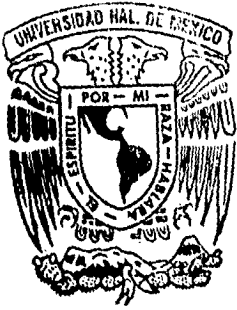


11237

73

20



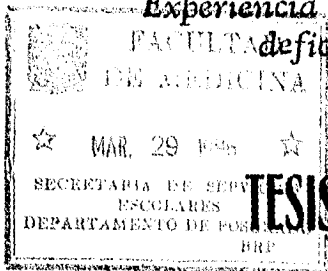
Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital Infantil de México

" FEDERICO GOMEZ "

" TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS CON AZT. "

Experiencia en la Clínica de Inmunodeficiencias del H. I. M.



TESIS DE POSTGRADO

que para obtener el Grado de:

ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA MEDICA

presenta :

Dra. Irma Beatriz González Merino

Director de Tesis:

DR. GERARDO MARTINEZ AGUILAR



México, D. F.

1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS CON AZT.

EXPERIENCIA EN LA CLINICA DE INMUNODEFICIENCIAS

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

TESIS QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD

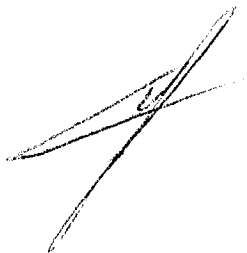
EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:

DRA IRMA BEATRIZ GONZALEZ MERINO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. GERARDO MARTINEZ AGUILAR

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Gerardo Martinez Aguilar', written in a cursive style with a large, sweeping flourish.

FEBRERO 1996.

**A TI, QUE ME HAZ DADO TODO
TAL VEZ MAS DE LO QUE MEREZCO**

**A MIS PADRES CARIÑOSOS
QUE ME HAN ENSEÑADO A AMAR LA VIDA**

**A MIS HERMANAS
EJEMPLOS DE RECTITUD Y CONSTANCIA**

**A MI ESPOSO
TORRENTE INFINITO DE CONFIANZA Y AMOR**

**A MI HIJO
TESORO INIGUALABLE DE TERNURA Y ESPONTANEIDAD**

G R A C I A S

A TODAS LAS INSTITUCIONES

A MIS MAESTROS

A MIS AMIGOS

Y A LOS NIÑOS MEXICANOS

QUE ME HAN FORMADO

INDICE

ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACION	18
PROBLEMA	18
OBJETIVO	19
MATERIAL Y METODO	19
RESULTADOS	20
DISCUSION	28
CONCLUSION	30
BIBLIOGRAFIA	31

ANTECEDENTES

Hasta el 31 de diciembre de 1994 se han reportado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 851,628 casos acumulados de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Como resultado del subregistro, el subdiagnóstico y el retraso en la notificación, el número de casos de SIDA reportados tiende a estar sesgado. Se estima que a la fecha han ocurrido alrededor de 3 millones de casos de SIDA. Aunque solo cerca de la mitad del total de casos reportados han sido en países en desarrollo, la OMS estima que más de las tres cuartas partes del total de casos de SIDA acumulados a la fecha han ocurrido en estos países (1). Cuando estas estimaciones de casos de SIDA se analizan junto con los datos disponibles de distribución y diseminación de la infección por HIV. A causa del incremento en la transmisión heterosexual tanto en países desarrollados como en países subdesarrollados se estima que 10 millones más de mujeres se infectarán en la década de los 90. Paralelamente se ha presentado un incremento en el número de niños que adquieren la infección por vía perinatal. A nivel mundial más de un millón de niños han sido infectados con HIV y se calcula que 3 a 5 millones podrán infectarse con HIV para el año 2000 (2).

Hasta diciembre de 1993 se han notificada 438,588 casos de infección por HIV en el continente americano, de acuerdo ala OMS, México ocupa el tercer lugar en casos reportados después

de los Estados Unidos de Norteamérica y Brasil (3). Los primeros casos de SIDA en México iniciaron su padecimiento en 1981 y se notificaron en 1983. Desde este año hasta octubre de 1995 se han notificado 24,843 casos de SIDA. Puesto que en México como en la mayoría de los países existe retraso en la notificación y subnotificación es necesario tomar en cuenta estos factores, por lo que se estima que han ocurrido 35,500 casos acumulados. La epidemia de SIDA en México ha presentado tres tipos de tendencia: de 1983 a 1986 el incremento fué lento, de 1987 a 1990 fue de tipo exponencial y a partir de 1991 se ha amortiguado con una tendencia a la estabilización. El análisis de las tendencias por factor de riesgo en adultos, indica que ocurrió un importante descenso en la transmisión sanguínea, misma que representó el 23.7% de los casos acumulados en 1990 y descendió a 10.8% en 1994, y hasta el tercer trimestre de 1995 se encontró en un 8.3%. La proporción de casos atribuibles a transmisión heterosexual en cambio aumentó de 21.1% en 1990 a 36.7% en 1994, y 33.8% en 1995. Otra tendencia observada es la ruralización, con mayor número de casos autóctonos (4). El primer caso de SIDA pediátrico se notificó en septiembre de 1985 (5), a partir de entonces el número se ha incrementado constantemente hasta que en junio de 1995 se reportaron 643 casos, las tendencias por factor de riesgo son las siguientes: por vía sanguínea se presenta una disminución importante 42.8% en

1990, 28.9% en 1994 y 15.7% en 1995; por vía perinatal, en cambio ha aumentado de 55.3% en 1990, 81.3% en 1994 a 82.4% en 1995. Este incremento se asocia al aumento de casos de SIDA en mujeres infectadas heterosexualmente (4). Mientras que el SIDA pediátrico constituye sólo el 2% de los casos reportados en Estados Unidos de Norteamérica y Europa, su incidencia en países subdesarrollados se está incrementando y puede representar hasta un 15% de los casos (2). Según datos acumulados de SIDA por continente, América ocupará el primer lugar en el año 2000, con un 75% por transmisión heterosexual (6).

La infección por HIV en humanos origina alteración de los linfocitos T y B, con afectación severa de la inmunidad dando como resultado infecciones graves y neoplasias (7,8,9). En los adultos las infecciones oportunistas son las manifestaciones más comunes, mientras que en los niños son las infecciones bacterianas severas recurrentes por bacterias encapsuladas como: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, y enterobacterias (10,11,12). La neumonitis intersticial linfoidea es frecuente en niños y rara en adultos (13,14). Las complicaciones neurológicas son frecuentes tanto en niños como en adultos. Además de los desórdenes neurológicos causados por condiciones oportunistas, las personas infectadas con HIV, especialmente con infección avanzada, pueden desarrollar un

síndrome combinado de disfunción cognositiva y motora referida como encefalopatía por SIDA (15,16), complejo de demencia asociado al SIDA (17,18) o encefalopatía por HIV. Los tumores asociados a HIV son menos frecuentes en niños que en adultos (19,20). En niños el periodo de latencia es menor y la progresión de la enfermedad suele ser rápida en algunos(21).

La infección por HIV en niños y adultos va en ascenso en todo el mundo, en especial en América y en México, siendo necesarias estrategias urgentes de tratamiento. A pesar de los tratamientos disponibles para modificar el curso de la infección es necesario evaluar otros (22).

Hasta la actualidad no existe tratamiento para erradicar el virus de las células infectadas, pero sí existen medicamentos que suprimen la multiplicación viral y mejoran o revierten algunos de los síntomas asociados con la infección por el HIV (23,24,25). Es necesario entender su farmacocinética en niños que se han infectado durante la gestación y/o durante el nacimiento, y que tienen un sistema inmunológico en proceso de maduración (13), mientras se disponga de desarrollo de tratamientos más adecuados y definitivos.

Para la evaluación de los tratamientos antirretrovirales en niños, no disponemos de marcadores de laboratorio adecuados. La cuenta de CD4 aunque se utiliza como indicador para inicio del tratamiento antirretroviral, no refleja en forma precisa la evolución

de la enfermedad. Por el contrario el niño al encontrarse en crecimiento y desarrollo, nos proporciona parámetros adecuados para la evaluación de la terapia antiviral y para determinar la progresión de la enfermedad, además en los niños el sistema inmune por encontrarse en un proceso de desarrollo brinda un campo propicio para el estudio de la infección y probablemente posea un mayor potencial de recuperación. Aunque la administración de terapia antiviral en niños se base en los resultados de estudios en adultos, el diseño de estudios en niños con respecto a la administración de medicamentos se realiza de acuerdo a su superficie corporal, nos permitirá un monitoreo más adecuado y la realización de correlaciones clinicofarmacológicas importantes (21).

Dentro de los medicamentos existentes que inhiben la transcriptasa reversa están : Zidovudina AZT, Didanosina DDI, Zalcitabina ddC, Lamivudina 3CT, y la Stavudina D4T. Para la interferencia con genes reguladores y proteínas, se ha estudiado a la benzodiazepina Ro-3335, que tiene actividad anti-tat en células crónicamente infectadas, pero no se ha demostrado su actividad en adultos, siendo necesario mayores ensayos clínicos. Un área prometedora es la intervención sobre el ensamble viral, encontrando un gen de la proteasa de las proteínas de la cubierta viral, que se ha sintetizado químicamente, pudiendo interferir con la producción de viriones infecciosos en células crónicamente

infectadas, pero desafortunadamente se ha observado resistencia a estos agentes. Se han estudiado también agentes que incrementan teóricamente la estimulación de HIV como las citoquinas, factor de crecimiento, estímulos antigénicos, siendo su presencia en niños infectados mayor que en adultos. Estudios in vitro también sugieren que el balance entre los oxidantes celulares y antioxidantes puede impactar en la replicación viral, mediado presumiblemente también por citoquinas, el antioxidante más importante es el glutatión que se ha encontrado en cantidades insuficientes en individuos infectados con HIV, aún no existe información que indique los efectos medibles en la carga viral o enfermedad clínica con este tratamiento. Se ha confirmado que disminuyendo la estimulación antigénica es beneficioso en los niños, y se ha sugerido la inmunización pasiva con inmunoglobulinas intravenosas, pero los estudios con placebo no demuestran mejoría en comparación con este tratamiento. Se ha mostrado el efecto de la Pentoxifilina al reducir niveles de Factor de Necrosis Tumoral y otras citoquinas proinflamatorias, para contribuir a la reducción de estimulación del HIV. Dentro de los agentes disponibles para mejorar o estimular el sistema inmunitario están las hormonas y factor de crecimiento, inmunomoduladores, inmunización activa, trasplante de médula ósea y tratamiento con inserción de genes que interfieran con los pasos claves en el ciclo de vida del virus (21).

La Zidovudina (2'3'azidotimidina) es un medicamento que inhibe la transcriptasa reversa, originando terminación del crecimiento de la cadena DNA complementaria, está aprobada para niños desde mayo 1990 (26,27,28,29), es el fármaco con mayor biodisponibilidad, consiguiendo mejores concentraciones plasmática. Su administración intravenosa de 1, 2.5 y 5 mg/Kg/dosis en una hora dan concentraciones plasmáticas similares a las concentraciones obtenidas por tratamiento oral al doble de la dosis IV. La zidovudina es 60% biodisponible, con un pico de concentración plasmática a las 0.5 a 1.5 horas después de la administración. Dosis intravenosas de hasta 7.5 mg/Kg por 2 semanas seguidas de dosis orales hasta 15 mg/Kg por 4 semanas cada 4 horas, no produce ni acumulación. Se distribuye en la mayoría de los tejidos con concentraciones bajas en cerebro y testículos. Su volumen de distribución promedio es de 1.4 L/Kg, se une en un 15% a proteínas in vitro y cruza la placenta, se ha encontrado en la leche. En humanos se ha encontrado también en semen y cruza la barrera hematoencefálica dando concentraciones en líquido cefalorraquídeo que exceden poco de 1 mol/L, de las concentraciones inhibitorias entre las dosis. Se metaboliza en el hígado por glucuronización a 3'azido 3'deoxy 5'B-D- glucopyranosyl timidina, que se excreta por orina por secreción tubular. Tiene vida media de 1 a 1.5 horas en pacientes con SIDA, con una eliminación plasmática de 1.3 L/hr/Kg. En

niños las concentraciones plasmáticas de 2.96 a 5.9 mmol/L después de administrar 80 mg/m² vía oral e intravenosa respectivamente. La vida media es aproximadamente de 1.5 horas (13).

En niños menores de 2 semanas de vida la conjugación disminuye aumentando la vida media y disminuyendo la excreción por lo que se debe reducir la dosis a 2 mg/Kg/dosis cada 6 horas. En un ensayo clínico controlado tratando a las madres infectadas con cuentas menores de 500 CD4 por mm³, con 500 mg al día por vía oral durante en embarazo y con AZT en infusión intravenosa a 2 mg/Kg dosis de impregnación, seguido de 1 mg/Kg/hora durante 7 horas intraparto, y al recién nacido con 2 mg/Kg/dosis por 4 a 6 semanas, se obtuvo una disminución en la transmisión vertical de 25 a 8.3% (4).

Los efectos secundarios del AZT incluyen mielosupresión: anemia, neutropenia (42-48%), y otras como náuseas, dolor, aumento de las transaminasas (21), mialgias, exantemas que en general no ameritan suspender el tratamiento (30,31).

Existe mayor riesgo para miopata en pacientes con tratamiento con AZT (29,30), caracterizada por debilidad muscular e incremento de niveles séricos de enzimas musculares: CPK, DHL, cambios necróticos en el músculo y presencia de cambios reversibles en las mitocondrias musculares en la biopsia que distinguen de la miopata asociada a la infección por HIV (34,35).

La incidencia de miopatía es de 20 a 30% en series pequeñas y generalmente se desarrolla después de tratamiento prolongado mayor de 50 semanas (31,34).

Los efectos benéficos del AZT no son mantenidos por largo plazo (36), ya que pierde efectividad durante el curso del tratamiento (37,38). En varios estudios se ha documentado la aparición de virus resistentes al AZT durante tratamientos prolongados, realizando mutación del gen de la transcriptasa reversa, con cambios específicos en la secuencia de los aminoácidos 41, 67, 70, 215 y 219, dando clínicamente disminución de la cuenta de CD4 y progresión de la enfermedad (21,39) que se incrementa con el tiempo debido a la acumulación secuencial de mutaciones (40). Se ha observado incremento significativo en número de niños tratados con AZT que desarrollan intolerancia al medicamento: anemia, neutropenia, náusea, vómito, alteración de pruebas hepáticas (41), o que a pesar del tratamiento presentaron progresión significativa de la enfermedad en términos de deterioro neurológico y nuevas infecciones por oportunistas (42). Tudor Williams y cols mostraron relación entre la disminución de la sensibilidad de HIV al AZT y el mal estado clínico de los pacientes (43).

El monitoreo debe ser muy estrecho, ya que la toxicidad y resistencia al AZT se asocia a progresión de la enfermedad. La anemia, y neutropenia aparecen en cualquier etapa, relación con

dosis, necesario descartar manifestación de enfermedades agregadas. La evaluación del sistema nervioso central es esencial, ya que la progresión del deterioro es parámetro clínico para cambio de tratamiento. Las indicaciones para tratamiento alternativo con falla, definida como la progresión de la enfermedad a pesar de que el paciente haya seguido al tratamiento por mínimo 4 a 5 semanas, o tolerancia definido como la inhabilidad individual para tolerar las dosis terapéuticas por persistencia de reacciones adversas severas atribuibles a la droga (41).

Como tratamiento alternativo están:

DIDANOSINA: ddl, de vida medio corta, poca biodisponibilidad y pobre penetración al sistema nervioso central. Incrementa las cuentas de CD4 y la función de células ayudadoras. Es bien tolerado, produce toxicidad pancreática en el 7%, neuropatía 35%, despigmentación retiniana en menos del 5%, relacionada con dosis mayor de 270 mg/m². Se produce resistencia por mutación del aminoácido en la posición 74. No es de primera elección por poca penetración al sistema nervioso central, tiene pocos efectos hematológicos, por lo que se puede usar en pacientes que hayan sufrido toxicidad a este nivel (21).

La didanosina ha mostrado tener impacto significativo en la cuenta de células CD4 y función de linfocitos T ayudadores en niños. Estudios de 3 años de seguimiento han demostrado que

las cuentas de CD4 se pueden mantener por años, particularmente en aquellos que iniciaron tratamiento cuando los CD4 excedía 100 mm³. Es un arma adicional importante, a pesar de su forma y propiedades farmacocinéticas son subóptimas, tiene una actividad antirretroviral clara y ha beneficiado en número y función de células T ayudadoras. No es de elección por pobre penetración al sistema nervioso central. Existen evidencias que indican que probablemente sea el medicamento de elección en combinación con AZT (comunicación verbal Dr. Pizzo).

La ZALCITABINA: ddC (2'3'dideoxicitidina), otro dideoxinucleósido con actividad in vitro contra HIV. Mitsuya y Broder han demostrado que su potencia es 100 veces mayor que el AZT (44). En otros estudios se demostró menor toxicidad de células progenitoras de médula ósea (45). En un ensayo clínico fase I en el INC se demostró buena absorvancia y penetración al líquido cefalorraquídeo aunque no tan bien como el AZT (46) Se encontró disminución del nivel sérico de antígenos virales p 24 (47), así como incremento de células CD4 (48). Por lo tanto los estudios fase I sugieren que ddC tiene actividad contra HIV y que los efectos tóxicos son muy diferentes a los del AZT. El efecto tóxico limitante de la dosis fue la presencia de neuropatía periférica dolorosa, presentándose con disestesia dolorosa de los pies en la zona del tobillo, posteriormente disminución de la sensibilidad propioceptiva y en casos más severos

entumecimiento, debilidad y contractura de tobillos (47,48) encontrándose hasta en un 50% de los pacientes con dosis de 0.03 a 0.25 mg/Kg/dosis y por un tiempo mayor de 6 semanas. Los casos más severos se han asociado a disminución en la sensibilidad vibratoria o de la amplitud de la conducción nerviosa (47,48,49). Los estudios electrofisiológicos muestran cambios compatibles con degeneración axonal (48). La neuropatía es clínicamente similar a la neuropatía asociada a HIV observada en pacientes con enfermedad avanzada (50). Sin embargo en ellos la neuropatía tiende a ser más hipoestésica que dolorosa y tiene una disminución más acentuada de la sensibilidad vibratoria que en los pacientes con neuropatía por ddC. Estos pacientes tienen una disminución gradual después de suspender el tratamiento. Otras manifestaciones con dosis alta de 0.18 mg/Kg/día o más son: estomatitis, erupción cutánea, fiebre y edema (47,48,51). Los pacientes con dosis más altas ocasionalmente mostraron leucopenia o trombocitopenia, pero los aspirados medulares fueron generalmente normocelulares (52). Su uso en niños es limitado a aquellos pacientes que presentan falla terapéutica con AZT y siempre debe administrarse en combinación con éste. No se recomienda como monoterapia (21).

La LAMIVUDINA es análogo de ddC con menor citotoxicidad in vitro, con buena actividad contra el virus, aumenta el apetito y el peso (21). La STAVUDINA o D4T penetra bien el sistema

nervioso central, produce neuropatía periférica, estabiliza los CD4 y disminuye el antígeno p.24, tiene relevancia pediátrica ya que teóricamente puede bloquear la transmisión vertical madre-feto, pero faltan resultados de estudios clínicos para aprobar su uso en niños.

Las manifestaciones clínicas de la infección por HIV en niños son extremadamente variables (6,8) dependiendo del estado nutricional e infecciones agregadas y los estudios de la historia natural de la enfermedad de adquisición perinatal indican que el tipo de manifestación clínica que un niño desarrolla es un factor pronóstico importante. Existe poca información con respecto al pronóstico asociado a hallazgos inespecíficos como linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, parotiditis o diarrea crónica o recurrente. La persistencia de candidiasis oral en niños es un indicador de pobre función inmune celular y es generalmente acompañada por otros síntomas como falta de crecimiento o retardo en el desarrollo, los cuales son asociados con mal pronóstico, al igual que el desarrollo de cualquier enfermedad oportunista (51,53). La historia natural de la infección por transfusión sanguínea o de factores de la coagulación después del periodo neonatal el periodo de incubación es más largo, así como las manifestaciones clínicas de laboratorio de acuerdo a la ruta de adquisición (55).

El término SIDA es aplicado a los estadios avanzados de la enfermedad causado por la infección secundaria al HIV, la enfermedad es una infección crónica asociada a una daño gradual y persistente al sistema inmunológico causando un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde infección asintomática hasta síntomas característicos de afectación severa de la función inmune (8). Los centros para control de enfermedades CDC en los E.U. han establecido una definición de caso SIDA basada en los conocimientos disponibles en la actualidad acerca de la epidemia (56).

Los marcadores de actividad clínica de la enfermedad difieren en niños y adultos. La disminución en las cuentas de CD4 es aceptado como un marcador de la progresión de la enfermedad y por lo tanto sirve para valorar el inicio de tratamiento específico (41). El incremento de las mismas se emplea para valorar la eficacia de los medicamentos antirretrovirales en adultos. La cuantificación de CD4 en niños es aceptada como un marcador de la progresión de la enfermedad y por lo tanto sirve para valorar el inicio de tratamiento específico (41). El incremento de las mismas se emplea para valorar la eficacia de los medicamentos antirretrovirales en los adultos., La cuantificación de CD4 en niños no puede ser usada como criterio para el inicio del tratamiento, dado que los niños pueden volverse sintomáticos antes de que su cuenta de CD4 haya disminuido menos de 500

células por mm³, sin embargo los estudios llevados a cabo para valorar la eficacia de la terapia antirretroviral se realizan en base a la mejoría del sistema inmunológico: aumento o mantenimiento del número inicial de linfocitos CD4 , así como la relación CD4-CD8 y la reducción del nivel de inmunoglobulina (23,58,59,60,61,62,63). La disminución del antígeno p 24 y de la carga viral en suero se ha utilizado en adultos como un indicador útil de la respuesta al tratamiento antirretroviral con análogos de nucleósidos, sin embargo el antígeno p. 24 no se encuentra consistentemente elevado en niños infectados por HIV (64). La disminución del mismo cuando esté presente sin embargo es de utilidad como marcador de eficacia del tratamiento antirretroviral (13,41,59,60,61,65).

Existen parámetros clínicos relacionados a la enfermedad que pueden ser más apropiados para verificar progresión de la enfermedad o respuesta terapéutica en niños. La afectación del sistema nervioso central es frecuente en niños con infección por HIV (68,69,70,71,72) y se conoce que la evolución de ésta puede adoptar diferentes cursos clínicos: encefalopatía progresiva o estática. La encefalopatía progresiva también puede adoptar un curso en meseta en el cual las funciones afectadas se mantienen estables, sin embargo conforme la enfermedad avanza muchos pacientes con este curso tienen deterioro neurológico y con frecuencia afectación motora progresiva (68,69,75,76). La

encefalopatía estática se presenta aproximadamente en 25% de los niños con infección por HIV sintomática (65) caracterizándose por déficit adaptativo y motor de severidad variables que no son progresivos en valoraciones neurológicas y psicométricas seriadas (72). Además de las manifestaciones clínicas anteriormente descritas, los niños con infección por HIV pueden cursar con manifestaciones neurológicas subclínicas ya que se han encontrado incremento del puntaje de las valoraciones psicométricas posterior a la terapia antirretroviral que inicialmente fuera considerada dentro de límites esperados para la edad. Los estudios con agentes antirretrovirales han demostrado mejoría significativa en las funciones neurológicas e intelectuales (23,77,78,79) por lo que la medición de estos parámetros puede ser usada para la valoración de la terapia antirretroviral (59,62).

Dado que un retraso en el crecimiento es una manifestación común de la infección por HIV en niños, la medición del incremento de éste a partir del inicio del tratamiento puede proporcionar datos objetivos para verificar la actividad de la terapia antirretroviral (13,41,58,61,66).

La presencia de signos clínicos como linfadenopatía bilateral mayor de 0.5 cm en dos o más sitios, hepatomegalia y esplenomegalia son también encontrados en el paciente pediátrico con infección sintomática por HIV (6,8,9,10). La

disminución de estos signos clínicos ha sido encontrada en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral (58, 61,63).

Cualquier medicamento además de su actividad terapéutica tiene la capacidad potencial de causar daño. Las reacciones adversas son el precio de los beneficios del tratamiento. Aunque las agencias de regulación recomiendan que los medicamentos sean seguros y efectivos (67) ambos son términos relativos, sin embargo son ampliamente usados en diversas investigaciones clínicas para valoración de medicamentos antirretrovirales.

El tratamiento antirretroviral no es el único objetivo del manejo integral del niño con SIDA, existen otros aspectos importantes como el manejo del dolor por los procedimientos terapéuticos y laboratoriales, aunados a los de la misma enfermedad, la calidad de vida que se les puede ofrecer, ya que la mayoría tienen una familia con padres tan enfermos que no se pueden hacer responsables de los niños, o muchos ya son huérfanos.

El nivel sociocultural es muy importante también, la mayoría de los niños infectados en el mundo son americano-africanos e hispanos, con niveles económicos muy bajos, necesitando apoyo cultural y médico.

Es necesario además la profilaxis adecuada para prevenir infecciones oportunistas como *Pneumocystis carinii*, y en nuestro medio por tuberculosis (80,81), así como de enfermedades

propias de la infancia, con un esquema especial de inmunizaciones de acuerdo a su estado inmunológico(82).

JUSTIFICACION

La infección por HIV continúa creciendo en el mundo entero y México no es la excepción, teniendo un número cada vez mayor de niños infectados, reflejando el incremento de la transmisión heterosexual. Actualmente existen diversos tratamientos para los niños infectados, sin embargo en nuestro país es escasa. Al momento que se inicia el tratamiento en los niños que acudieron a la clínica de Inmunodeficiencias la Zidovudina estaba ya autorizada para uso en niños, por lo que no era ético darles un tratamiento placebo para realizar un estudio comparativo. Por lo tanto se realizó este estudio retrospectivo, descriptivo en niños con infección sintomática por HIV tratados con Zidovudina (AZT) para tener información sobre su utilidad y efectos secundarios en niños mexicanos.

PROBLEMA

Conocer la utilidad y efectos secundarios de la Zidovudina en el tratamiento de niños mexicanos con infección por HIV.

OBJETIVO

Determinar la utilidad y efectos secundarios de la Zidovudina en el tratamiento de niños mexicanos sintomáticos por HIV.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en niños con infección sintomática, cuyo diagnóstico se estableció en todos los casos por determinación de anticuerpos contra HIV por técnica de ELISA y confirmado por Western Blot, que recibieron tratamiento con AZT en la Clínica de Inmunodeficiencias del Hospital Infantil de México. El medicamento se administró a dosis de 180mg/m²/dosis cada 6 horas, con una concentración de 10 mg/ml de jarabe. Se proporcionó en la cantidad necesaria para un mes de tratamiento y el cumplimiento se corroboró contando el número de frascos usados y no usados. Se incluyeron niños de edades comprendidas entre 5 meses y 13 años que recibieron tratamiento por lo menos durante 12 semanas en el periodo comprendido entre marzo 1991 y diciembre 1995. La información se captó de los expedientes clínicos del archivo del Hospital Infantil de México y de la Clínica de Inmunodeficiencias, acerca

de sexo, edad, vía de transmisión, hemoglobina, neutrófilos, pruebas de función hepática, renal, cuenta total de CD4, peso, talla, número de infecciones y hospitalizaciones antes y después del tratamiento. Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de datos y pruebas de hipótesis paramétricas y no paramétricas para la comparación de los resultados por medio del programa Number Cruncher Statistical System.

RESULTADOS

Se incluyeron en el presente trabajo 17 pacientes atendidos en la Clínica de Inmunodeficiencias del Hospital Infantil de México en el periodo de marzo 1991 a diciembre 1996, con diagnóstico de SIDA. El promedio de edad en meses fue de 57 (4 años 9 meses), con un rango entre 5 meses a 13 años. 7 (41%) masculinos frente a 10 (59%) femeninos. Los mecanismos de adquisición de la infección fueron: vía vertical 13 (76%), transfusional 3 (18%), y 1 sexual (6%).

Uno de los 17 pacientes llegó sólo hasta la semana 12 de tratamiento y falleció con síndrome de desgaste y sepsis. Los 16 restantes completaron cuando menos 24 semanas de tratamiento, 8 de ellos recibieron por un tiempo mayor promedio de 45 semanas (rango de 32 a 124 sem).

Se analizaron los resultados de los 16 pacientes que recibieron tratamiento por 24 semanas y que tuvieron la información disponible.

El peso basal fue de 14.2 ± 9.1 Kg y a la semana 24 de 16.2 ± 9.2 Kg (p 0.0002). La talla basal fue de 93.1 ± 24.8 cm, y a la semana 24 de 97.3 ± 23.5 cm (p 0.0003). La hemoglobina basa de 11.0 ± 1.7 gr/dl, y a la semana 24 12.2 ± 1.2 gr/dl (p 0.0364). Los neutrófilos totales basales de 3420 ± 1903 cel/mm³, y a la semana 24 1868 ± 1074 cel/mm³ (p 0.0079). La cuenta total de CD4 basal 475 ± 435 cel/mm³ y a la sem 24 de 1573 ± 1447 cel/mm³ (p 0.0316). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de pruebas de función hepática (bilirubinas, proteínas, albúmina, TGO y TGP) y función renal (urea, creatinina, electrolitos séricos). Y en cuanto a efectos secundarios 3 niños presentaron anemia (17.6%) que ameritó transfusión, 1 no lo toleró (5.8%), y 2 presentaron náuseas al inicio del tratamiento (11.7%).

Con respecto a las infecciones encontramos disminución de 51 al inicio del tratamiento a 20 a la semana 24 (p 0.0015); las hospitalizaciones de 35 al inicio a 7 en la semana 24 (p 0.0010).

Tab 1. Comparación de peso y talla antes y después del tratamiento con AZT.

Variable	SEM 0 X ± DS	SEM 24 X ± DS	p.
PESO	14.2 ± 9.1 Kg	16.2 ± 9.2 Kg	0.0002
TALLA	93.1 ± 24.8 cm	97.3 ± 23.5 cm	0.0003

Tab.2. Comparación de hemoglobina, neutrófilos y
 cuenta total de neutrófilos antes y después del
 tratamiento con AZT.

Variable	SEM 0	SEM 24	p.
	X ± DS	X ± DS	
Hb	11.0 ± 1.7 gr/dl	12.2 ± 1.2 gr/dl	0.0364
Neutróf	3420 ± 1903 cel/mm ³	1868 ± 1074 cel/mm ³	0.0079
CD4	475 ± 435 cel/mm ³	1573 ± 1447 cel/mm ³	0.0316

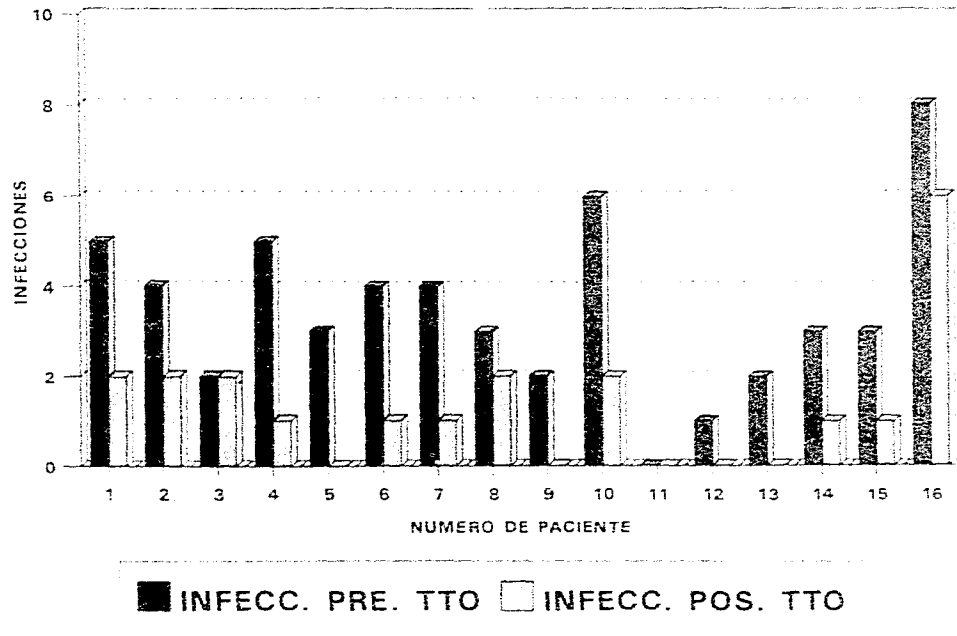
Tab. 3 . Efectos secundarios en pacientes
con tratamiento con AZT.

EVENTO	NO. DE PACIENTES
ANEMIA	3 (17.6%)
NEUTROPENIA	2 (11.7%)
NAUSEAS	1 (5.8%)
VOMITOS	1 (5.8%)

Tab.4. Número de infecciones y hospitalizaciones antes y después del tratamiento con AZT -

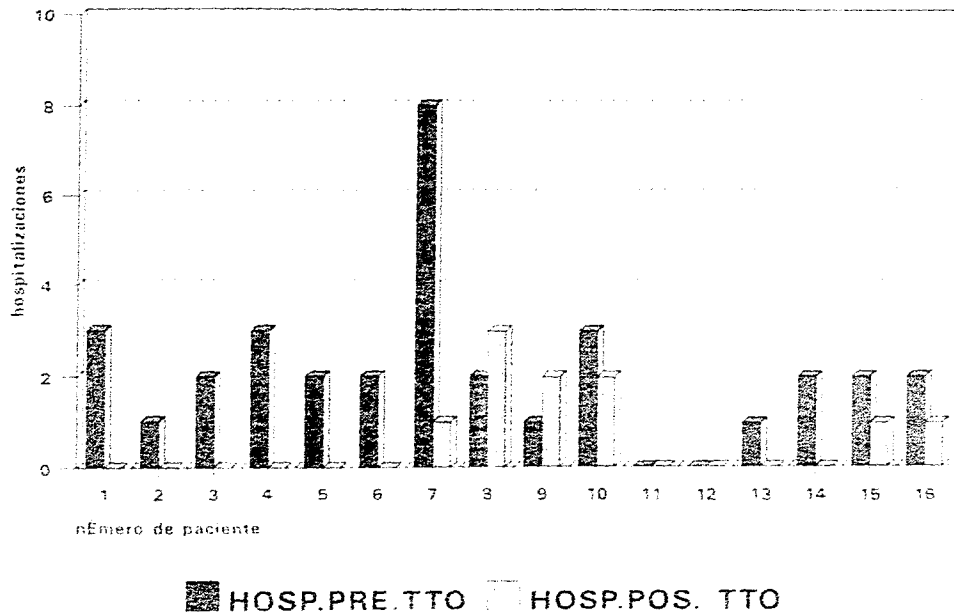
EVENTO	ANTES	DESPUES	p
INFECCIONES	51	20	0.0015
HOSPITALIZACIONES	35	7	0.0010

INFECCIONES SECUNDARIAS PRE Y POSTRATAMIENTO



P < 0.05

HOSPITALIZACIONES POR PACIENTE PRE Y POSTRATAMIENTO



P < 0.05

DISCUSION

En nuestro estudio encontramos que la administración de Zidovudina en forma de jarabe a dosis de 180 mg/m²/ cada 6 horas fue útil para mejorar algunas de las manifestaciones de la infección por HIV como: favorecer el crecimiento y desarrollo del niño, mejorar el número de células CD4 y disminuir el número de infecciones y hospitalizaciones. Por otra parte los principales efectos secundarios fueron hematológicos y gastrointestinales, pero no ameritaron suspender el tratamiento.

La evaluación de la eficacia y seguridad de cualquier medicamento (especialmente aquéllos utilizados en el tratamiento de cáncer y enfermedades degenerativas) debe ser evaluado cuidadosamente en estudios clínicos controlados fase II y III. En el caso del AZT este fármaco demostró su utilidad para disminuir el número de episodios de infecciones oportunistas y prolongar la sobrevida en adultos con SIDA o Complejo asociado al SIDA (16,17). Posteriormente en los estudios de farmacocinética y los estudios clínicos con infusiones intravenosas se demostró su eficacia en niños (26,27,28,29). En 1990 la FDA (Administración Federal de Drogas de los E.U.) autorizó su uso en niños, por lo tanto, al momento de que se inició el tratamiento a los pacientes del CLINDI, ya no se consideraba ético el uso de placebos, por lo que no fue posible realizar un estudio comparativo.

En este estudio se evidenció un incremento significativo del peso y talla de los niños tratados con Zidovudina, estos resultados señalan la utilidad de estos parámetros como indicadores de utilidad del medicamento y concuerdan con los reportes recientes sobre éste tópico (13,41,58,61,66).

Los eventos de infecciones y hospitalizaciones se redujeron en forma importante. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de utilizar estos parámetros como indicadores de eficacia clínica y por otra parte pudieran utilizarse para realizar estudios de costo-beneficio con antirretrovirales.

Con respecto a la toxicidad hematológica aunque se presentaron algunos episodios de anemia que ameritaron transfusión, no se observa diferencia significativa entre la hemoglobina basal y la de la semana 24 posiblemente por la corrección de la misma por la transfusión. A pesar de haberse presentado 2 episodios de neutropenia se encontró un promedio mayor de número total de neutrófilos en la semana 24 siendo estadísticamente significativo al comparar con el promedio basal; este hallazgo nos sugiere que a pesar de su mielotoxicidad el AZT puede disminuir la replicación viral y favorecer la recuperación de la médula ósea afectada por el virus.

Otros efectos secundarios como náuseas y vómito se encontraron con poca frecuencia, siendo similar a lo reportado en la literatura.

CONCLUSIONES

1. El AZT mejora el crecimiento y desarrollo en niños con infección sintomática por HIV.
2. El AZT disminuye el número de infecciones secundarias y de hospitalizaciones en niños con infección sintomática por HIV.
3. El AZT ocasiona efectos secundarios principalmente en médula ósea: anemia, neutropenia, pero estos son susceptibles de manejo.

BIBLIOGRAFIA.

1. Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida pediátrica: consideraciones especiales para naciones en desarrollo. *Ped Inf Dis J*, 1992; 11: 558-68.
2. Consejo Nacional de Prevención y Control del SIDA. Situación del SIDA en México, datos actualizados hasta el primero de mayo de 1995. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*; 1995 Nov-Dic; 15 (6): 448-455.
3. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica. Boletín mensual de SIDA/ETS (México) 1992, 6; 6: 2192-2213.
4. Boyer, P. J. Factors predictive of maternal-fetal of HIV-1 transmision. Preliminary analysis of Zidovudina given during pregnancy and/or delivery. *JAMA* 1994; 271: 1925-30.
5. Kuhan L. et al: Maternal-infant HIV transmisioned circumstances of delivery. *AMJ Public Health* 1994; 84: 1110-1115.

6. Thomas C. Quinn. Pediatric acquired immunodeficiency syndrome: special consideration for developing nations. *Pediatr Infect Dis J.* 1992, 11: 558-68.
7. Fallon J, Eddy J, Wiener, Pizzo P.A. Human immunodeficiency virus infection in children. *J of Pediatr.* 1989,114: 1-30.
8. Pahwa S. Human immunodeficiency virus infection in children, nature or immunodeficiency, clinical spectrum and management. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7 (5): S61-S71.
9. Avila F. C., Soria R. C., Narvarte N. S., et al. Inmunodeficiencia humana en niños. *Bol Med Hosp Infant (Mex)* 1989; 46: 448-454.
10. S. S pector et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving Zidovudin for advanced HIV infection. *The New England J of MED* 1994; 331: 1181-87.
11. Krasubski K., Borkowsky W., Boonk S., et al. Bacterial infection in the human immunodeficiency syndrome virus infected children. *Pediatr Infect Dis J*1988; 7: 323-328.

12. Berstein L. J., Krieger B. Z., Novick B., et al. Bacterial infection in the immunodeficiency syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4: 472-475.

13. Lanstry H., Campoli D. Zidovudine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 37: 1989; 408-450.

14. Pahwa S., Kaplan M., Fikrig, et al. Spectrum on Human T cell lymphotropic virus type III infection in children. Recognition as symptomatic, asymptomatic, and seronegative patients. *JAMA* 1986; 225:2299-2305.

15. Joshi V. V., Oleske J. M., Minnerfor A. B., et al. Pathologic immunodeficiency syndrome: a study of ten cases. *Hum Pathol* 1985; 16; 241-246.

16. Shaw G. M., Harper M. E., Hahn B. H., et al. HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 1985; 227: 177-82.

17. Epstein L. G., Sharer L. R., Joshi V. V., Forjas M. M., Köeningsberger M. R. Progressive encephalopathy in children with

acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1985; 17: 488-96.

18. Prince R. W., Brew B., Sidtis J., et al. The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 1988; 239: 586-92.

19. Spencer D.C., Price R. W. Human immunodeficiency virus and the central nervous system. *Ann Rev Microbiol* 1992; 46: 655-93.

20. Epstein L. G., Dicarrio F. D., Joshi V. V., et al. Primary lymphoma of the central nervous system in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatrics* 1988; 82: 355-363.

21. Pizzo A. and Catherine Wilfert. Antiretroviral therapy for infection due to human immunodeficiency virus in children. *CID*, 1994; 19 Jul: 177-195.

22. Montalvo F. W., Casanove R., Clavell L. A. Treatment outcome in children with malignancies associated with human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1990; 116: 735-737.

23. Pizzo P. A. Pediatric AIDS, problems with problems. *J Infect Dis* 1990; 161: 316-325.

24. Pizzo P. A., Eddy J., Fallon J., et al. Effect of continuous intravenous infusion of AZT in children with symptomatic HIV infection. *New Engl J Med* 1988; 319: 889-896.

25. Fischl M. A., Richman D. D., Griego M. H., et al. The efficacy of azidothymidine AZT in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex. *New Engl J Med* 1987; 317: 185-191.

26. Yarchoan R. Mitsuya H. Myers CE, Broder S. Clinical pharmacology of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine and related dideoxynucleosides. *N Engl J Med* 1989; 321: 726-38.

27. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 1009-14.

28. Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 727-37.

29. Fischl MA. Zidovudine: clinical experience in symptomatic HIV disease. *AIDS Clin Rev* 1989; 221-42.
30. Balis FM, Pizzo PA, Butler K.M., et al. Clinical pharmacology of 2'3'dideoxyinosina in Human immunodeficiency virus infected children. *J Infect Dis* 1992; 165: 99-104.
31. Groopman JE. Zidovudine Intolerance. *Rev Infect Dis* 1990, 12 (suppl): S 500- S506.
32. Gertner E., Thurn JR, William DN, et al. Zidovudine associated myopathy. *Am J Med* 1989; 86: 814-818.
33. Gorard DA, Henry K, Guiloff R.J. Necrotizing myopathy and zidovudine (letter) *Lancet* 1988; 1: 1050.
34. Walter EB, Drucker RP, McKinney RE and Wilfert CM. Myopathy in human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term zidovudine therapy. *J of Pediatr* 1991; 119 152- 155.
35. Dalakas MC, Pezeshpour GH, Laukaitis J, et al. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1098-1105.

36. Larder BA, Darby G, Richmann DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989; 243: 1731-1734.
37. Richmann DD, Grimes JM, Lagakos SW. Effect of stage of disease and drugs dose on zidovudine susceptibilities of isolates of human immunodeficiency virus. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1990; 3:743-746.
38. Fishl MA, Richman DD, Causey DM, et al. Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex. *JAMA* 1989; 262: 2405-2410.
39. Douglas D, Richman DD. Susceptibility to nucleoside analogues of zidovudine-resistant isolates of human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1990; 88 (suppl 5B) 8S- 10S.
40. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989; 246: 1155-1158.

41. Pizzo PA and Wilfert C. Pediatric AIDS. Antirretroviral therapy and medical management of the immunodeficiency virus-infected child. 1993; 12: 513-522.

42. Pizzo P.A., Wilfert C. Pediatric AIDS. The Challenge of HIV infection in infants, children and adolescents. 1991; 492. Williams and Wilkins.

43. Tudor-Williams G, St Clair M, Mc Kinney R, et al. HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). Science 1989; 246: 1155-1158.

44. Mitsuya H, Broder S. Inhibitions of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy virus-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2'3'dideoxynucleosides. Proc Natl Acad Sci, USA. 1986; 83: 1991-1998.

45. Yarchoan R, Pluda JM, Perno CF, et al. Antirretroviral therapy of human immunodeficiency virus infection: Current strategies and challenges for the future. Blood 1991; 78: 859-884.

46. Broder S. Pharmacodynamics of 2'3'dideoxycytidine: An inhibitor of human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1990; 88 (suppl 5B): s 2- S7.

47. Merigan TC, Skowron G, Bozzote S, et al. Circulating p24 antigen levels and responses to dideoxycytidine in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1989; 110: 1989-1994.

48. Yarchoan R, Perno CF, Thomas RV, et al. Phase I studies of 2'3'dideoxycytidine in severe human immunodeficiency virus infection as a single agent and alternating with zidovudine (AZT). *Lancet* 1988; 76-81.

49. Dubinsky RM, Yarchoan R, Dalakas M, Broder S. Reversible axonal neuropathy from the treatment of AIDS and related disorders with 2'3'dideoxycytidine (ddC). *Muscle Nerve* 1989; 12: 856-860.

50. Gabuzna DH, Hirsch MS. Neurologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus. *Ann Int Med* 1987; 107: 383-391.

51. McNelly MC, Yarchoan R, Broder S, et al. Dermatologic complications associated with administration of 2'3'dideoxycytidine

in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1213-1220.

52. Johnson M, Calazzo T, Molina JM, et al. Inhibition of bone marrow myelopoiesis and erythropoiesis in vitro by antiretroviral nucleoside derivatives. *Br J Haematol* 1988; 70: 137-41.

53. Krasinki K, Borkowsky W, Holzman R. Prognosis of human immunodeficiency virus infection in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8: 216-220.

54. Rogers MF, Thomas PA, Starcher ET, ET AL. Acquired immunodeficiency syndrome virus infection in children: report of the Centers for Disease Control National Surveillance. 1982-1985. *Pediatrics* 1987; 79: 1008-1014.

55. Scott GB, Hutto C, Pizzo PA, Wilfert C. *Pediatric AIDS. The Challenge of HIV Infection in infants, children and adolescents.* 1991; pg 190. Williams & Wilkins.

56. Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 35:(suppl 1S) 1S-15S.

57. Pizzo PA, Pediatric AIDS, problems with problems. *J Infect Dis* 1990, 161: 316-325.

58. Mc Kinney RE, Pizzo PA, Scott GB, et al. Safety and tolerance of intermittent intravenous and oral zidovudine therapy in human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1989; 114: 880-884.

59. Pizzo PA, Wilfert C. Treatment considerations for children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; 9: 690-699.

60. Blanche S, Caninglia M, Fischer A, et al. Zidovudine therapy in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85 (Suppl 2A): 203-207.

61. NID/NIAID AIDS Clinical Trials Group Protocol 043 Team. Safety and efficacy of zidovudine (AZT, RETROVIR), in children with AIDS or severe AIDS related complex (abstract 1051). *Pediatr Res* 1990; 27: 178a.

62. Pizzo PA. Consideration for the evaluation of antiretroviral agents in infants and children infected with human immunodeficiency virus. A perspective from the National Cancer Institute. *Rev Infect Dis* 1990, 12 (suppl 5): S561-S569.

63. Wilfert C, Gross PA, Kaplan JE, et al. Quality standard for the enumeration of CD4 Lymphocytes in infants and children exposed to or infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995; 21 (suppl 1): S134-S135.

64. Kaplan JE, Masur H, Holmes K, et al. USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: an overview. Clin Infect Dis 1995, 21 (suppl 1): S12-S31.

65. Stephen A, Spector. Pediatric antiretroviral choices. AIDS 1994, (suppl 3): S15-S18.

66. Fahey JL, Taylor JMG, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type I. N Engl J Med 1988; 319: 1573-1584.

67. Alan S. Nies. The pharmacological basis of therapeutics. pg 62-83. Eighth edition. Pergamon Press.

68. Epstein LG, Goudsmith J, Paul DA, et al. Expression of human immunodeficiency virus in cerebrospinal fluid of children with progressive encephalopathy. *Ann Neurolog* 1987; 21: 397-401.

69. Epstein LG, Sharer LR, Oleske JM, et al. Neurologic manifestations of human immunodeficiency virus infection in children. *Pediatr* 1986; 78: 678-687.

70. Samudio Dominguez G, Dávila GG, Santos P JI. Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos con SIDA. *Bol Med Hosp Infant Mex* (en prensa).

71. Epstein LG, Sharer LR, et al. Progressive encephalopathy in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurolog* 1985, 17: 488-496.

72. Belman AL, Diamond G, Kim TS, et al. Spinal Cord pathology in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Neurolog* 1989; 39: 227-235.

73. Sei S, Saito K, Stewart S, et al. Increased human immunodeficiency virus (HIV) type I DNA content and quinolinic acid concentration in brain tissues from patients with HIV encephalopathy. *J Infect Dis* 1995; 172: 638-47.

74. Wolters P, Moss H, Eddy J, Pizzo PA, et al. The adaptive behavior of children with symptomatic HIV infection and the effects of AZT therapy (abstract 43). Fifth International conference on AIDS: Abstracts, Montreal, Jun 1989.

75. Epstein LG, Sharer LR, Goudsmith J. Neurological and Neuropathological features of HIV in children. *Ann Neurolog* 1988; 23 (suppl): 519-523.

76. Belman AL, Diamond G, Park Y, et al. prospective longitudinal study of the initial CNS signs. *Neurology* 1989, 39 (suppl): 278-279.

77. Brouwers P, Moss H, Pizzo PA, et al. Effect of continuous infusion zidovudine therapy on neuropsychologic functioning in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1990; 117: 980-985.

78. Yarchoan R, Berg G, Brouwers P, et al. Response of human immunodeficiency virus associated neurological disease to 3'-azido-2,3'-dideoxythymidine. *Lancet* 1987; 1: 132-135.

79. Schmith FA, Bigley JW, McKinnis R, et al. Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1988; 319: 1573-1584.

80. Wilfert C, Masur H, Gross P, et al. Quality standard for the prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in infants and children born to women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995, 21 (suppl 1): S132-133.

81. Phair J, Gross P, Kaplan J, et al. Quality standard for the identification and treatment of persons coinfecting with human immunodeficiency virus and *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 1995, 21 (suppl): s130-131.

82. Wilfert C, Kaplan J, Gross P, et al. Quality standard for the immunization of infants and children born to women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995, 21(suppl 1): S130-131.