M” a las mujeres. Relacionando cada número con los datos ya obtenidos. Antes de pasar a tomar la muestra del paciente se llenó un cuestionario (Anexo 5) donde se incluyeron los datos del paciente, bajo que esquema de antirretrovirales se encontraba, la Carga Viral y el porcentaje de CD4+.

Toma y Manejo de Muestra Biológica

La toma de las muestras se realizó el mismo día en que se seleccionó a los participantes, se les explicó el procedimiento claramente, el cuál se realizó con ayuda de guantes de látex y consistió en:

1. Explicarle a cada paciente y al responsable del niño el procedimiento de la siguiente manera:
 - a. Se pasó un hisopo estéril en la mano del paciente con la finalidad de que tuviera una noción más clara de los que iba a pasar en su boca.
2. Posteriormente se realizó una revisión de la boca, en busca de alguna lesión intraoral.
3. Pidiéndole al sujeto que abriera la boca y sacando la lengua se colocó el hisopo en la parte más posterior de la lengua (alcanzando las papilas caliciformes) de derecha a izquierda durante 5 segundos.

4. Una vez recolectadas las muestras fueron introducidas en el caldo nutritivo y marcadas con el número de identificación del participante, así como en la hoja de resultados (Anexo 6).
5. Todo el procedimiento fue realizado por la investigadora responsable y el Químico Ramiro Ramos.

Transporte y Análisis de las muestras

Después de tomadas las muestras se colocaron en una rejilla para tubos de ensayo dentro de una hielera, manteniéndolas seguras y a una temperatura ambiente. Una vez que se terminó la recolección se llevaron al laboratorio de Análisis Microbiológico de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la UABC, donde fueron incubadas en el caldo por 24hrs, para posteriormente ser sembradas en los medios de cultivo Agar Hardy Crome ECC para E. Coli y Agar Hardy Candida para C. albicans. La técnica de sembrado que se utilizó fue la de agotamiento para ambos patógenos.⁽⁴⁶⁾ Consistió en tomar el tubo de ensayo con el caldo nutritivo y agitarlo, posteriormente flamear el asa bacteriológica y tomar una muestra del cultivo, flameando previamente el tubo al abrirlo y antes de cerrarlo. Con el asa se tocó con suavidad la superficie del agar extendiendo la muestra lo más posible siguiendo una forma de “S” alargada, durante todo el proceso se trato de abrir lo menos posible la caja petri; posteriormente se cerró la placa y se dejó en posición invertida para incubarse a 37°C. A las 24 horas de que se realizó este procedimiento se

observaron las cajas para ver si hubo crecimiento, de igual manera a las 48 y 72 horas.

Análisis de las muestras

El análisis de las muestras se realizó en el laboratorio de Análisis Microbiológico de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la UABC. Se utilizaron los números de identificación de los pacientes durante este proceso, el cual fue certificado y avalado por la Dra. Química Fármaco Bióloga (QFB) Lilia Hurtado, así como del estudiante de la misma facultad Ramiro Ramos, los cuales se encargaron de observar y registrar cuales pacientes presentaron los microorganismos.

Instrumentos de medición

Para la realización de las mediciones de esta investigación se utilizó una tabla de recolección de datos (anexo 5) con la finalidad de recabar la información de interés de cada sujeto de estudio por separado, así como cajas petri e hisopos estériles. La información contenida en la tabla de recolección de datos es la siguiente:

- a) Todas las variables estaban abiertas (con recuadros para llenar la información de interés a un lado).

- b) Tipo de terapia de antirretrovirales se encontraba en el momento de la toma de la muestra.
- c) Se revisó su último laboratorio para obtener los valores más recientes y actualizados de CD4+, así como su carga viral.

Se utilizaron dos cajas petri por paciente, una para cada microorganismo en específico y se utilizó un hisopo por paciente.

Plan de análisis de los resultados

El análisis de los resultados se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics versión 22.0 (Statistical Package for the Social Science) realizando comparación de proporciones. También se buscó la Razón de Momios (RM) y como prueba estadística se utilizó la χ^2 de Pearson.

La prueba de razón de momios (RM) se realizó para determinar la posibilidad de que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población.

$$OR = \frac{a/b}{c/d}$$

Tabla 2x2

	Casos	No casos	
Presente	A	B	Total de expuestos (mi)
Ausente	C	D	Total de no expuestos (mo)
	Total de casos (ni)	Total de no casos (no)	

La χ^2 de Pearson es una prueba que mide la discrepancia en una muestra observada, señala las diferencias observadas y la independencia entre dos variables; se realizó una tabla de contingencia.

$$\chi^2 = \sum_i \frac{(\text{observada}_i - \text{teórica}_i)^2}{\text{teórica}_i}$$

Tabla de contingencia

	Presente	Ausente	Total
Presente			
Ausente			
Total			

Se elaboró un concentrado de datos en el programa Excel, como base de datos para realizar el análisis mediante en el programa SPSS versión 22.0 (Anexo 7 y 8).

Para determinar los datos de edad de los sujetos de estudio se realizaron cálculos de estadística descriptiva, tales como el mínimo, máximo, media y desviación estándar.

El primer objetivo específico que planteó identificar la presencia o ausencia de biota oral patógena, se logró estableciendo una Razón de Momios. En cuanto al segundo objetivo específico que buscó determinar asociación entre la TAR y la biota oral patógena, fue conseguido primero estableciendo una tabla donde las distintas terapias estaban agrupadas y por consiguiente la frecuencia que se presentó en cada paciente. Posteriormente se realizaron tablas de contingencia de los grupos de terapia con relación a la presencia de ambos microorganismos; con la prueba estadística de χ^2 .

En el tercer objetivo específico de la asociación entre la biota oral patógena y el porcentaje de CD4 se realizaron cuadros 2X2 para la Razón de Momios con ambos patógenos, por separado, así como prueba estadística de χ^2 en ambos casos. Por último el cuarto objetivo específico, se realizó el mismo análisis que en el caso anterior, solo que se consideró la covariable carga viral.

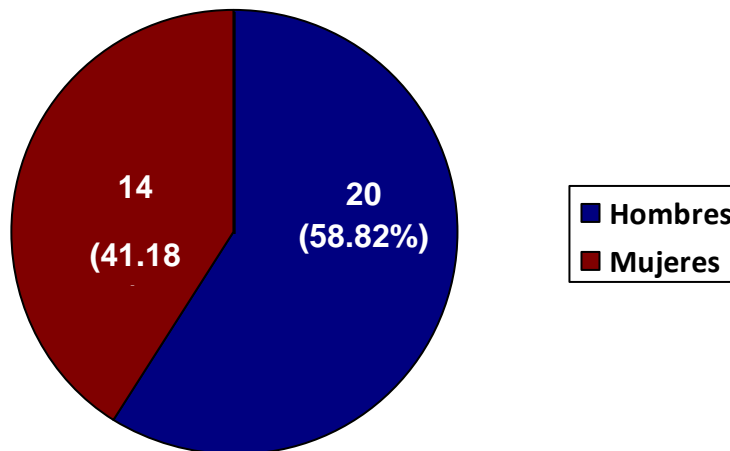
Resultados

El estudio estuvo avalado y aprobado por el Comité de Bioética del Hospital General Tijuana. La muestra incluyó 34 sujetos de los cuales ninguno se excluyó ni se eliminó. La edad de los sujetos estudiados estuvo comprendida entre 5 meses y 18 años, con una media en meses de 121.5 (\pm 62.0) Tabla 1. En cuanto al sexo se identificaron 20 Hombres (58.82%) y 14 Mujeres (41.18%) Figura 1.

Tabla 1. Edad de los sujetos en meses

	N	Mínimo	Máximo	Media	Σ
Edad en meses	34	5	216	121.5	62.0

Figura 1. Número y porcentaje de sujetos según el sexo.



Se identificó *C. albicans* en 17 pacientes (44%) y *E. coli* en 19 pacientes (56%) (Figura 2 y 3). Resulta interesante mencionar que ambos patógenos se presentaron en 8 pacientes (23.5%) (Figura 4).

Figura 2 Presencia y ausencia de Candida Albicans

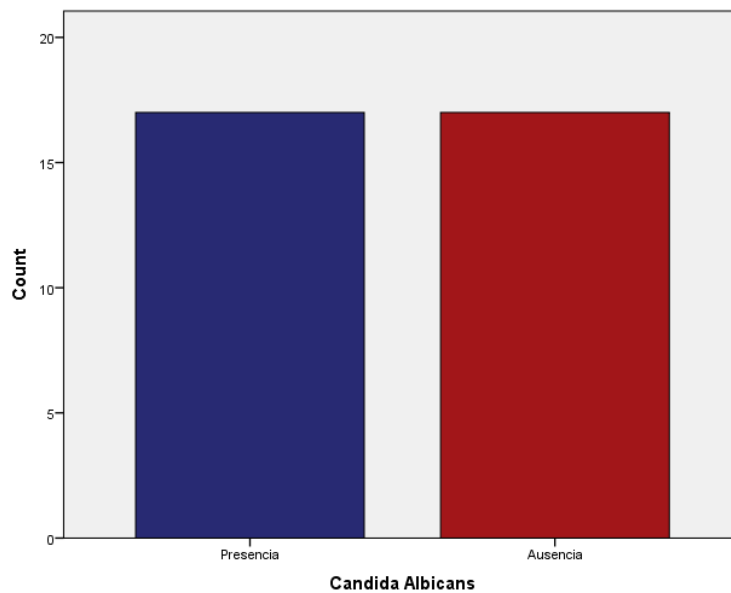


Figura 3 Presencia y ausencia de E. Coli

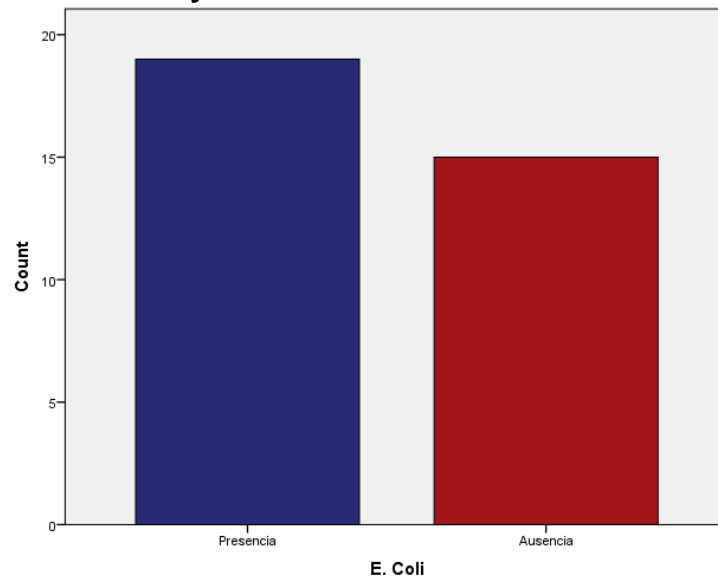
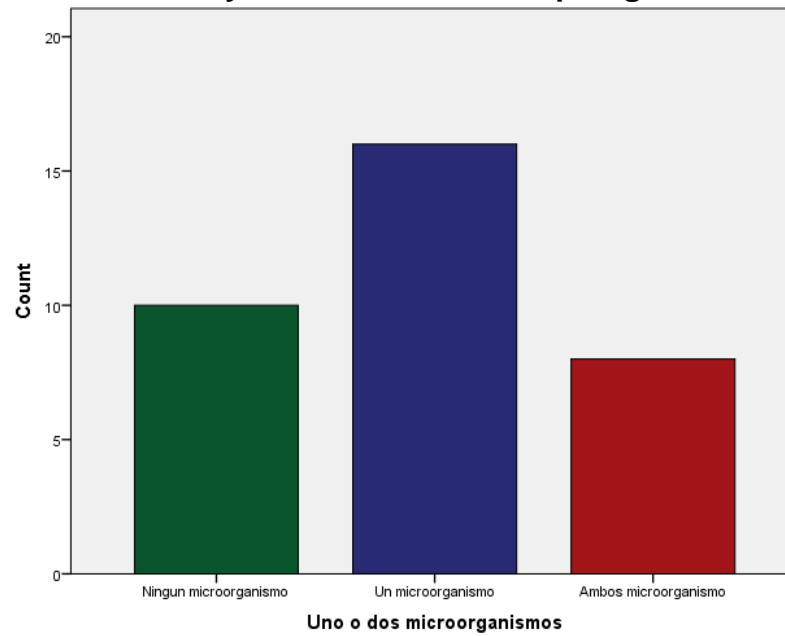


Figura 4 Presencia y ausencia de ambos patógenos.



Los 34 sujetos fueron agrupados por las distintas terapias de antirretrovirales bajo las que se encontraban; el grupo 1 se integró con 19 sujetos (55.9%) que estaban tomando COMBIVIR + KALETRA; el grupo 2 con el medicamento ATRIPLA seis sujetos (17.6%); el grupo 3 con dos sujetos (5.9%) bajo la terapia KALETRA; en el grupo 4 estuvieron tres sujetos (8.8%) que estaban tomando COMBIVIR + KALETRA + ABACAVIR; el grupo número 5 se integró con dos sujetos (5.9%) al igual que el grupo 6, el primero con la terapia COMBIVIR + KALETRA + LAMIVUDINA y el último por COMBIVIR + LAMIVUDINA. (Tabla 2)

Tabla 2 Número de sujetos y porcentaje de acuerdo a la TAR

	Grupo por Terapia de Antirretrovirales	Sujetos (n)	Porcentaje (%)
1	COMBIVIR + KALETRA	19	55.9
2	ATRIPLA	6	17.6
3	KALETRA	2	5.9
4	COMBIVIR + KALETRA + ABACAVIR	3	8.8
5	COMBIVIR + KALETRA + LAMIVUDINA	2	5.9
6	COMBIVIR + LAMIVUDINA	2	5.9

La presencia y porcentaje de microorganismos de acuerdo al TAR se muestra en la tabla 3. Se realizó la prueba de Chi-cuadrado para ambos

microorganismos. En el caso de *C. albicans* con un valor de p de .730 sin significancia estadística con un valor de 2.807 en la prueba de Pearson, para *E. coli* el valor de p fue .693, al igual tampoco se observó significancia estadística con un valor de 3.045 en la prueba de Pearson (Tabla 3A). Lo que indica que no hubo diferencia significativa en el tipo de antirretroviral entre la presencia o ausencia de *C. albicans* y *E. coli*.

Tabla 3 Número y porcentaje de biota oral patógena con respecto a TAR.

Grupo por Terapia de Antirretrovirales (TAR)		Cándida Albicans		Escherichia Coli	
		Presencia n (%)	Ausencia n (%)	Presencia n (%)	Ausencia n (%)
1	COMBIVIR + KALETRA	8 (42.1)	11 (57.9)	8 (42.1)	11 (57.9)
2	ATRIPLA	3 (50)	3 (50)	4 (66.7)	2 (33.3)
3	KALETRA	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)
4	COMBIVIR + KALETRA + ABACAVIR	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)
5	COMBIVIR + KALETRA + LAMIVUDINA	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2 (100)
6	COMBIVIR + LAMIVUDINA	2 (100)	0 (0)	1 (50)	1 (50)

Tabla 3 A Resultado de la prueba χ^2

Prueba de Chi-cuadrado	Chi-cuadrado de Pearson	gl	Valor p (bilateral)
Grupo por TAR * Cándida albicans	2.807	5	.730
Grupo por TAR * Escherichia coli	3.045	5	.693

Los 34 sujetos presentaron en su último laboratorio niveles bajos de CD4; 17 sujetos (50%) tuvieron presencia de *C. albicans* y 15 *E. coli* (44.11%) de *E. coli*. (Tabla 4). Por lo tanto tampoco se observó una asociación entre la variable biota oral y la covariable CD4, es decir todos los sujetos estuvieron en el mismo nivel por lo que no se puede establecer una significancia y una comparación entre los integrantes del grupo.

Tabla 4 Asociación entre la biota oral patógena y el CD4

		Presencia	Ausencia
		n (%)	n (%)
	<i>Cándida albicans</i>	17 (50)	17 (50)
Conteo CD4 Bajo			
	<i>Escherichia coli</i>	15 (44.11)	19 (55.88)

La Carga Viral identificada en la muestra comprendió a 30 sujetos en un nivel bajo (88.2%), dos sujetos en nivel medio (5.9%) y dos sujetos en nivel alto (5.9%). De los sujetos que se encontraron en baja 13 (43.3%) tuvieron presencia de *C. albicans* y 14 (46.7%) de *E. coli*; de los sujetos identificados en medio 2 (100%) tuvieron presencia de *C. albicans* y ninguno de *E. coli*; por último con un valor alto de carga viral hubieron 2 sujetos (100%) con presencia de *C. albicans* y 1 (50%) con presencia de *E. coli*. (Tabla 5) Se realizó una

prueba de Chi-cuadrado, para el caso de *C. albicans* con un valor de p de .104 no se observó significancia estadística por un resultado de 4.533 en la prueba de Pearson; para el microorganismo *E. Coli*, el valor de p fue de .430, sin significancia estadística ya que se obtuvo .686 en la prueba de Pearson. (Tabla 5 A) La asociación tampoco se pudo establecer debido a que solamente un porción muy pequeña de la muestra presentó un valor alto con el que se pudiera realizar una comparación de proporciones y establecer una relación.

Tabla 5 Asociación entre la biota oral patógena y la CV

Carga Viral	Cándida albicans		Escherichia coli	
	Presencia	Ausencia	Presencia	Ausencia
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Bajo	13 (43.3)	17 (56.7)	14 (46.7)	16 (53.3)
Medio	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Alto	2 (100)	0 (0)	1 (50)	1 (50)

Tabla 5 A Resultado de la prueba χ^2

Prueba de Chi-cuadrado	Chi-cuadrado de Pearson	gl	Valor p (bilateral)
Carga Viral * Cándida albicans	4.533	5	.104
Carga Viral * Escherichia coli	1.686	5	.430

Discusión

Esta investigación tuvo como propósito establecer la relación entre la biota oral patógena con las distintas terapias de antirretrovirales en los pacientes pediátricos VIH que acuden a recibir atención al Hospital General de Tijuana, sobre todo su relación con la presencia de dos microorganismos; *C. albicans* y *E. coli*.; A continuación se estarán describiendo los principales hallazgos de esta investigación.

De los resultados obtenidos en esta investigación, se puede deducir que ambos patógenos se presentaron en 8 pacientes, que el microorganismo con mayor presencia fue *E. coli* en 19 pacientes mientras que en el caso de *C. albicans* solo se presento en 17 sujetos.

Por otro lado de los datos obtenidos se puede observar que de la muestra, la mayoría de los pacientes se encuentran bajo la TAR a base de COMBIVIR + KALETRA con 19 personas en esta terapia. Del mismo modo en los resultados se puede ver que el mayor número de presencia y ausencia de microorganismos lo presento este grupo, seguido por el grupo donde los pacientes tomaban COMBIVIR + KALETRA + LAMIVUDINA en relación a la ausencia y en el grupo de ATRIPLA con presencia.

Aunque todos los pacientes presentaron un CD4 bajo, el 50% presentó *C. albicans* y ligeramente por debajo de este porcentaje *E. coli*. Respecto a la Carga Viral, casi el 90% de la población obtuvo un nivel bajo, el resto se ubicó en valores medio y alto, el último grupo mencionado mostro una ligera asociación de presencia de *C. albicans* en los pacientes con mayor cantidad de virus en la sangre.

A continuación se estarán discutiendo aquellos aspectos convergentes y divergentes encontrados en la revisión de la literatura. La población estudio en este trabajo coincide con la de Dyke RV y cols. en el 2011 donde observó que la mayoría de los pacientes menores de edad son infectados del virus por medio de su madre. También los sujetos del estudio coinciden en su tratamiento con las recomendaciones que da las guías para el manejo de los pacientes VIH a nivel internacional, con última actualización en el 2015.

Del análisis de los resultados de este estudio se puede afirmar que al igual que la mayoría de los estudios revisados los pacientes presentan distintos tipos de microorganismos en la cavidad oral, y que estos pueden generar distintos padecimientos, principalmente en los niños con compromiso inmunológico se puede mencionar: la candidiasis oral, así lo hacen Benito-Urdaneta y cols. (2008); Miziara y cols. en el 2006 y Ponnam SR y cols. en el 2012 donde, en sus estudios respectivamente encontraron como la lesión más

común la anteriormente mencionada, el primero de los autores con una muestra muy similar a la de esta investigación.

Por otro lado Sales-Peres y cols. en el 2012 y Orenuga y cols. en el 2011 mencionan en sus estudios que los pacientes que se encuentran bajo tratamiento van a presentar y desarrollar trastornos a nivel oral y sistémico mientras se encuentren en tratamiento asociados a este, lo que resulta similar a lo que encontrado en esta investigación ya que todos los sujetos se encontraban bajo tratamiento activo y presentaron como se señaló en los resultados presencia de patógenos causantes principales de lesiones comúnmente asociadas al VIH. Diferente a lo que encontraron los autores anteriormente mencionados Pongsirwet y cols. en el 2003 donde ellos observaron que la lesión más común que se va a presentar en los menores de edad con VIH era leucoplasia vellosa y que mientras el paciente se encuentre en tratamiento va a existir una disminución de lesiones orales asociadas al tratamiento y al padecimiento.

En cuanto al otro microorganismo de interés en la presente investigación, Medina y cols. en el 2010 concluyeron que los pacientes pueden presentar diarreas persistentes y el patógeno asociado a estas es E. coli.

Si bien los menores que se estudiaron en este trabajo no presentaban lesiones establecidas, solo presencia de los microorganismos, Tappuni y

Fleming en el 2001 observaron que los pacientes que toman un coctel de antirretrovirales van a presentar menos lesiones a nivel oral, similar a la muestra estudiada.

Es necesario que señalar que los resultados obtenidos en esta investigación no se pueden generalizar a todos los pacientes que cumplan con el perfil ya que la muestra no fue suficientemente representativo.

Limitaciones del estudio

Dentro de las principales limitaciones que se pudieron encontrar en esta investigación fueron; el tamaño de la muestra ya que en ocasiones los adultos responsables y encargados del tratamiento de los niños no acuden con la frecuencia y constancia que se requiere, no solo para lograr el presente estudio, si no también para mejorar la evolución del padecimiento. Por otro lado no se contó en todo momento con el apoyo de los médicos tratantes de los menores, lo que dificultó la toma de la muestra en tiempo y forma que estaba planeado.

Conclusiones

A lo largo de la presente investigación se pudo observar que estos pacientes presentan microorganismos patógenos en su cavidad oral, mismos

que pueden producir lesiones a nivel oral y sistémico de los pacientes que sufren de compromiso inmunológico. A pesar de eso no se pudo demostrar la hipótesis formulada para este estudio ya que no se observó una relación entre las distintas terapias de antirretrovirales con la presencia de los microorganismos de interés en este estudio.

De acuerdo a los objetivos específicos; respecto al primer objetivo hubo presencia de microorganismos en 17 pacientes para *C. albicans* y 19 para *E. coli*, contestando el segundo objetivo solo se observó relación de la biota oral patógena con la TAR COMBIVIR, mientras que para el tercer objetivo no existió relación entre la biota oral patógena y el porcentaje de CD4 ya que todos los pacientes tuvieron un valor bajo y para el cuarto y último objetivo tampoco se estableció una relación ya que solo tres sujetos presentaron carga viral alta.

De los resultados obtenidos se propone seguir haciendo investigación para mejorar a este sector de la población, al que no siempre se le brinda todo el apoyo que requiere por distintas razones; de la misma manera hay que tratar de que el paciente tenga la información de que presenta estos microorganismos para brindarle los tratamientos que mejoren su estado de salud en general y oral.

Recomendaciones

Principalmente se sugiere ampliar el tamaño de la muestra, tratando de beneficiar a mas pacientes que sufren de este padecimiento, incluir datos como edad y sexo de los sujetos esperando obtener resultados e información que ayude a esta población. También se sugiere establecer acuerdos con los hospitales y centros encargados de estos tratar a estos pacientes con la finalidad de brindarles atención bucodental y mejorar otros aspectos de su vida.

Referencias

1. Acurero-Osorioa E, A AM-I, Ibáñez C, Bracho-Moraa A, Parraa J, Urdanetaa Y. Entamoeba gingivalis y Trichomonas tenax en cavidad bucal de pacientes de la Clínica Integral del Adulto de la Facultad de Odontología, Maracaibo, Venezuela. *RSVM*. 2009;29:122-7.
2. Robertson D, Hahn B, Sharp P. Recombination in AIDS viruses. *Journal of molecular evolution*. 1995;40(3):249-59.
3. Pavía-Ruz N, Santos-Preciado J. At 24 years of the first pediatric case with infection by HIV/AIDS in Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009;66:3-4.
4. Secretaria-de-Salud. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA. In: VIH/SIDA. SdVEd, editor. México2015.
5. Dyke RV, Patel K, Siberry G, Burchett S, Spector S, Chernoff M, et al. Antiretroviral treatment of US children with perinatally acquired HIV infection: temporal changes in therapy between 1991 and 2009 and predictors of immunologic and virologic outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57(2):165-73.
6. Khongkuntian P, Grote M, Isaratanan W, Piyaworawong S, Reichart P. Oral manifestations in 45 HIV-positive children from Northern Thailand. *Journal of oral pathology & medicine*. 2001;30(9):549-52.
7. Parveen Z, Acheampong E, Pomerantz R, Jacobson J, Wigdahl B, Mukhtar M. Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy on HIV-1-Associated Oral Complications. *Current HIV Research*. 2007;5(3):281-92.
8. Cohort AT, are Antonella C, d'Arminio Monforte M, Sabin CA, Phillips A, Sterne J, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165:416-23.
9. Public Health Service. Approval of AZT. Department of Health and Human Services. 1987.
10. Bernstein L, Brooke K, Collado D, Cooper E, Crain M, Birmingham A, et al. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2001.
11. Sales-Peres S, Mapengo M, De-Moura-Grec P, Marsicano J, Sales-Peres A, Sales-Peres A. Oral manifestations in HIV + children in Mozambique. *Ciênc saúde coletiva* 2012;17(1):55-60.
12. Pongsirwet S, Iaroon A, Kanjanavanit S, Pattanaporn K, Krissanaparakonikit S. Oral lesions and dental caries status in perinatally HIV-infected children in Northern Thailand. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2003:180-5.
13. Ramos-Gomez FJ, Flaitz C, Catapano P, Murray P, Milnes AR, Dorenbaum A. Classification, diagnostic criteria, and treatment recommendations for orofacial manifestations in HIV-infected pediatric patients.

Collaborative Workgroup on Oral Manifestations of Pediatric HIV Infection. *The Journal of clinical pediatric dentistry*. 1998;23(2):85-96.

14. Orenuga O, Sowole C, Agbelusi G, Obileye M. *Oral Manifestations of Paediatric HIV Infection: INTECH Open Access Publisher; 2011.*

15. Medina AM, Rivera FP, Romero LM, Kolevic LA, Castillo ME, Verne E, et al. Diarrheagenic *Escherichia coli* in human immunodeficiency virus (HIV) pediatric patients in Lima, Peru. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;83(1):158-63.

16. Hamza O, Matee M, Simon E, Kikwilu E, Moshi M, Mugusi F, et al. Oral manifestations of HIV infection in children and adults receiving highly active anti-retroviral therapy [HAART] in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Oral Health*. 2006;6(12):1-9.

17. Miziara I, AraújoFilho B, Weber R. Oral lesions in Brazilian HIV-infected children undergoing HAART. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005;70(6):1089–96.

18. Benito-Urdaneta M, Rojas-Morales T, García R, Villalobos H, Rivera N, Bernardoni-de-Socorro C, et al. Salivary microbiota of HIV-positive children and its correlation with HIV status, oral diseases, and total secretory IgA. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2008;18:205-16.

19. Silva-Boghossian C, Castro G, Teles RP, De-Souza I, Colombo A. Salivary microbiota of HIV-positive children and its correlation with HIV status, oral diseases, and total secretory IgA. *International Journal of Pediatric Dentistry*. 2000:205-16.

20. Hegde M, Kumar A, Bhat G, Sreedharan S. Oral Microflora: A Comparative Study in HIV and Normal Patients. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2014;66(1):126-32.

21. Malagón MJ, Ricardo JH, Rossi WP, Caballero AD, Río EPd. Oral manifestations in HIV/AIDS patients associated with antiretroviral treatment and immune status in two foundations of Cartagena city. *Av Odontoestomatol* 2012;28(4).

22. Riberaa E, Tuset M, Martínb M, Cacho Ed. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):362-91.

23. Rodríguez CM, Bárcenas HB. VIH/SIDA y salud pública. Manual para personal de salud. In: Salud Sd, Publica INdS, VIH/SIDA CNplpyecd, editors. 2006.

24. Censida. Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH. In: VIH/SIDA CNPLPYECD, editor. México 2012.

25. IMSS. Tratamiento Antirretroviral del Paciente Pediátrico con Infección por el VIH. In: IMSS, editor. CENETEC. México 2011. p. 3.

26. Comegna M, Alonso JB, Bravo J, Blanco N, Rodríguez R, Gómez Y. Guía para el uso de medicamentos antirretrovirales. In: ACCSI, editor. Venezuela2011.

27. Jané-Salas E, Chimenos-Küstner E, López-López J, Roselló-Llabrés X, Ocaña-Rivera I. Efecto de los tratamientos antirretrovirales en las

- manifestaciones orales de los pacientes VIH+. . Av Odontoestomatol 2006. 2006;22(6):315-26.
28. Tappuni A, Fleming G. The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients: a UK study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92(6):623-8.
 29. Riberaa E, Tuset M, Martínb M, Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(5):362-91.
 30. Corraliza ES, Martín AF. Side effects of antiretroviral therapy. Fisiopathology, clinical manifestations and treatment. *An Med Interna (Madrid)* 2006;23(7).
 31. Ponnamm S, Srivastava G, Theruru K. Oral manifestations of human immunodeficiency virus in children: An institutional study at highly active antiretroviral therapy centre in India. . *J Oral Maxillofac Pathol* 2012;16(2):195-202.
 32. Rueda-Gordillo F, Hernández-Solís S. Prevalencia de *Candida albicans* aislada de la cavidad oral de pacientes con cáncer *Rev Odontol La.* 2008;0(2):38-41.
 33. Rueda-Gordillo F, Hernández-Solís S, Ordoñez-Sánchez W, Villamil-Urzaiz J, Godoy-Montañez C. Portadores de *Candida* oral en pacientes atendidos en una clínica dental de Tabasco, México. . *Rev Odontol La noam* 2011;3(2):45-8.
 34. Gaitán-Cepeda L, Sánchez-Vargas L, Pavia-Ruz N, Muñoz-Hernández R, Villegas-Ham J, Caballos-Salobreña A. *Candida* bucal en niños mexicanos con VIH/sida, desnutrición o marginación social. . *Panam Salud Publica.* 2012;31(1):48-53.
 35. García-Cuesta C, Sarrion-Pérez M, Bagán J. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(5):576-82.
 36. Lasso M. Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA. *Revista chilena de infectología.* 2011;28(5):440-60.
 37. Boriollo M, EAR ER, WLdC WB, DMP DS, RB RG, Höfling J. Multilocus enzyme electrophoresis typing of *Candida albicans* populations isolated from healthy children according to socioeconomic background. . *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2005;8(1):51-66.
 38. Nokta M. Oral manifestations associated with HIV infection. *Current HIV/AIDS Reports.* 2008;5(1):5-12.
 39. Lazard I, Avilán B. Candidiasis Eritematosa de la cavidad bical. Reporte de un caso y Revisión de la literatura. . *Acta Odontológica Venezolana.* 2003;41(3).
 40. Rodríguez-Angeles G. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. *salud pública de méxico.* 2002;44(5):464-75.
 41. OMS. *E. coli* enterohemorrágica (EHEC). 2011.
 42. Sagaró E. Diarrea persistente. *Colomb Med.* 2007;38(1 Suppl 1):66-70.

43. Rodríguez LEC, Monroy SP, Martínez MdICG, Peraza RT. Aislamientos bacterianos más frecuentes de muestras biológicas de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Rev Cubana Med Trop. 2003;55(2):112-4.
44. Barrientos Galarza PD, Torrico MC, Suárez Barrientos E. Detección de cryptosporidium spp y giardia lamblia en niños inmunodeprimidos del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarreal de Cochabamba en Agosto del 2007. Gaceta Médica Boliviana. 2008;31(1):45-9.
45. www.mbm.com.mx/copan/index.php
46. Madigan MT, Martinko JM, Dunlap PV, Clark DP. Brock biología de los microorganismos. Pearson. 2012

Protocolo para el Hospital General de Tijuana

Relación del tratamiento con antirretrovirales en la biota oral en pacientes pediátricos VIH+/SIDA, en el Hospital General de Tijuana

Índice

1 Introducción.....	4
2 Planteamiento del problema.....	6
3 Justificación.....	7
4 Pregunta de Investigación.....	8
5 Objetivo General.....	8
5.1 Objetivos específicos.....	8
6 Antecedentes y Significancia.....	9
7 Materiales y Métodos.....	14
7.1 Diseño.....	14
7.2 Descripción de la población.....	14
7.3 Procedimiento.....	16
7.4 Toma y recolección de muestras.....	18
7.5 Transporte y análisis de muestras.....	18
7.6 Análisis de Resultados.....	19
8 Definición conceptual y operacional de las variables.....	20
9 Instrumentos de medición.....	21
10 Referencias.....	23
11 Carta de solicitud de revisión de proyecto de investigación al comité de ética del Hospital General de Tijuana.....	25
12 Anexos.....	26

Equipo de investigación

Investigador principal

Nombre: Perla Elena Núñez Serafín

Grado: Cirujano dentista con especialidad en Odontología Pediátrica.

Puesto: Estudiante de maestría en ciencias de la salud. Docente de asignatura de la Universidad Autónoma de Baja California, Facultad Odontología Campus Tijuana, UABC.

Director de Tesis

Nombre: Haydee Gómez Llanos Juárez

Grado: Cirujano dentista con especialidad en Odontología Pediátrica. Maestría y Doctorado en Ciencias de la salud.

Puesto: Subdirectora de la Facultad de Odontología Tijuana UABC.

Sinodales

Nombre: Dra. Ana Gabriela Carrillo Varguez

Grado: Cirujano dentista con especialidad en Endodoncia. Maestría y Doctorado en Ciencias de la salud.

Nombre: Dra. Irma Alicia Verdugo Valenzuela

Grado: Cirujano dentista con especialidad en Odontología Pediátrica. Maestría y Doctorado en Ciencias de la salud.

Relación del tratamiento con antirretrovirales en la biota oral en pacientes pediátricos VIH+/SIDA, en el Hospital General de Tijuana

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afecta a gran cantidad de la población pediátrica; y aunque en la actualidad existe una disponibilidad de terapias dirigidas a los pacientes infantiles inmunocomprometidos, aun los profesionales de la salud se encuentran con numerosos retos; no solo por lo que implica la terapia con antirretrovirales (TAR), sino también por los efectos orales y sistémicos que esta provoca en los pacientes. El primer caso en pacientes pediátricos, se diagnóstica en 1985 en la ciudad de México asociado a una transfusión sanguínea. (1) Hasta noviembre del 2010, en México se registraban 144,127 casos, 3,353 eran menores de 15 años. (2) El principal modo de transmisión de VIH en niños es de manera vertical, es decir por medio de la madre al feto. (3) El diagnóstico en los niños es muy complicado, por la presencia de los anticuerpo de la madre. Esta es una de las principales diferencias de la infección de VIH entre el niño y en el adulto; entre otras diferencias se encuentran los métodos de diagnóstico, factores de riesgo y manifestaciones orales.(4) Los pacientes que tienen un diagnóstico definitivo de VIH sufren de infecciones oportunistas, que son consideradas como un marcador pronóstico de la gravedad de la infección, al igual que un indicador de la inmunodeficiencia, acompañado del recuento de CD4+ es decir la cantidad de VIH que se encuentra circulando por el organismo del paciente, considerado este último como uno de los más importantes. (5, 6) Durante mucho tiempo, se intentó encontrar algún tipo de tratamiento que pudiera ayudar a todo paciente inmunocomprometido; fue en 1987 que fue aprobado el primer medicamento a base de antirretrovirales para todos los pacientes inmunocomprometidos. (7) Para febrero del 2001 se contaba con 11 tipos de antirretrovirales autorizados para usar en pacientes pediátricos. (8)

Planteamiento del problema

Tomando como base el número de población infantil que se encuentra afectada con evidencias y síntomas de inmunosupresión por el virus del VIH en la ciudad de Tijuana, y que requiere de un tratamiento a base de antirretrovirales, es forzoso considerar los efectos que estos medicamentos provocan en la biota oral de los pacientes.

Las lesiones orales que se manifiestan en la cavidad bucal como resultado del aumento o disminución de la carga viral, del porcentaje CD4+, y de la infección por si sola nos hace necesario identificar, cual es la relación entre los problemas antes mencionados y los efectos de la terapia con la que es tratada esta enfermedad, sobre todo su correlación con la presencia de *E. Coli* y de *Candida Albicans*, ya que estos microorganismos facilitan la presencia y desarrollo de las lesiones más comunes a nivel orofacial.

Es importante recordar que la población infantil afectada, al tener un sistema inmunológico en desarrollo e inmaduro, obliga a ser un sector que por su corta edad se encuentre ampliamente protegido y así poder brindarles una mejor calidad de vida.

Justificación

Entre los indicadores más importantes del VIH se encuentran las manifestaciones bucales, su presencia y gravedad generan un impacto en el desarrollo y vida de los pacientes infantiles.

El tratamiento con antirretrovirales ha cambiado el desarrollo de la infección VIH, alargando considerablemente la vida de las personas afectadas, sin embargo, el pasar o estar bajo sus efectos, genera xerostomía, lo que genera un aumento de presencia de lesiones cariosas y de enfermedades periodontales.

Se propuso la realización de este estudio, para determinar la relación que tienen los antiretrovirales, en la biota oral de los pacientes infantiles que se encuentran bajo TAR en el Hospital General de Tijuana, y poder observar si la carga viral y el conteo de CD4+ modifican el efecto en la flora oral del paciente.

Este estudio es de ayuda para toda la comunidad de odontopediátras y pediátras, ya que permite a los profesionales de la salud, estar preparados posterior a la terapia que recibió el paciente en cuanto a que tipos de microorganismos pudieran afectar en mayor medida al paciente y así por poder brindarle mayores comodidades de recuperación al paciente, sobre todo en los pacientes más pequeños.

Por consiguiente también ayudará a que el manejo de las lesiones propias de la enfermedad y del tratamiento sea con antelación evitándole al paciente una recuperación más lenta y mayores dificultades, en funciones tales como la masticación, la deglución e inclusive el habla.

Pregunta de Investigación

¿Existe diferencia en la microbiota oral en pacientes pediátricos VIH+/con tratamiento de antirretrovirales en el Hospital General de Tijuana?

Hipótesis

El tratamiento con antirretrovirales tiene efecto en la biota oral de los pacientes pediátricos VIH+.

Objetivo

Determinar la relación de la biota oral en pacientes pediátricos VIH+/SIDA con el tratamiento con antirretrovirales en el Hospital General de Tijuana.

Objetivos Específicos

5. Determina la presencia o ausencia de microbiota oral (*Escherichia coli* y *Cándida Albicans*) en pacientes pediátricos bajo tratamiento con antirretrovirales de la Clínica de VIH+/SIDA, del Servicio de Pediatría del Hospital General de Tijuana.
6. Determinar la relación entre el TAR y los microorganismos orales considerando dos grupos (el grupo A será el que se encuentre bajo la terapia con antirretrovirales COMBIVIR y el grupo B bajo cualquier otra terapia), con los valores de Carga Viral y porcentaje de células CD4 en pacientes pediátricos VIH+/SIDA del Servicio de Pediatría del Hospital General de Tijuana.

Antecedentes y Significancia

La TAR proporciona un beneficio clínico a los niños infectados por VIH con síntomas inmunológicos o clínicos de la infección. Entre los antirretrovirales más usados se encuentran dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogo a nucleósido (ITRAN), conocidos con los nombres de: Zidovudina (AZT) y la Lamivudina (3TC), los cuales han demostrado mejoras sustanciales en el desarrollo, crecimiento del paciente, en la situación inmunológica y virológica. Se ha comprobado que la combinación de dos antirretrovirales puede dar mejores resultados; mejorando la TAR, aumentando la supervivencia de los niños infectados por VIH y reduciendo las infecciones oportunistas, y nuevos casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y otras complicaciones asociadas. (8)

La ausencia de salud en una cavidad oral puede exacerbar los problemas de salud general en los pacientes que ya se encuentran comprometidos. Los niños que padecen VIH pueden ser más susceptibles a la infección por muchos microorganismos que han proliferado en condiciones de inmunosupresión, causando lesiones fúngicas, virales y bacterianas. (9) Cuando un paciente se encuentra bajo TAR se disminuye la gravedad de las infecciones asociadas al VIH y también, se presentan algunas lesiones orales y trastornos a las glándulas salivales, que permanecen sin cambios en los niños mientras se encuentran bajo la terapia. Al encontrar VIH en la saliva se sugiere que la cavidad oral es un sitio de patogénesis del VIH. (5, 9)

El desarrollo de la infección por VIH en niños tiene características diferentes a las que se pueden observar en el adulto, debido principalmente a la manera en que se adquirió el virus, combinado con la inmadurez del sistema inmunológico.(10) También se pueden observar diferencias en los criterios de diagnóstico de las lesiones orales que tienen relación con VIH; estos criterios deberán de incluir los signos síntomas de los pacientes así como pruebas

específicas de laboratorio. Las manifestaciones ora faciales se dividen en tres grupos:(11)

- 1) Los comúnmente asociados con la infección pediátrica por VIH
- 2) Los menos comúnmente asociados con la infección pediátrica por VIH
- 3) Los fuertemente asociados con la infección de VIH, pero rara en niños

Las características clínicas del VIH en los niños, incluye la aparición de diversas lesiones orales, algunas se consideran marcadores de diagnóstico de SIDA. Entre la más común se observó: la candidiasis, el eritema gingival lineal, el herpes, la hipertrofia de la parótida, las verrugas orales, estomatitis aftosa recurrente y problemas periodontales; mientras que entre las menos comunes: leucoplasia vellosa y sarcoma de Kaposi. Los pacientes que reciben TAR, presentan dichas lesiones, con asociación como efecto secundario del tratamiento, provocando también una disminución del flujo salival, y por consiguiente un aumento negativo en el incremento de lesiones cariosas, dificultad para masticar, deglutir y en la calidad de vida general del paciente. (4, 10-12) Pongsiriwet y Cols, en el 2003, encontraron a la leucoplasia vellosa como una de las lesiones más comunes, en pacientes que se encontraban en TAR y tratamiento antimicótico. Por lo que el tratamiento y la prevención para lesiones orales y caries dental son forzosamente necesarios para los niños con infección por VIH; A su vez, recomiendan que se debe aumentar la disponibilidad de tratamientos antirretrovirales para estos niños y así reducir la prevalencia de lesiones orales relacionadas a VIH.(10)

Con menor frecuencia los pacientes infantiles infectados por VIH pueden presentar con cierta frecuencia diarreas asociadas a la presencia de *Escherichia coli*. En un estudio en Lima, Perú en el 2010 se realizó un estudio donde se encontró que la E. coli diarreica era el patógeno más común aislado en la diarrea de los pacientes. Los niños infectados por VIH, tuvieron peores diarreas relacionadas con su grado de inmunosupresión, mayor carga viral y en

tratamiento antirretroviral de gran actividad a diferencia de los niños infectados pero sin diarrea.(13)

En el 2006, en Salaam Tanzania, Hamza y Cols, realizaron un estudio comparativo de los tipos de lesiones orales relacionadas al VIH entre niños y adultos, logrando así establecer como parámetros los que se encontraban bajo terapia con antiretrovirales de gran actividad y los que no. Relacionaron la aparición de lesiones orales con el régimen de la droga anti VIH, etapa clínica de la enfermedad de VIH y el recuento de células CD4+. Concluyendo que no hubo una diferencia entre los niños que están o no bajo terapia con antiretrovirales. (14)

El evaluar el uso de la terapia con antiretrovirales de gran actividad ha traído cambios en el patrón de prevalencia de lesiones orales relacionadas con VIH en la población de niños infectados. Miziara, y cols en el 2006 publicaron un estudio de cohorte evaluando retrospectivamente 471 expedientes clínicos de niños de 0 a 12 años y con más de 11 meses con diagnóstico de VIH en los cuales 223 niños utilizaban inhibidores de proteasa, 236 sin inhibidores de proteasa por un periodo mayor a cinco meses. En el que 144 niños presentaban algún tipo de lesión oral, 121 sinusitis crónica y amigdalitis, 103 no presentaban manifestaciones, concluyendo que la candidiasis oral es la enfermedad más prevalente, presentándose en 53 niños (11.5%) seguida por la inflamación de glándulas parótidas y queilitis angular, (7.6%) en 35, y 19 (4.1%) respectivamente. Encontrándose tendencia de observación de candidiasis oral en el grupo tratado sin inhibidores de proteasa y se demostró que el uso del tratamiento redujo la presencia global de lesiones orales especialmente leucoplasia vellosa.(15)

Benito-Urdaneta y cols, en el 2005 realizaron un estudio en el cual relacionaron las manifestaciones bucales asociadas al VIH-SIDA y las categorías clínicas

inmunológica de los pacientes. Utilizando una población a base de 32 pacientes, de edades entre los 6 meses y los 18 años, a los cuales se les realizó una historia clínica y se registró el modo de transmisión y las manifestaciones bucales observadas en el examen clínico, se tomaron en cuenta los siguientes parámetros: lesiones bucales y peribucales diagnosticadas usando la clasificación y criterios diagnósticos. Como resultados se obtuvo que la mayor vía de transmisión es la vertical 87.5%, la mayor población con VIH fue en lactantes y preescolares 71.88%, todos los niños tenían un tiempo de al menos 6 meses bajo tratamiento con Zidovudina, Lamivudina y Nelfinavir. 68.75% de los niños y adolescentes presentaban lesiones orales asociadas al VIH-SIDA, siendo la candidiasis oral la más frecuente 47.61%, seguida por úlceras aftosas recurrentes 14.28%, agrandamiento parotídeo 4.76% y herpes labial 4.76%. Se encontró una gran relación con inmunosupresión leve y candidiasis oral. (16)

Silva-Boghossian C. y cols. trabajaron sobre la prevalencia y los niveles de microorganismos salivales en niños VIH positivos, y su correlación con el estatus de VIH, lesiones orales y niveles salivales de IgA. En 44 niños positivos y 36 de control fueron examinados clínicamente, se les colectó su saliva y se les procesó para análisis microbiológico de 38 tipos bacterianos mediante el método Checkerboard y la IgA salival fue cuantificada mediante ELISA.(17)

Encontraron que la mayoría de las especies bacterianas probadas fueron más prevalentes en el grupo control que en el grupo con VIH. La media de la concentración de IgA salival fue similar en ambos grupos. Altos niveles de *Vielonella párvula* fueron encontrados en niños con queilitis y herpes. *Tannerella forsythis*, *Eikenella Corrodens* y *Propionibacterium acnés* fue prevalente en niños con gingivitis; mientras que *Fusobacterium periodonticum*, *Streptococcus gordonii* y *Streptococcus oralis* fue significativamente más frecuente en niños sin lesiones orales. Correlaciones significativamente

negativas entre los niveles salivales de IgA y *Eubacterium nodatum* y streptococos orales fueron observados. Por lo que concluyeron que los niños VIH-seropositivos presentaron una prevalencia menor a ciertas especies de bacterias en saliva; los niños VIH positivos son capaces de montar una respuesta mucosa inmune; los niños VIH seropositivos bajo terapia antirretroviral presentaron una baja prevalencia de lesiones orales. (17)

Aunque no existen mucha bibliografía que hable de los cambios que sufre la biota de los pacientes con VIH, en India en el 2014, realizaron un estudio para comparar la microbiota oral entre paciente sanos y los infectados por VIH. En el grupo de VIH el microorganismo más común fue el, estreptococo viridans en el 42%; esto fue seguido por la Micrococcos spp. en 22% de los casos. *S. pneumoniae* se aisló en 6% de los casos. El recuento de colonias de estreptococos viridans fue de 62,5%. *Micrococcus* spp. se aisló a partir de 11 sujetos en el grupo VIH, mientras que no se aisló de los controles. 50% de los sujetos en el grupo VIH mostraron un fuerte crecimiento de *Klebsiella* spp. En los pacientes con un conteo celular menor a 50 células CD4 + T encontraron una fuerte colonización en la cavidad oral de *Micrococcus* spp., *Acinetobacter* y *Klebsiella* spp. En los pacientes con un conteo celular mayor, encontraron un crecimiento de estreptococos viridans. Y los pacientes con un recuento > 300 células/ml la microbiota oral se volvió similar a la del grupo control. Muchas de las infecciones oportunistas en VIH son causadas por bacterias comensales que son inofensivas para el paciente libre de VIH.(18)

Materiales y Métodos

El estudio se realizará en pacientes pediátricos infectados con VIH, que se encuentran bajo TAR en el Hospital General de Tijuana (HGT), Baja California, durante el 2015-2.

Diseño de estudio

- Analítico
- Observacional
- Transversal

Para el cálculo de tamaño de la muestra se utilizó el 100% de prevalencia entre los casos y 60% entre los controles. Se utilizó un cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para detectar un odd ratio significativamente diferente de 1, con un nivel de seguridad del 95%, se adiciono un 10% para asegurar el tamaño de la muestra en caso de que surjan perdidas. Nuestro cálculo final es de 14 participantes para cada grupo, es decir un total de 28 participantes en el estudio, con lo que se espera estar incluyendo a todos los pacientes de entre 2 y 12 años de edad que estén en terapia de antirretrovirales en el HGT, se agregaran 10 pacientes por cada covariable, dando el resultado final de 70 participantes en el estudio.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL EN ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES		
<i>Cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para detectar un odds ratio significativamente diferente de 1</i>		
Frecuencia de exposición entre los casos	▼	1.00
Frecuencia de exposición entre los controles	▼	0.60
Odds ratio a detectar	▼	2.00
Nivel de seguridad	▼	0.95
Potencia	▼	0.80
Número de controles por caso		1
<hr/>		
p1	▼	1.00
p2	▼	0.60
OR	▼	2.00
<hr/>		
TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO		
Casos	14	Sonia Pértega Díaz
Controles	14	Salvador Pita Fernández
		Unidad de Epidemiología y Bioestadística
		Complejo Hospitalario "Juan Canalejo"

Descripción de la población

Población blanco

Niños y adolescentes inmunodeprimidos por VIH.

Población de estudio

Niños y adolescentes VIH+/SIDA con un resultado de laboratorio previo de confirmación de la infección por VIH, usuarios del Hospital General de Tijuana durante el periodo 2015-2.

Muestra

La muestra será de 70 pacientes pediátricos inmunosuprimidos divididos en dos grupos:

- Grupo-A 35 VIH+/SIDA bajo terapia de antirretrovirales COMBIVIR
- Grupo-B 35 VIH+/SIDA bajo cualquier terapia de antirretrovirales menos COMBIVIR.

Los pacientes serán de ambos sexos, bajo un tratamiento activo en el HGT durante el periodo 2015-2 y que cumplan con los criterios de inclusión.

Muestreo

Se realizará un estudio, no probabilístico, por conveniencia, basado en fuentes de información, como expedientes médicos, exámenes de laboratorio, toma de muestras, etc.

Criterios de inclusión

- Niños y adolescentes diagnosticados de VIH/SIDA, confirmados en el servicio de pediatría del Hospital General de Tijuana (HGT).
- Niños y adolescentes que se encuentren bajo tratamiento de antirretrovirales en el HGT.
- Con consentimiento informado, autorizado con firma por los padres de familia o tutores.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin patologías agregadas.
- Paciente que no acepte participar en el estudio.
- Niños y adolescentes que estén tomando antibióticos.

Criterios de eliminación

- Todos aquellos pacientes que se den de baja del tratamiento en el HGT.
- Pacientes a los que no se les pueda llenar completamente el formato elaborado para realización del estudio.
- Pacientes a los que no se les pueda realizar un análisis de la muestra tomada.

Procedimiento

Se realizará un análisis de los expedientes médicos, y exámenes de laboratorio con el fin de seleccionar e identificar a la población de estudio. El proceso estará supervisado por el personal médico de la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Pediatría del Hospital General de Tijuana. Toda la información recolectada será utilizada bajo estricta supervisión de ambas partes para resguardar la confidencialidad y seguridad de los individuos, estipulada por el código de ética con la aprobación del comité de ética del hospital.

La toma de muestra será realizada en el Hospital General de Tijuana, durante el periodo 2015-2, los días martes a jueves, en consulta externa, con el Doctor responsable del control y seguimiento de los pacientes VIH+, en el horario de 8 a 12 pm. Se estima el ingreso diario de 8 pacientes por día, por lo que se considera factible lograr el número de muestra, sin embargo se tomaran en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de los participantes.

Una vez seleccionado el individuo sin importar al grupo que pertenezca, se le pedirá al padre de familia y al paciente estar de acuerdo de formar parte de la

investigación, se le proporcionará el consentimiento informado y se estará presente para cualquier duda o aclaración que alguno de los dos necesiten. En caso de que ambos estén de acuerdo, ambos firmarán, así como un testigo imparcial. En caso de que no quieran participar se les agradecerá por su tiempo.

A los pacientes que acepten, después de firmar el consentimiento informado, se les entregará un cepillo y pasta dental, así como una técnica de cepillado, también se procederá a llenar el formato de recolección de datos.

El día que se tome la muestra de cada individuo se le explicará detalladamente al tutor y al niño lo que se realizará, a continuación ejemplificamos el procedimiento:

Selección de la Población Objetivo

Tras haber seleccionado a la población, se le asignará un número conforme el orden en que fueron elegidos, con la finalidad de mantener de manera confidencial la identidad de los sujetos participantes. El número que se les asigne será acompañado por una letra, en caso de ser hombre por una "H" y en caso de ser mujer por una "M". Cada número será relacionado con los datos ya obtenidos. Toda la información será resguardada por el investigador principal, para seguir manteniendo el anonimato de los participantes. Posteriormente se aplicará el consentimiento informado.

Aplicación de Consentimiento Informado y Cuestionario

El proceso se desarrollará en un lugar bien alumbrado de la Clínica de VIH/SIDA del Servicio de Pediatría del Hospital General de Tijuana. Solamente una persona estará en contacto directo con el paciente; aplicará el consentimiento informado (**Anexo 1**) el cuestionario (**Anexo 2**). El consentimiento informado se encargará de hacer saber a los padres de familia

o responsables del menor los pormenores del estudio; dicho documento solamente se utilizará en este estudio. En este documento se toma en cuenta los objetivos del estudio, beneficios para el participante, riesgos de la participación, los aspectos relacionados a la confidencialidad de la información.

Toma y Manejo de Muestra Biológica

La toma y manejo de las muestras biológicas será bajo las medidas de seguridad más estrictas, apegadas a los lineamientos de las normas vigentes. Las muestras serán marcadas con el número de identificación del participante, quedando relacionado con los documentos anteriormente llenados (**Anexo 3**). Serán tomadas por una odontopediátra capacitada, otra Dra. se encargará de ir anotando la ficha de investigación del paciente en las muestras tomadas.

Se les explicará a los pacientes que solamente les será introducido un hisopo (el cuál se les mostrara y les rozara la mano suavemente para que tengan una noción de cómo va a ser el procedimiento cuando se haga en su boca. Se les pedirá a los pacientes que estén sentados en una posición cómoda, seguido tendrán que abrir su boca por unos segundos para poder pasar el hispo estéril (medio de transporte Stuart) en su carillo evitando tocar alguna lesión (en caso de que existiera) por alrededor de 15 segundos. Todo este procedimiento será realizado por el investigador responsable con la ayuda de guantes de látex (un par por cada paciente), así como una luz para poder cerciorarse de que no existe ninguna lesión

Transporte y Análisis de las muestras

Después de tomadas las muestras se introducirán en una hielera, para mantener frescas las muestras, posterior a terminada la recolección de estas, se llevarán al laboratorio de la Facultad de Ciencias Química de la UABC,

Otay, donde serán sembradas en medios de cultivo aptos para desarrollo de los dos microorganismos de estudio respectivamente. La técnica de sembrado que se utilizará, será la de agotamiento para ambos patógenos.

Análisis de las muestras

El análisis de las muestras de laboratorio se realizara en el laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Químicas, UABC, Otay, Tijuana. Solamente se utilizaran los números de identificación de los pacientes durante el proceso. El proceso se llevara a cabo con la ayuda de la Maestra Nydia Alejandra Castillo.

Análisis de resultados

Los resultados obtenidos serán analizados utilizados el programa IBM SPSS Statistics versión 22.0, realizando una comparación de proporciones entre ambos grupos de estudio. También se buscará la Razón de Momios (RM).

Definición conceptual y operacional de las variables

Variables		Def. Conceptual	Def. Operacional	Tipo de Variable
<u>Dependientes</u>	Microbiota Oral (cándida y e. coli.)	Es la presencia o ausencia de los microorganismos.	Se realizará una toma de muestra de carrillos y encía del paciente con un hisopo, y/o con una punta de papel estéril del surco gingival y se sembrara en un medio de cultivo, para después incubarse y observarse el crecimiento de los dos microorganismos	Categórica Nominal
<u>Independientes</u>	Esquema de antirretrovirales	Definir bajo que TAR se encuentra el paciente, de acuerdo a los lineamientos de terapia que se dan a los pacientes en el HGT.	Se preguntara en un cuestionario durante la consulta con su médico tratante bajo que TAR se encuentra. Se van a dividir entre los que toman COMBIVIR contra los demás retrovirales.	Cualitativa Dicotómica
<u>Covariables</u>	CD4	Es la cantidad de células TCD4 en la sangre.	Revisión de los últimos estudios de laboratorio, realizados en el HGT, se establecerán los rangos normales de acuerdo a la clasificación de la CDC.	Categórica Nominal Dicotómica
	Carga Viral	Es la cuantificación de VIH que se encuentra en los fluidos corporales.	Revisión de los últimos estudios de laboratorio, realizados en el HGT; donde se observará si se encuentra aumentada o disminuida.	Numérica Continua

Instrumentos de Medición

Microbiota Oral

Cándida Albicans

La muestra se inoculara en agar Chromogenic Candida Agar (CCA); el cual tiene una sensibilidad y especificidad del 99.4% para esta especie. Las placas de agar se incubaran a 37 ± 2 °C y los resultados se registraran a las 24, 48, y 72 horas.

Interpretación

CCA: Cambio de color a verde, lo que indicará presencia de microorganismos patógenos.

Escherichia coli

La muestra se inoculara en agar SMAC CT (Mac Conkey con Sorbitol) a 37°C, los resultados se observaran a las 24. 48 y 72 horas.

Interpretación

Mac Conkey: Formación de colonias incoloras con centro marrón, o cambio a color rosas o rojas.

Indicadores de grado de inmunodeficiencia

Conteo de CD4+

Se seguirá una clasificación dada por la CDC, la cual divide a los pacientes en tres grupos:

- Grupo I <10,000 copias/ml
- Grupo II >10,000 y <100,000 copias/ml
- Grupo III >100,000 copias/ml

Carga viral

Los criterios de la carga viral se dividirán en tres

- a) Baja 401-5000 copias/mm³
- b) Media 5001-30.000 copias/mm³
- c) Alta >30.000 copias/mm³

**Carta de solicitud de revisión de proyecto de investigación al
comité de ética del Hospital General de Tijuana.**

Dra.

Jefa del departamento de enseñanza
Hospital General de Tijuana

Por medio de la presente me dirijo a usted para solicitarle tenga a bien poner a la consideración del Comité de ética e investigación el Proyecto a desarrollar EFECTOS DE LOS ANTIRRETROVIRALES EN LA MICROBIOTA ORAL DE PACIENTES PEDIATRICOS VIH POSITIVOS, el cual se llevara a cabo en colaboración con la Clínica de VIH/SIDA del Servicio de Pediatría del Hospital General de Tijuana y que traerá como beneficio conocer la biota oral de los pacientes en tratamiento de acuerdo a su carga viral y conteo de CD4 de esta institución.

Respetuosamente

CDE Perla Elena Núñez Serafín

Ced: 7377953

Referencias

1. Pavía-Ruz N, Santos-Preciado J. At 24 years of the first pediatric case with infection by HIV/AIDS in Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2009;66:3-4.
2. IMSS. Tratamiento Antirretroviral del Paciente Pediátrico con Infección por el VIH. In: IMSS, editor. CENETEC. México 2011. p. 3.
3. Dyke RV, Patel K, Siberry G, Burchett S, Spector S, Chernoff M, et al. Antiretroviral treatment of US children with perinatally acquired HIV infection: temporal changes in therapy between 1991 and 2009 and predictors of immunologic and virologic outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(2):165-73.
4. Khongkuntian P, Grote M, Isaratanan W, Piyaworawong S, Reichart P. Oral manifestations in 45 HIV-positive children from Northern Thailand. *Journal of oral pathology & medicine.* 2001;30(9):549-52.
5. Parveen Z, Acheampong E, Pomerantz R, Jacobson J, Wigdahl B, Mukhtar M. Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy on HIV-1-Associated Oral Complications. *Current HIV Research.* 2007;5(3):281-92.
6. Cohort AT, are Antonella C, d'Arminio Monforte M, Sabin CA, Phillips A, Sterne J, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 2005;165:416-23.
7. Public Health Service. Approval of AZT. Department of Health and Human Services. 1987.
8. Bernstein L, Brooke K, Collado D, Cooper E, Crain M, Birmingham A, et al. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2001.
9. Sales-Peres S, Mapengo M, De-Moura-Grec P, Marsicano J, Sales-Peres A, Sales-Peres A. Oral manifestations in HIV + children in Mozambique. *Ciênc saúde coletiva* 2012;17(1):55-60.
10. Pongsirwet S, laaroon A, Kanjanavanit S, Pattanaporn K, Krissanaparakonikit S. Oral lesions and dental caries status in perinatally HIV-infected children en Northern Thailand. *International Journal of Paediatric Dentistry.* 2003:180-5.
11. Ramos-Gomez FJ, Flaitz C, Catapano P, Murray P, Milnes AR, Dorenbaum A. Classification, diagnostic criteria, and treatment recommendations for orofacial manifestations in HIV-infected pediatric patients. Collaborative Workgroup on Oral Manifestations of Pediatric HIV Infection. *The Journal of clinical pediatric dentistry.* 1998;23(2):85-96.
12. Orenuga O, Sowole C, Agbelusi G, Obileye M. Oral Manifestations of Paediatric HIV Infection: INTECH Open Access Publisher; 2011.
13. Medina AM, Rivera FP, Romero LM, Kolevic LA, Castillo ME, Verne E, et al. Diarrheagenic *Escherichia coli* in human immunodeficiency virus (HIV) pediatric patients in Lima, Peru. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2010;83(1):158-63.
14. Hamza O, Matee M, Simon E, Kikwilu E, Moshi M, Mugusi F, et al. Oral manifestations of HIV infection in children and adults receiving highly active anti-retroviral therapy [HAART] in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Oral Health.* 2006;6(12):1-9.
15. Miziara I, AraújoFilho B, Weber R. Oral lesions in Brazilian HIV-infected children undergoing HAART. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2005;70(6):1089–96.

16. Benito-Urdaneta M, Rojas-Morales T, García R, Villalobos H, Rivera N, Bernardoni-de-Socorro C, et al. Salivary microbiota of HIV-positive children and its correlation with HIV status, oral diseases, and total secretory IgA. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2008;18:205-16.
17. Silva-Boghossian C, Castro G, Teles RP, De-Souza I, Colombo A. Salivary microbiota of HIV-positive children and its correlation with HIV status, oral diseases, and total secretory IgA. *International Journal of Pediatric Dentistry*. 2000:205-16.
18. Hegde M, Kumar A, Bhat G, Sreedharan S. Oral Microflora: A Comparative Study in HIV and Normal Patients. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2014;66(1):126-32.

Carta de aceptación del protocolo por el Hospital General de Tijuana



ENTIDAD: Instituto de Servicios de Salud Pública del Edo. de B.C.
SECCIÓN: Hospital General de Tijuana
SUBSECCIÓN: Jefatura de Enseñanza
NUMERO DE OFICIO: 000671

ASUNTO: DICTAMEN DE PROTOCOLO

Tijuana Baja California a 1 de junio del 2015

DICTAMEN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION

DRA. PERLA ELENA NUÑEZ SERAFIN
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE

Por medio de la presente me permito informarle que después de una evaluación rigurosa por parte del Comité de Ética en Investigación de este hospital del trabajo titulado "Relación del Tratamiento con Antiretrovirales en la Biota Oral de pacientes pediátricos VIH+/SIDA, en el Hospital General de Tijuana" en el cual usted aparece como investigador principal, se ha dictaminado **APROBARLO SIN CORRECCIONES**.

Se avala esta decisión por parte de Departamento de Enseñanza confiando que se encargará de seguir las normas éticas y legales en la conducción de dicho estudio de investigación.

Atentamente:

Dr. **Clemente Humberto Zúñiga Gil**
Presidente de Comité Ético en Investigación

Dr. **Blanca Elisa García Fragoso**
Jefa de Enseñanza e Investigación

- Cp. Dr. Julio Mora Pérez, Director de Enseñanza y Vinculación ISESALUD
- Cp. Dra. Carolina Torres Tamayo, Jefa de Enseñanza a Nivel Estatal
- Cp. Archivo



17 JUN 2015

DESPATCHADO
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA



AV. EMPEÑADO No. 10651 2014 R03
TIJUANA, BAJA CALIFORNIA, C.P. 22771
TEL-FAX (646) 54-25-24, COMUNICADOR (646) 64-06-70 NL R03 EXT. 2446



Anexo 3

Consentimiento Informado

Universidad Autónoma de Baja California

Facultad de Odontología Tijuana, Otay

Título del proyecto

Efecto de la terapia con antirretrovirales en la biota oral de los pacientes pediátricos VIH+ en el Hospital General de Tijuana

Investigador Responsable: CDE Perla Elena Núñez Serafín

Dirección del sitio de investigación: Hospital General, José Vasconcelos, Zona Urbana Río Tijuana, Centro, 22010, B.C.

Número de Teléfono: 044664 204 88 36

Introducción

A través de este documento queremos invitar a su hijo(a) a participar voluntariamente en este estudio de investigación. La investigación tiene como objetivo determinar el efecto que tiene la terapia a base de antirretrovirales con la presencia o ausencia de dos microorganismos en la boca de su hijo(a), los microorganismos se llaman *Candida Albicans* y *Escherichia Coli*.

Antes de que acepte participar en este estudio, se le presenta este documento de nombre "Consentimiento Informado" que tiene como objetivo comunicarle los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada.

Es muy importante que lo lea cuidadosamente antes de tomar una decisión, puede realizar todas las preguntas que tenga a su médico tratante o al responsable del estudio, quienes tienen la obligación de resolver cualquier inquietud.

Ya que tenga conocimiento del estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para poder participar en el estudio de manera voluntaria. Usted podrá retirar su consentimiento en cualquier momento.

Propósito del estudio

Todos los pacientes que han sido diagnosticados con VIH, requieren de ser tratados con antirretrovirales, y el encontrarse bajo esta terapia puede haber menor cantidad de saliva, lo que puede generar la presencia de ciertos microorganismos que provoca enfermedad en la boca, así como aumento de caries,

Su hijo(a) ha sido seleccionado para participar en este estudio porque cuenta con un diagnóstico de VIH y recibe el tratamiento en el Hospital General de Tijuana.

En el presente estudio se pretende que participen 30 pacientes, incluido se hijo(a). La participación de su hijo(a) en el estudio será solamente al momento de tomar la muestra (puede ser de 1 a 3 ocasiones), no excediendo un periodo de más de 6 meses entre una y otra muestra. Una vez que este documento haya sido firmado, se verificará que su hijo(a) cumpla con los criterios de inclusión del estudio, los cuales son:

- Niños y adolescentes diagnosticados de VIH/SIDA, confirmados en el servicio de pediatría del Hospital General de Tijuana (HGT).
- Niños y adolescentes que se encuentren bajo tratamiento de antirretrovirales en el HGT.

- Con consentimiento informado, autorizado con firma por los padres de familia o tutores.

De igual forma se corroborará que no cumpla con ningún criterio de exclusión, garantizando poder participar en el estudio, los criterios que lo excluyen son:

- Pacientes con patologías agregadas.
- Paciente que no acepte participar en el estudio.
- Niños y adolescentes que se encuentren bajo otro tratamiento.

Procedimiento del estudio

El primer contacto con el paciente será durante la consulta con su médico pediatra tratante, con la finalidad de identificar al paciente como posible participante en el estudio.

Posterior a este, si es aceptado en el estudio y decide que su hijo(a) participe de manera **voluntaria**, se procederá a tomar unos datos del expediente clínico del paciente, corroborándolos con el paciente y su responsable legal; llenando una ficha de identificación del paciente donde todo el tiempo se protegerá su identidad.

Para la realización del estudio se requerirá tomar una muestra (o las necesarias, no excediendo un periodo mayor de 6 meses entre una toma y otra) de la boca de su hijo(a). La muestra la tomará el investigador responsable, utilizando guantes y cubreboca y se hará con la ayuda de un hisopo estéril (cotonete largo), pasándolo por la encía, los carrillos (cara interna de los cachetes) y la lengua, evitando tocar lesiones existentes. La duración de la toma de la muestra será de menos de 5 minutos.

Después de tomar la muestra, se transportara a un laboratorio ubicado en las instalaciones de la universidad UABC donde se analizara la presencia o ausencia de dos microorganismos, todo el tiempo se respetara el anonimato del paciente.

Riesgos

El presente estudio se considera de riesgo mínimo debido a que la salud de su hijo(a) no se verá afectada en ningún sentido o momento durante la realización del estudio. La única sensación incomoda que podría generarle es una sensación de “cosquilleo” en la boca durante la toma de la muestra, el cual será por un periodo de tiempo corto, menor a dos minutos. No se le administrara ningún medicamento.

Beneficios

El principal beneficio que su hijo(a) recibirá al participar en este estudio será el saber que cuenta con la presencia de un microorganismo que puede generar enfermedad, así como poder prevenir las lesiones que estos provocan en la boca, permitiendo a los profesionales de la salud el manejo de las lesiones antes de que aparezcan o aminorar sus molestias.

Participación voluntaria

Es importante recordarle que la participación de su hijo(a) en este estudio será de manera voluntaria del menor, sin que se sienta obligado en ningún momento.

Usted podrá retirar la participación de su hijo en cualquier momento, y no habrá ninguna consecuencia por ella, y los beneficios dados hasta ese momento tampoco serán retirados.

Anexo 4



Asentimiento Informado Universidad Autónoma de Baja California Facultad de Odontología Tijuana, Otay

Relación del tratamiento con antirretrovirales en la biota oral en pacientes pediátricos VIH+/SIDA, en el Hospital General de Tijuana

Hola mi nombre es Perla Elena Núñez Serafín y estudio en la Universidad Autónoma de Baja California una maestría en Ciencias de la Salud. Actualmente estoy realizando un estudio para conocer si existe una asociación entre la presencia y ausencia de dos microorganismos cuando estas bajo el tratamiento con antirretrovirales para el VIH y para ello queremos pedirte que nos apoyes.

Tu participación en el estudio consistiría en permitir que se tome una muestra de tu saliva de tu boca con una punta de papel.

Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aun cuando tus papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que si en un momento dado ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Toda la información que nos proporciones y las mediciones que realicemos nos ayudarán a saber que microorganismos están en tu boca.

Esta información será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas (O RESULTADOS DE MEDICIONES), solo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (✓) en el cuadrado de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre.

Si no quieres participar, no pongas ninguna (✓), ni escribas tu nombre.

Sí quiero participar


Nombre: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento:

Fecha: a _____ de _____ de ____.

Observaciones: _____

Anexo 5

 UABC Facultad de Odontología Hospital General de Tijuana						
Nombre (Iniciales)					Fecha de diagnóstico	
Fecha de Nacimiento				Últimos Lab.	No. de Identificación	
Sexo	H	Carga Viral	CD4+	dd/mm/aa	No. de Expediente	
	M					
Terapia de Antirretrovirales					Investigador Responsable	
COMBIVIR					CDE Perla Elena Núñez Serafín	
OTRO						

Anexo 6



Hoja de captura de resultados
Universidad Autónoma de Baja California
Facultad de Odontología Tijuana, Otay

No.	ID px	Fecha		Crecimiento en hrs.			Crecimiento MO	
		Toma muestra	Sembrado	24	48	72	C. A.	E.C.
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								
32								
33								
34								

Anexo 7

Concentrado de resultados en el programa Excel

Sujeto	Ficha ID	Sexo	Edad	CV	CV	CD4	CD4	TX	GRUPOS	C. Albicans	E. Coli
1	JAGO	2	17	<40	1	776	1	1,2	1	0	1
2	EJR	1	12	<40	1	967	1	5	2	0	1
3	GGR	2	9	<40	1	1091	1	1,2	1	0	0
4	FSCM	1	12	60	1	1237	1	5	2	0	0
5	CDRM	2	17	152	3	49	1	2	3	1	0
6	CVA	2	10	<40	1	1325	1	1,2	1	0	0
7	AAM	1	16	1117	1	658	1	5	2	0	1
8	OGB	2	19	<40	1	592	1	5	2	1	1
9	SGM	1	12	9786	2	804	1	1,2	1	1	0
10	CRM	1	7	<40	1	857	1	1,2	1	1	1
11	DIBG	1	5	<40	1	971	1	1,2	1	1	0
12	OAGG	2	5m	<40	1	300	1	2	3	0	1
13	TMR	1	10	40	3	465	1	1,2,4	4	1	1
14	MNGN	2	16	20	1	930	1	1,2,6	5	0	0
15	OBEG	2	5	<40	1	385	1	1,2	1	0	0
16	CLR	2	8	42	1	762	1	1,2	1	0	0
17	GJO	1	8	40	1	1115	1	1,2	1	0	1
18	EER	1	11	40	1	899	1	1,2,6	5	1	0
19	JMGC	2	12	44	1	775	1	1,2,4	4	1	0
20	CGRM	1	6	40	1	857	1	1,2	1	1	0
21	KLA	1	3	40	1	1231	1	1,2,4	4	0	0
22	ADFG	2	16	5766	2	1782	1	1,6	6	1	0
23	AGR	2	5	40	1	1368	1	1,2	1	1	0
24	MAM	2	9	40	1	1561	1	1,2	1	1	1
25	JEPC	2	7	40	1	714	1	1,6	6	1	1
26	ISH	2	17	40	1	348	1	5	2	1	1
27	JSC	1	14	40	1	1093	1	5	2	1	0
28	NBA	2	2	40	1	936	1	1,2	1	1	1
29	MMAA	1	3	40	1	2092	1	1,2	1	0	0
30	GFS	2	13	20	1	939	1	1,2	1	0	0
31	OEBL	2	5	40	1	922	1	1,2	1	0	0
32	MHL	2	17	43	1	685	1	1,2	1	0	1
33	BAM	1	5	<40	1	985	1	1,2	1	1	1
34	LANA	2	17	<40	1	546	1	1,2	1	0	1

Concentrado de resultados en el programa SPSS

	Sujeto	ID	Sexo	Edad	CargaViral	CD4	GrupoTAR	TAR	C.albicans	E.coli	Meses	Ambas	CVDicotomica
1	1	JAGO	Hombres	17	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Ausencia	Ausencia	204	Una bacteria	Bajo
2	2	EJR	Mujeres	12	Bajo	Bajo	ATRIPLA 5		Ausencia	Ausencia	144	Una bacteria	Bajo
3	3	GGR	Hombres	9	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Ausencia	Presencia	108	Ninguna	Bajo
4	4	FSCM	Mujeres	12	Bajo	Bajo	ATRIPLA 5		Ausencia	Presencia	144	Ninguna	Bajo
5	5	CORM	Hombres	17	Alto	Bajo	KALETRA 2		Presencia	Presencia	204	Una bacteria	Medio-alto
6	6	CVA	Hombres	10	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Ausencia	Presencia	120	Ninguna	Bajo
7	7	AAM	Mujeres	15	Bajo	Bajo	ATRIPLA 5		Ausencia	Ausencia	192	Una bacteria	Bajo
8	8	OGB	Hombres	18	Bajo	Bajo	ATRIPLA 5		Presencia	Ausencia	216	Ambos patog	Bajo
9	9	SGM	Mujeres	12	Medio	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Presencia	Presencia	144	Una bacteria	Medio-alto
10	10	CRM	Mujeres	7	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Presencia	Ausencia	84	Ambos patog	Bajo
11	11	DIBG	Mujeres	5	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Presencia	Presencia	60	Una bacteria	Bajo
12	12	OAGG	Hombres	0	Bajo	Bajo	KALETRA 2		Ausencia	Ausencia	5	Una bacteria	Bajo
13	13	TMR	Mujeres	10	Alto	Bajo	COMBIVIR 1, 2, 4		Presencia	Ausencia	120	Ambos patog	Medio-alto
14	14	MINGN	Hombres	15	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2, 6		Ausencia	Presencia	192	Ninguna	Bajo
15	15	OBEG	Hombres	5	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Ausencia	Presencia	60	Ninguna	Bajo
16	16	CLR	Hombres	8	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Ausencia	Presencia	96	Ninguna	Bajo
17	17	GJO	Mujeres	8	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Ausencia	Ausencia	96	Una bacteria	Bajo
18	18	EER	Mujeres	11	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2, 6		Presencia	Presencia	132	Una bacteria	Bajo
19	19	JMGC	Hombres	12	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2, 4		Presencia	Presencia	144	Una bacteria	Bajo
20	20	CGRM	Mujeres	6	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Presencia	Presencia	72	Una bacteria	Bajo
21	21	KLA	Mujeres	3	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2, 4		Ausencia	Presencia	36	Ninguna	Bajo
22	22	ACFG	Hombres	16	Medio	Bajo	COMBIVIR 1, 6		Presencia	Presencia	192	Una bacteria	Medio-alto
23	23	AGR	Hombres	5	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Presencia	Presencia	60	Una bacteria	Bajo
24	24	MAM	Hombres	9	Raio	Raio	COMBIVIR 1, 2		Presencia	Ausencia	108	Ambos patog	Raio
25	25	JEPC	Hombres	7	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 6		Presencia	Ausencia	84	Ambos patog	Bajo
26	26	ISH	Hombres	17	Bajo	Bajo	ATRIPLA 5		Presencia	Ausencia	204	Ambos patog	Bajo
27	27	JSC	Mujeres	14	Bajo	Bajo	ATRIPLA 5		Presencia	Presencia	168	Una bacteria	Bajo
28	28	NBA	Hombres	2	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Presencia	Ausencia	24	Ambos patog	Bajo
29	29	MMAA	Mujeres	3	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Ausencia	Presencia	36	Ninguna	Bajo
30	30	GFS	Hombres	13	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Ausencia	Presencia	156	Ninguna	Bajo
31	31	OEBL	Hombres	5	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Ausencia	Presencia	60	Ninguna	Bajo
32	32	MHL	Hombres	17	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Ausencia	Ausencia	204	Una bacteria	Bajo
33	33	BAM	Mujeres	5	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Presencia	Ausencia	60	Ambos patog	Bajo
34	34	LANA	Hombres	17	Bajo	Bajo	COMBIVIR 1, 2		Ausencia	Ausencia	204	Una bacteria	Bajo

Nombre	Tipo	Anchura	Decimales	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol	
1	Sujeto	Númerico	8	0	Sujeto	Ninguna	Ninguna	8	Derecha	Escala	Entrada
2	ID	Cadena	12	0	Identificación	Ninguna	Ninguna	4	Izquierda	Nominal	Entrada
3	Sexo	Númerico	8	0	Sexo	{1, Mujeres}...	Ninguna	8	Derecha	Nominal	Entrada
4	Edad	Númerico	8	0	Edad	Ninguna	Ninguna	8	Derecha	Nominal	Entrada
5	CargaViral	Númerico	8	0	Carga Viral	{1, Bajo}...	Ninguna	8	Derecha	Nominal	Entrada
6	CD4	Númerico	8	0	Contedo CD4	{1, Bajo}...	Ninguna	8	Derecha	Nominal	Entrada
7	GrupoTAR	Númerico	8	0	Grupo por Tera...	{1, COMBIV...}	Ninguna	8	Derecha	Nominal	Entrada
8	TAR	Cadena	21	0	Tratamiento	Ninguna	Ninguna	7	Izquierda	Nominal	Entrada
9	C.albicans	Númerico	8	0	Candida Albicans	{0, Presenci...}	Ninguna	8	Derecha	Nominal	Entrada
10	E.coli	Númerico	8	0	E. Coli	{0, Presenci...}	Ninguna	8	Derecha	Nominal	Entrada
11	Meses	Númerico	8	0	Edad en meses	Ninguna	Ninguna	10	Derecha	Nominal	Entrada
12	Ambas	Númerico	8	0	una o dos bact...	{0, Ninguna}...	Ninguna	10	Derecha	Nominal	Entrada
13	CVDicotomica	Númerico	8	0	Carga Viral Dic...	{1, Bajo}...	Ninguna	14	Derecha	Nominal	Entrada