



11267
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO 34.

**MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

*ENSAYO CLÍNICO ABIERTO ALEATORIZADO PARA EVALUAR
DOS ESQUEMAS CON CUATRO ANTIRETROVIRALES EN
NIÑOS CON INFECCIÓN POR VIH CON FALLA PREVIA A
TRATAMIENTO.*

**PROYECTO DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

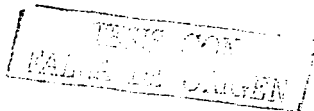
PRESENTA:

DRA. MA. EUGENIA NANDÍ LOZANO

TUTOR: DR. CARLOS ÁVILA FIGUEROA

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2003





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TUTOR:


DR. CARLOS AVILA FIGUEROA

Autor: la Dirección General de Bibliotecas
UNAM a difundir en formato electrónico e imp-
contenido de mi trabajo acerca
NOMBRE: Mrs. Cecilia Nandi Lozano

FECHA: 13 Mayo 2003

FIRMA: [Handwritten Signature]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS:

A MIS PADRES Y HERMANOS CON MUCHO CARÍÑO,
POR TODO EL APOYO
QUE ME HAN BRINDADO DURANTE EL TRAYECTO
DE MI FORMACION PROFESIONAL.

AL DR. CARLOS AVILA FIGUEROA,
POR SU PACIENCIA, GRAN CALIDAD HUMANA, APOYO ACADEMICO Y MORAL
HACIA MI PERSONA EN TODO MOMENTO, CON AGRADECIMIENTO Y RESPETO.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

INDICE

1. Resumen.....	
2. Introducción.....	
3. Antecedentes.....	
4. Planteamiento del problema.....	
5. Justificación.....	
6. Hipótesis.....	
7. Objetivos.....	
7.1 General.....	
7.2 Específicos.....	
7.3 Secundarios.....	
8. Material y Métodos.....	
8.1 Población de estudio.....	
8.2 Sitio.....	
8.3 Diseño.....	
8.4 Periodo.....	
8.5 Esquemas a evaluar.....	
8.6 Aleatorización.....	
8.7 Descripción general del estudio.....	

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

8.8	Esquemas terapéuticos.....
8.9	Criterios de inclusión.....
8.10	Criterios de exclusión.....
8.11	Criterios de eliminación.....
8.12	Medidas de efectividad.....
8.13	Criterios de falla al tratamiento.....
8.14	Evaluaciones de laboratorio.....
8.15	Análisis estadístico.....
8.16	Nivel de análisis.....
	a) Intento de tratamiento	
	b) En tratamiento	
8.17	Tamaño de la muestra.....
8.18	Potencia.....
9.	Aspectos éticos.....
10.	Resultados.....
11.	Discusión.....
12.	Referencias.....
13.	Cuadros.....
14.	Anexos.....
15.	Apéndices.....

TESIS CON
FALLA DE ORDEN

Resumen

Antecedentes: Actualmente la terapia antiretroviral se ha enfocado en la utilización de terapia múltiple con el fin de disminuir la carga viral, la progresión de la enfermedad y la aparición de viriones resistentes en niños previamente tratados.

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de dos esquemas de tratamiento con cuatro antiretrovirales en niños con infección por VIH-1 con falla a tratamiento antiretroviral previo.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico, abierto, aleatorizado comparando dos esquemas cuádruples: Nelfinavir, Efavirenz, Stavudina, Didanosina (Nelfinavir-Efavirenz), contra Ritonavir, Saquinavir, Stavudina, Didanosina (Ritonavir-Saquinavir) en la Clínica de Inmunodeficiencias (CLINDI) del Hospital Infantil de México. Se incluyeron niños de 3 a 15 años, con diagnóstico de infección por VIH. El seguimiento fue de 12 meses. Para el análisis la carga viral se transformó a logaritmos para normalizar su distribución, se compararon ambos grupos mediante la prueba de t de student. La densidad de incidencia de infecciones se determinó empleando como numerador el número de eventos infecciosos nuevos en un intervalo de tiempo y como denominador la población en riesgo.

Resultados: Se estudiaron 41 niños, de acuerdo a las características basales de los pacientes el promedio de carga viral (Log_{10}) y la mediana de células CD4 en el esquema Nelfinavir-Efavirenz fue 58671 copias (4.7 Log_{10}) y 382 células CD4; y en el esquema Ritonavir-Saquinavir 33455 copias (4.5 Log_{10}) y 370 células. La mediana de edad fue de 7.1 años en el esquema Nelfinavir-Efavirenz y de 6.2 años en el esquema Ritonavir-Saquinavir. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre los grupos. En el análisis de intento de tratamiento a los 12 meses, la mediana de incremento de CD4 referente al basal fue mas alto en el esquema Nelfinavir-Efavirenz comparado con el esquema Ritonavir-Saquinavir (335 vs 177; $p < 0.05$). La reducción de carga viral en el esquema Nelfinavir-Efavirenz fue de 1.7 Log_{10} , mientras que en el esquema Ritonavir-Saquinavir fue de 1.9 Log_{10} ($p > 0.05$). Siete (33.3%) niños del esquema Nelfinavir-Efavirenz y nueve (45.0%) del esquema Ritonavir-Saquinavir tuvieron carga viral no detectable (< 50 copias/ml) ($p > 0.05$). El incremento de peso y talla mensual fue de 146 gr y 0.4 cm con el esquema Nelfinavir-Efavirenz, y de 158gr y 0.5 cm por mes con el esquema Ritonavir-Saquinavir. La tasa de incidencia de infección con el esquema Nelfinavir-Efavirenz fue de 2.1 Infecciones por niño/año (IC 95% 1.56-2.76) y con el esquema Ritonavir-Saquinavir de 1.3 (IC 95% 0.8-1.8). En el análisis de tratamiento la mediana de incremento de CD4 referente al basal fue mas alto en el esquema Nelfinavir-Efavirenz comparado con el esquema Ritonavir-Saquinavir (317 vs 198; $p < 0.05$). La reducción de carga viral con el esquema Nelfinavir-Efavirenz fue de 1.7 Log_{10} , mientras que con el esquema Ritonavir-Saquinavir fue de 2.0 Log_{10} ($p > 0.05$). Siete (36.8%) niños del esquema Nelfinavir-Efavirenz y nueve (50.0%) del esquema Ritonavir-Saquinavir tuvieron carga viral no detectable (< 50 copias/ml) ($p > 0.05$). El incremento de peso y talla mensual fue de 116 gr y 0.3 cm con el esquema Nelfinavir-Efavirenz, y de 113gr y 0.4 cm por mes con el esquema

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

Ritonavir-Saquinavir. La tasa de incidencia de infección con el esquema Nelfinavir-Efavirenz fue de 2.6 infecciones por niño/año (IC 95% 1.8-3.5) y con el esquema Ritonavir-Saquinavir de 1.4 (IC 95% 0.8-2.1). Algunos eventos adversos presentados por los pacientes variaron entre el esquema Nelfinavir-Efavirenz y el esquema Ritonavir-Saquinavir como náusea (19% vs 35%), el vómito (0% vs 15%), rash (9.5% vs 0%), colesterol >240 mg/dL (4.8% vs 10%), triglicéridos > 200mg/dL (14.3% vs 15%), diarrea (19% vs 0%) y leucopenia (4.8% vs 0%). No hubo infecciones oportunistas ni muertes durante el seguimiento.

Conclusión: Los esquemas que combinan cuatro antiretrovirales en pacientes pediátricos previamente expuestos a terapia antiretroviral tienen una eficacia para reducir la carga viral de 68.4% con el esquema nelfinavir-efavirenz y de 66.6% con el esquema ritonavir-saquinavir; disminuyen los eventos infecciosos, las hospitalizaciones, son seguros y bien tolerados después de 12 meses de tratamiento. Con respecto a los valores basales, ambos tratamientos mostraron cambios estadísticamente significativos para reducir la carga viral y mejorar las cuentas de células CD4.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Abstract

Background: Antiretroviral therapeutic regimens that allow durable plasma viral suppression for children, at several levels of progression and prior ART exposure, are under intensive search.

Methods: We conducted a 12 months, open label-randomized trial comparing Nelfinavir-Efavirenz (NE) to Ritonavir-Saquinavir (RS), each combined with a background regimen of Stavudina and Didanosine. HIV-infected children 3-15 years old attending our outpatient clinic at our pediatric hospital in Mexico with detectable viral load were randomized. Clinical evaluation, viral load, CD4 count, weight gain, lineal growth, incidence of infectious diseases, AIDS-defining conditions or death, and adverse events were recorded.

Results: At baseline the mean viral load (Log_{10}) and median CD4+ cells count were 58671 copies (4.7 Log_{10}) and 370 cells CD4 in the arm NE, and 33455 copies (4.5 Log_{10}) and 370 cells CD4 in the arm RS. Median age was 7.1 in the arm NE and 6.2 years in the arm RS. There were not statistically significant differences, at baseline, between the two groups. In the intention-to-treat analysis mean increase in CD4 counts from baseline was higher in the arm NE as compared to arm RS (335 vs 177; $p < 0.05$). Viral load reduction in the arm NE was 1.7 Log_{10} , while in the arm RS was 1.9 Log_{10} ($p > 0.05$). Seven (33.3%) children achieved HIV-1 RNA below detection levels (< 50 copies/ml) in arm NE and nine (45.0%) in arm RS. Median incremental growth was 146 gr and 0.4 cm per month in the arm NE, 158gr and 0.5 cm per month in the arm RS. However, common infections accounted for an incidence rate in the arm NE 2.1 of infection per child/year (95% CI 1.56-2.76) and the arm RS of 1.3 infection per child/year (95% CI 0.8-1.8). In the to-treatment analysis median increase in CD4 counts from baseline was higher in the arm NE as compared to arm RS (317 vs 198 $p < 0.05$). Viral load reduction in the arm NE was 1.7 Log_{10} , while in the arm RS was 2.0 Log_{10} ($p > 0.05$). Seven (36.8%) children achieved HIV-1 RNA below detection levels (< 50 copies/ml) in arm NE and nine (50.0%) in arm RS. Median incremental growth was 116 gr and 0.3 cm per month in the arm NE and 113gr and 0.4 cm in the arm RS. However, common infections accounted for an incidence rate in the arm NE of 2.6 infection per child/year (95% CI 1.8-3.5) and the arm RS of 1.4 infection per child/year (95% CI % 0.8-2.16). The relative distribution of adverse events between the NE and the RS arm were: nausea (19% vs 35%), vomit (0% vs 15%), rash (9.5% vs 0%), cholesterol > 240 mg/dL (4.8% vs 10%), triglycerides > 200 mg/dL (14.3% vs 15%), diarrhea (19% vs 0%) and leucopenia (4.8% vs 0%). There were neither opportunistic infections nor deaths during the 12 months of follow-up.

Conclusion: Despite of the use of four antiretroviral drugs, children with previous exposure to antiretroviral therapy exhibited rates of efficacy of 68.4% in the NE arm and 66.6% in the RS arm for reducing viral load. Both treatments reducing the incidence of serious infectious events and deaths. Relative to baseline, significant decline in viral load and improvements in CD4 counts were achieved by using the two regimens.

TESIS COM
FALLA EN LIMEN

INTRODUCCION

El tratamiento de los pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha cambiado enormemente en los últimos años. El rápido y profundo descenso de la carga viral y mejoría en el estado inmunológico observado en adultos con tratamientos antiretrovirales que contienen inhibidores de proteasa ha resultado en la reducción significativa de la morbilidad y mortalidad relacionada a la infección por VIH/SIDA (1, 2). La terapia antiretroviral conteniendo un inhibidor de proteasa en niños infectados con el VIH ha resultado en beneficios virológicos, inmunológicos y clínicos. La disminución en la concentración viral plasmática, el aumento en el conteo de linfocitos CD4, la ganancia de peso, y la disminución de la incidencia de infecciones oportunistas, de hospitalizaciones relacionadas a la propia enfermedad, la reducción de la hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y mejoría en la encefalopatía asociada a VIH son comúnmente observados con el tratamiento antiretroviral (3,4).

A pesar del uso de terapia triple que incluye un inhibidor de proteasa (Terapia Antiretroviral Altamente Activa TAAA), hay un número de pacientes con falla virológica causada por la resistencia viral y a la aparición de cepas mutantes (5). La inmadurez del sistema inmune, las diferencias en farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos antiretrovirales y los problemas concernientes a la adherencia al tratamiento, complica los resultados en niños en comparación a los pacientes adultos (6). Para los pacientes que han fallado a una terapia antiretroviral triple con inhibidores de proteasa, aunque la experiencia es muy limitada, las guías de terapia antiretroviral recomiendan regímenes que contienen doble inhibidor de proteasa o que combinan un inhibidor de proteasa mas un análogo no nucleósido como una alternativa de tratamiento (7).

Actualmente, las estrategias terapéuticas se deben enfocar al inicio temprano de una terapia capaz de suprimir al máximo la replicación viral, reducir el desarrollo de resistencia y preservar la función inmune. Desgraciadamente el tratamiento con los medicamentos actualmente disponibles es a veces limitado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

por falla y progresión de la enfermedad. Estas limitaciones, así como el pobre pronóstico de la infección por VIH en niños, nos lleva a investigar regímenes que combinen una sostenida eficacia, con suficiente tolerabilidad y que sean fáciles de usar en esta población.

TESIS CON
TALLA DE CRICEN

ANTECEDENTES

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en los niños causa una enfermedad de espectro y curso clínico variado. El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) representa la etapa más severa y letal del espectro clínico (8). Las expectativas de los pacientes tratados han cambiado mucho desde finales de 1995, por una serie de factores. Se dispone de un conocimiento mucho más amplio de cómo se comporta el VIH, y hay tres clases de fármacos en la lucha contra el VIH. Estos potentes fármacos constituyen la terapia actual, donde el estándar de oro ó esquemas TARAA (Terapia Antiretroviral Altamente Activa), constituido de un inhibidor de proteasa o un análogo no nucleósido mas dos análogos nucleósidos. Las directrices de un tratamiento óptimo buscan interrumpir indefinidamente la replicación viral.

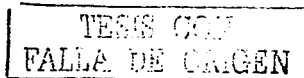
Etiología

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida en niños es causado por un retrovirus llamado virus de la inmunodeficiencia humana tipo uno (VIH-1) y menos comúnmente por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo dos (VIH-2) (8). Desde que se identificó por primera vez el VIH, se han descrito estos dos subtipos cuya similitud genética es de un 40 a 50% (9).

Epidemiología

El VIH-1 se ha asociado con epidemias en Africa central, Haití, Europa y Estados Unidos de América. El subtipo VIH-2, es menos prevalente que el VIH-1 y es endémico en Africa Occidental; se ha encontrado esporádicamente en el Reino Unido, algunos países europeos, Brasil y Estados Unidos de América.

La pandemia de la infección por VIH está compuesta de miles de epidemias separadas que afectan a grupos humanos diseminados a lo largo y ancho del mundo, se expande con rapidez, particularmente en los países subdesarrollados, donde reside la mayoría de la población mundial (más del 90%). Más de 38 millones de individuos han sido contagiados por el VIH desde principios de los años ochenta. Solo en 1997 unos seis millones de personas



(cerca de 16,000 por día) adquirieron el VIH. La panorámica del SIDA hasta Diciembre del 2000 muestra que en el mundo hay mas de 36.1 millones de infectados, de los cuales 25.3 millones están en Africa. En México el primer caso de VIH en adultos se reportó en 1983; y en niños en noviembre de 1986 (adquisición por transfusión). Se han notificado 52000 adultos hasta el 2002, de estos el 80% son del sexo masculino. Los casos de SIDA pediátrico que se han notificado son de aproximadamente 1,200 (10,11).

Mas del 90% del dinero destinado a tratamiento y prevención se gasta en los países industrializados. Esta disparidad explica, por qué las nuevas terapias para doblegar al VIH no han tenido repercusión en los países subdesarrollados.

Patogenia

El virus se transmite de una persona a otra mediante relaciones sexuales, exposición directa a sangre contaminada o por transmisión de la madre al feto o al lactante. Actualmente mas del 90% de los casos en niños son debidos a transmisión perinatal. Los casos de transmisión sanguínea prácticamente han desaparecido gracias a las pruebas de tamizaje universal en bancos de sangre. Sin embargo, hay una preocupación creciente por el aumento de la infección entre adolescentes.

Una vez en el organismo, el virus invade ciertas células del sistema inmunológico (principalmente los linfocitos T cooperadores), se replica en su interior y se propaga a otras células. Estos linfocitos que deben su nombre a que despliegan una molécula denominada CD4 en su superficie, desempeñan un papel central en la inmunidad.

Al principio de una infección, la replicación del virus y la muerte de las células CD4, se ponen de manifiesto por lo grandes niveles de VIH presentes en la sangre y por una disminución notable de la concentración de células CD4.

La población de células CD4 responde estimulando a otras células (los linfocitos T CD8 o citotóxicos), para que intensifique la destrucción de las células infectadas productoras de virus. El organismo produce también anticuerpos en un esfuerzo por contener al virus; sin embargo, el organismo no lo logra

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

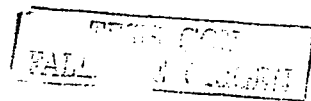
eliminar. Después de una elevada tasa de replicación se llega a un periodo de replicación mínima llamado punto de equilibrio, este punto varía mucho de un paciente a otro y dicta el ritmo de progresión de la enfermedad en los meses o años siguientes (8,9).

Patogenia en niños

Cuando los niveles de CD4 descienden por debajo del 15% de la cuenta de linfocitos en niños (menor de 100 células) el sistema inmune se encuentra depletado, la concentración de VIH se dispara y proliferan los microorganismos que en condiciones normales serían controlados, dando lugar a las infecciones oportunistas potencialmente mortales, que son el signo patognomónico del SIDA (neumocistosis y toxoplasmosis, entre otras). El anexo IV presenta la clasificación inmunológica en niños.

El periodo asintomático es mas corto en niños que adquieren la infección por vía vertical. Frederick y cols. reportan que el promedio de edad para inicio de síntomas en niños infectados por vía vertical de 6.4 meses (promedio 5-10 meses), y por vía sanguínea de 17.8 meses. La sobrevida en los niños infectados por vía vertical se reportaba en 1994 en promedio de 44 meses y por vía sanguínea de 71 meses, aunque con las nuevas terapias se ha incrementado (12,13,14).

Los recién nacidos con cultivo positivo para VIH a las 48 horas, presentan los niveles de ARN-VIH mas altos a los 2 meses de edad, y del 10 al 15% progresan mas rápidamente a la enfermedad. Estos niños tienen un promedio de carga viral de 724,000 copias vs 219,000 en los que no progresan rápidamente. Algunas de las características que presentaran los recién nacidos infectados por VIH en estadio clínico C a los 12 meses de edad, serán hepatomegalia, esplenomegalia, células CD4 menor de 30%, e infecciones oportunistas en los primeros meses de vida (15,16). Datos recientes indican que una elevada carga viral (>299,000 copias/ml) en niños menores de 12 meses de edad puede ser correlacionado con progresión de la enfermedad y muerte.



Cuadro clínico

En general, los lactantes infectados por el VIH se encuentran asintomáticos durante los primeros meses de vida. Aunque se estima que la mediana de edad al comienzo de los síntomas es de tres años para los lactantes con infección perinatal; cada vez mas niños se mantienen asintomáticos durante más de cinco años (8). Las definiciones actuales de vigilancia y el sistema de clasificación pediátrico de los Centros de Control de Enfermedades (CDC) para los niños menores de 13 años que son hijos de madres infectadas por el VIH, consigna la clasificación de SIDA pediátrico en base a las características clínicas que presente el niño; asintomático, síntomas leves, síntomas moderados y síntomas severos (8). El anexo III presenta la clasificación clínica de los niños con VIH/SIDA.

Una de las principales manifestaciones clínicas de infección por VIH en niños es la falla en el crecimiento. Estos niños tienen una tasa de crecimiento significativamente mas baja que los niños no infectados nacidos de madres con VIH. El efecto deletéreo del VIH sobre el crecimiento lineal se ha correlacionado con la carga viral (17). Los niños con infección por VIH y pobre crecimiento tienen cinco veces mas riesgo de muerte. Si el retardo en el crecimiento es relacionado a la carga viral como lo sugiere el estudio realizado por Pollack y cols. una temprana intervención con una terapéutica efectiva que pueda bajar la carga viral sustancialmente, podría disminuir los efectos deletéreos del VIH sobre el crecimiento (18). Otros estudios han sugerido que algunas deficiencias marginales de nutrientes pueden disminuir severamente los procesos inmunológicos y por lo tanto afectar el curso de la enfermedad y la respuesta terapéutica (19, 20).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Diagnóstico de infección por VIH en niños

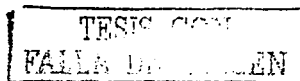
El diagnóstico de infección por VIH suele efectuarse por medio de pruebas de anticuerpos séricos, excepto en los niños menores de 18 meses, en los cuales puede haber anticuerpos maternos adquiridos en forma pasiva. Por lo tanto, las pruebas preferidas son el cultivo del VIH y la detección de secuencias del genoma del VIH utilizando PCR, que son las pruebas mas sensibles y específicas para detectar infección por VIH en los hijos de mujeres infectadas por este virus. Otra prueba es la determinación del antígeno p24. Una sola determinación del antígeno p24 no es recomendable para excluir infección o para hacer diagnóstico de infección en niños menores de un mes de edad, ya que tiene una alta frecuencia de falsos positivos. El anexo II muestra los estudios a realizar para diagnosticar infección por VIH en niños menores de 13 años de edad, de acuerdo a lo recomendado por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) (9).

Tratamiento antiretroviral

Los tratamientos antiretrovirales preservan la salud y prolongan la vida de los pacientes infectados por VIH. A pesar del esfuerzo realizado en el ámbito internacional, su tratamiento aún no es satisfactorio y la gran mayoría de los pacientes infectados por el virus, finalmente mueren por la enfermedad relacionada al VIH (21,22). Disponer de una vacuna, desde luego, sería lo ideal para evitar la infección por el VIH e impedir el SIDA.

Todos los medicamentos anti-VIH o antirretrovirales aprobados intentan detener la replicación del virus dentro de las células inhibiendo la transcriptasa inversa o la proteasa del VIH. Actualmente existen tres grupos de medicamentos utilizados para el tratamiento de la infección por el VIH, estos grupos son: análogos de nucleósido de la transcriptasa reversa, inhibidores de proteasa y análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa.

Análogos de nucleósidos. Los análogos de nucleósido de la transcriptasa reversa, para explicar su acción se podría hablar de que para la construcción del



ADN del VIH; cuando la transcriptasa inversa trata de añadirlos a una cadena en desarrollo del ADN del virus, los fármacos impiden que se complete la cadena. En este grupo se encuentra el primer fármaco anti-VIH, Zidovudina (AZT), que se empezó a usar en 1987. Aprobado para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y de la infección por VIH, ha venido a conformar una piedra angular en el tratamiento antiviral. La zidovudina presenta selectividad hacia las células infectadas por el virus VIH, a través del trifosfato de zidovudina (AZTTP) con la transcriptasa reversa. Actualmente otros análogos de nucleósidos han sido aprobados y, hasta hace poco éstos eran la única clase de antivirales utilizados para el manejo de la enfermedad por VIH. Aunque los análogos de nucleósidos poseen beneficios significativos para pacientes afectados con SIDA, su efectividad como monoterapia esta contraindicado debido al surgimiento de cepas virales resistentes. Mas tarde se demostró que el tratamiento combinado con dos análogos de nucleósidos: zidovudina mas zalcitabina (ddC) o zidovudina mas didanosina (ddI) u otros, proveía más beneficios que la monoterapia. El ACTG 175 demostró que la combinación de zidovudina mas didanosina o zidovudina mas zalcitabina era superior al esquema zidovudina como monoterapia en adultos vírgenes (23); otros estudios mostraron que la combinación era superior a la monoterapia en adultos (24). A pesar de esto en la mayoría de los pacientes, la enfermedad finalmente progresa (1,2,9). Otros análogos de nucleósidos como stavudina (d4T), lamivudina (3TC) y abacavir han sido empleados en ensayos clínicos con gran eficacia. La combinación de tres nucleósidos como zidovudina, lamivudina más abacavir, demostró reducción de la carga viral a <400 copias/ml en 74% en adultos vírgenes a tratamiento a 48 semanas de seguimiento. Estos resultados fueron similares a los reportados con regímenes que contienen inhibidores de proteasa (25). Este mismo esquema en niños previamente tratados con antiretrovirales mostró muy leve supresión de la carga viral, solamente 20% de 102 niños tratados tuvieron carga viral <400 copias/ml después de 48 semanas de tratamiento (26). Emtricitabine es un nuevo análogo nucleósido seguro y efectivo similar a lamivudina. Recientemente se están empleando análogos nucleósidos con vida media prolongada que

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

permite dosificarlos cada 24 horas, tal es el caso de tenofovir y de didanosina (24). Los análogos nucleósidos aprobados por la FDA son zidovudina (AZT), didanosina (ddI), lamivudina (3TC), zalcitabina (ddC), stavudina (d4T), y abacavir (ABC). Todas excepto zalcitabina están disponibles en formulación líquida. Actualmente existen presentaciones de combinación doble (AZT más 3TC) y la presentación de combinación triple (AZT más 3TC más ABC). Estas dos últimas presentaciones son recomendadas para adultos y adolescentes no para pacientes pediátricos menores de 12 años de edad (24).

Inhibidores de Proteasa. Los inhibidores de la proteasa (IP) bloquean el sitio catalítico activo de la proteasa del VIH, impidiendo que se libere de las proteínas recién formadas del VIH. La proteasa del VIH codificada en la región 5' terminal del gen pol, se expresa como parte de una poliproteína gag-pol, la proteína tiene 99 aminoácidos homodímeros, esta proteína tiene actividad de aspartil proteasa. La ruptura de la poliproteína gag produce 3 grandes proteínas (p24, p17 y p7) que contribuyen a que el virión se empaquete y 3 proteínas pequeñas (p6, p2 y p1) con función desconocida. Los sitios de ruptura son secuencias de fenilalanina-prolina o tirosina-prolina. El mecanismo de acción de los inhibidores de proteasa, se debe a que siendo análogos de las secuencias fenilalanina-prolina, evitan la ruptura de las poliproteínas gag-pol, dando la principal acción antiviral de estos fármacos y previniendo oleadas subsecuentes de virus infectantes.

La FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado el uso de 6 inhibidores de proteasa para el tratamiento de pacientes con infección por VIH: mesilato de saquinavir, el ritonavir, el sulfato de indinavir, el mesilato de nelfinavir, el amprenavir (27-30) y la mas reciente combinación lopinavir mas ritonavir.

La incorporación de inhibidores de proteasa en regimenes antirretrovirales combinados ha resultado en un destacado descenso de la morbilidad y mortalidad asociadas con la infección por HIV. En los años 1997 y 1998 la mortalidad fue de 1%, comparado al 5% en 1995 y 1996 (2,31,32). Los regimenes combinados que incluyen un inhibidor de la proteasa han llevado a la supresión profunda y sostenida del virus (33-36). En la actualidad, existen

TEMA CON
FALLA DE ORIGEN

únicamente cuatro inhibidores de la proteasa aprobados para el tratamiento del HIV en pacientes pediátricos: ritonavir, nelfinavir, saquinavir y muy recientemente la combinación lopinavir mas ritonavir.

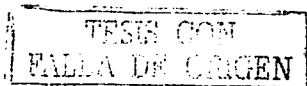
Los IP son metabolizados por el sistema citocromo P450 (CYP), principalmente el subtipo CYP 3A4, la absorción es máxima a las 4 horas de la ingestión, y la vida media es de 1.8 a 5 horas. La penetración del ritonavir al sistema nervioso es del 1% de la concentración plasmática, el indinavir debido a su baja afinidad por las proteínas plasmáticas, tiene mejor penetración y va de 2.2 a 76% de la concentración plasmática.

Al usar los inhibidores de proteasa se deben tener cuidado con las interacciones farmacológicas, ya que se metabolizan por el sistema citocromo P450, cualquier medicamento que inhiba este sistema incrementara los niveles séricos de los IP. Por ejemplo, el ketoconazol incrementa la concentración del área bajo la curva del indinavir en 62%, del nelfinavir en 35% y del saquinavir en 300%. La rifampicina como inductor de citocromo P450, aumenta la eliminación del IP y reduce la concentración plasmática del ritonavir en un 35% (29-32,37).

Los principales efectos colaterales de los IP son: elevación de las aminotransferasas, hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, distribución centripeta de la grasa con giba de búfalo, síndrome cushinoide, y en pacientes hemofílicos se han reportado sangrados.

Se ha observado que los pacientes tratados con inhibidores de proteasa presentan un incremento en la cuenta de células CD4 y CD8.

El impacto sobre la mortalidad de los pacientes tratados con IP en combinación con otros antivirales ha sido ampliamente demostrado. El CDC mostró una reducción en la mortalidad y evidencio que esta se relacionaba con pacientes que tenían cifras de linfocitos CD4 menor de 100 /mm³. En 1998 el HIV Outpatients Study (HOPS), mostró que los pacientes recibiendo esquemas de tratamiento con IP en combinación con otros antivirales, presentaban mas CD4 y menos carga viral que los tratamientos alternativos. Cameron y cols mostraron una reducción del 30% en la mortalidad en pacientes recibiendo IP (36-38). Los tratamiento con IP también han mostrado un impacto en la



reducción de las infecciones oportunistas, como Citomegalovirus (CMV), complejo *Micobacterium avium* (MAC) y neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP). Posterior al inicio de esquemas TARAA (Terapia Antiretroviral Altamente Activa) se ha evidenciado que los esquemas de profilaxis es posible discontinuarlos una vez que los pacientes presenten elevación de los niveles de linfocitos CD4, los eventos de PCP en la era pre-TARAA se presentaban entre el 5-10% para bajar a cero (31, 38,39).

Varios estudios han demostrado disminución del RNA viral VIH-1 en plasma de 1 a 2 logaritmos posterior a tratamientos de 12 semanas con inhibidores de proteasa, incremento de los niveles de CD4, disminución del porcentaje de progresión y del índice de mortalidad. Actualmente la utilización de terapia con varias drogas tiene como fin disminuir la carga viral, retrasar la progresión de la enfermedad y disminuir la aparición de viriones resistentes (30, 36,40).

La terapia antiretroviral combinada con inhibidores de proteasa y dos análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa, resultaron con una prolongada supresión de la carga viral, restauración de la respuesta inmune y disminución de la mortalidad y morbilidad asociada a la infección por VIH-1(31,41). Datos recientes indican que entre un 30 y 50% de los pacientes que recibieron terapia triple convencional con ritonavir o indinavir, presentaron una falla virológica evidente después de 12 a 18 meses de tratamiento (42,43), indicando que el efecto de este tratamiento considerado altamente efectivo es solamente transitorio en pacientes previamente expuestos. En ese estudio la falla virológica asociada a ritonavir o indinavir fue relacionada a mutaciones específicas del VIH (42-44); la resistencia primaria debida a mutaciones en ritonavir fueron distintas de aquellas observadas en saquinavir (45).

Análogos no nucleósidos. Los análogos no nucleósidos difieren en estructura de los análogos nucleósidos; sin embargo, comparten un blanco común, la transcriptasa reversa del VIH. Esta enzima viral es esencial para la transcripción del RNA al DNA. Los análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa, interfieren con la actividad transcripcional de esta enzima uniéndose

TESIS CON
FALLA DE CUBIERN

directamente a ella, pero no al sitio de unión del nucleósido. En contraste los análogos nucleósidos compiten con el nucleósido celular en el sitio catalítico y previene la terminación de la transcriptasa reversa. A pesar de su unión al mismo sitio en la transcriptasa reversa del VIH, los análogos no nucleósidos son estructuralmente diferentes unos de otros y podrían tener diferencias farmacocinéticas sustanciales en las proteínas de unión y su perfil metabólico. En general los análogos no nucleósidos no han sido afectados por los problemas de formulación, como ha sido visto con algunos inhibidores de proteasa y en presentación oral su biodisponibilidad es buena. La penetración tisular de varios agentes en esta clase varía. Estudios in vitro han demostrado que la combinación de nucleósidos y no nucleósidos son frecuentemente sinergistas o por lo menos aditiva. Los análogos no nucleósidos se unen solamente a la transcriptasa reversa del virus VIH-1 y difiere de los análogos nucleósidos en que no tienen efecto en el virus VIH-2 o en el sistema enzimático de otros virus de mamíferos. Los efectos adversos más comunes son rash y hay análogos no nucleósidos que no tienen toxicidad cruzada. Otros agentes antiretrovirales como el abacavir (análogo nucleósido) y el amprenavir (inhibidor de proteasa) también tienen al rash como componente de su perfil de toxicidad (46). Los análogos no nucleósidos aprobados por la FDA son nevirapina, efavirenz y delavirdina.

Al inicio fue lento encontrar el papel de los análogos no nucleósidos en la terapia del VIH. En estudios iniciales los primeros análogos no nucleósidos, fueron empleados como monoterapia o en combinación de regímenes de baja potencia, resultando una rápida emergencia de resistencia. Estudios recientes han mostrado resultados más impresionantes con el uso de análogos no nucleósidos como componentes de regímenes más potentes. Los resultados con análogos no nucleósidos fueron publicados por el estudio INCAS en 1998 (46,47). El estudio INCAS demostró un mejor papel de la nevirapina en terapia antiviral inicial. La primera combinación de un análogo no nucleósido con dos análogos nucleósidos (específicamente nevirapina, zidovudina, didanosina) tuvo alta potencia en el tratamiento de pacientes

TESIS CON
FALLA DE CUBREN

vírgenes y sugirió que el uso de un inhibidor de proteasas no es esencial para el régimen llamado TARAA.

Hay fuerte evidencia que justifica el uso de análogos no nucleósidos. Datos de 48 semanas de seguimiento utilizando efavirenz, zidovudina y lamivudina, han demostrado que esta combinación se compara favorablemente con la combinación de indinavir, zidovudina, y lamivudina. En la guía DHSS (Department of Health and Human Services) el efavirenz ha sido agregado a la lista de los agentes de primera línea combinado con dos nucleósidos para terapia inicial del VIH ya que previamente consistía en inhibidores de proteasa (46, 48).

El estudio Atlántico, un ensayo clínico abierto aleatorizado, reporto datos sobre tres diferentes combinaciones de antiretrovirales en pacientes vírgenes a tratamiento: nevirapina, didanosina y estavudina comparados con indinavir o lamivudina combinados con didanosina y estavudina. La proporción de pacientes con carga viral menores de 50 copias por ml después de 48 semanas de tratamiento fue de 51% para el grupo que utilizo nevirapina, 57% para el grupo que utilizo indinavir y de 49% para el grupo que utilizo lamivudina (49).

Algunos estudios han confirmado la efectividad de efavirenz mas análogos nucleósidos en el tratamiento de pacientes vírgenes y previamente expuestos. Albretch presentó datos de 48 semanas de seguimiento en el cual fueron comparados tres regimenes en pacientes expuestos previamente a análogos nucleósidos y vírgenes a análogos no nucleósidos e inhibidores de proteasa. Los brazos a evaluar fueron: (1.) placebo mas dos análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa mas neftinavir; (2.) Efavirenz mas dos análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa mas placebo y (3.) Efavirenz mas dos análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa mas neftinavir. Los resultados mostraron reducción de la carga viral por debajo de 500 copias/ml en 48 semanas de seguimiento (46).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Intensificación de tratamiento. Para evaluar la intensificación del tratamiento se realizaron estudios de farmacocinética en donde administraron en forma simultánea ritonavir y saquinavir observando que se incrementa en forma considerable el nivel bajo la curva de saquinavir comparado con la administración de saquinavir solo, lo cual incremento también su biodisponibilidad. La terapia combinada de ritonavir-saquinavir y dos análogos nucleósidos da un régimen simple de dos dosis al día sin restricción de alimentos a ingerir y con pocas pastillas (50,51).

En un ensayo clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado en adultos mayores de 18 años, buscando intensificar tratamiento en pacientes con VIH, se comparo el efecto del tratamiento con ritonavir- saquinavir combinados ambos brazos con uno o dos análogos nucleósidos, encontrando que a 48 semanas de tratamiento 91% y 88% tuvieron carga viral no detectable (menos de 400copias/ml). El incremento de linfocitos CD4 fue similar en ambos brazos, 10% discontinuó el tratamiento por los efectos secundarios presentados como diarrea en el 18% y nausea en el 13%. En un paciente se reportó lipodistrofia durante la semana 48 de seguimiento (51) .

ENSAYOS CLINICOS EN NIÑOS

Terapia antiretroviral con monoterapia. El tratamiento con análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa, utilizados como monoterapia en niños sintomáticos se asoció con mejoría en los parámetros clínicos, virológicos, en neurodesarrollo, y en la disminución del antígeno p24 en LCR (52-58). Sin embargo, los efectos benéficos de la monoterapia con zidovudina y didanosina fueron limitados debido al surgimiento de virus resistente en periodos breves de tratamiento (59, 60). Esto era un marcador de la progresión de la enfermedad, trayendo como consecuencia una disminución de la cuenta de células CD4 y pobre incremento ponderal (60).

En niños el incremento observado de los linfocitos CD4 fue transitorio y de escasa magnitud, como se observó en ensayos con zidovudina, donde el incremento fue de 13 células en 12 semanas (54), con lamivudina se observó

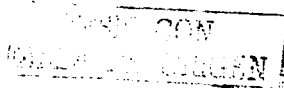
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

una elevación de 16 células en un periodo de 6 meses (61), en algunos ensayos como el de McKinney se observó un incremento inicial de 44 células en 12 semanas con una posterior disminución de 12 células sobre valores basales a las 24 semanas (52). En un ensayo realizado por Kline en 1997 donde comparó zidovudina vs estavudina, observó disminución de células CD4 en ambos grupos, en menor grado en el grupo de estavudina (62). En otro estudio realizado por el mismo autor donde evaluaron estavudina sola, el incremento fue de 10 células en 12 semanas (63). Estudios con monoterapia reportaron reducción de la carga viral transitoria y de baja magnitud de 0.68 a 0.42 Log₁₀ en 6 meses (61). Algunos estudios observaron que los niños que recibieron monoterapia con zidovudina y que tenían virus resistentes desarrollados antes o durante la terapia, mostraron mayor deterioro clínico comparado con aquellos que tenían virus sensibles (64). Aunque hubo pocos estudios, es interesante mencionar que se observó mejor respuesta con el uso de monoterapia con didanosina comparado con zidovudina (65).

Mc Sherry y cols. observaron que entre los niños que recibieron profilaxis con zidovudina y un grupo control, no se observaron diferencias en la proporción de pacientes que se comportaron como progresores rápidos en el tiempo de inicio de transmisión del VIH y grado de replicación viral. Además, no se observó desarrollo de resistencia viral contra la zidovudina en los niños que recibieron profilaxis por 6 semanas para evitar la transmisión perinatal (66). La sobrevida a 24 y 48 semanas en los pacientes con monoterapia fue de 0.89 y 0.79 (52).

Desde los primeros ensayos se observaron efectos colaterales con el uso de zidovudina, siendo la anemia uno de los principales. Pizzo y cols. observaron anemia con hemoglobina menor a 8 gramos en el 66% de los niños sometidos a monoterapia con AZT (53).

Terapia antiretroviral doble con análogos de nucleósidos. Con la llegada de otros análogos nucleósidos se inicia la etapa de terapia combinada con dos análogos nucleósidos. Varios estudios en niños y adultos demostraron la



superioridad de la combinación de dos análogos de nucleósidos sobre la monoterapia (23, 52, 53, 58, 61-63, 65, 67-70). Estudios en niños en donde combinaron zidovudina mas didanosina demostraron que fue mejor que la monoterapia con zidovudina, pero similar a la didanosina (65). Es interesante saber que no se demostró superioridad de la doble terapia de análogos de nucleósidos sobre la monoterapia con didanosina (65,23). Solder y cols. en un pequeño grupo (n=11) evaluaron la combinación zidovudina mas lamivudina vs zidovudina mas didanosina y tuvieron una eficacia similar en un seguimiento de 8 meses (71). Los beneficios clínicos de la doble terapia fueron evidentes, una disminución de la carga viral de 0.6 Log₁₀ asociado a reducción de la progresión del SIDA (71). Bakshi y cols. al comparar terapias con zidovudina vs zidovudina mas zalcitabina observaron una disminución de la cuenta de linfocitos CD4 al año de seguimiento de 25% y 13% respectivamente y una mortalidad anual del 10% y 4% (72). McKinney y cols. demostraron la superioridad de la combinación de zidovudina mas lamivudina sobre didanosina como monoterapia, en este estudio la carga viral disminuyo 0.7 Log₁₀ vs 0.6 Log₁₀ y el incremento de 72 células CD4 a 48 semanas (73).

Terapia antiretroviral triple con inhibidores de proteasa. La combinación de un inhibidor de proteasa con análogos nucleósidos, análogos no nucleósidos o ambos, en estudios en niños y adolescentes, han dado evidencia de la eficacia y seguridad de estos regimenes (74). Los beneficios incluyen una disminución de la mortalidad y mejora en el crecimiento, mejora en la función inmune y una marcada reducción en la incidencia de complicaciones infecciosas (75,76). En ensayos en niños donde se administra terapia combinada con inhibidor de proteasa en pacientes previamente expuestos a análogos de nucleósidos se logra supresión viral a menos de 400 copias/ml en el 27% al 78%, con fallas subsecuentes en el 20 y 44% (77,78). En contraste de los adultos, donde se observa supresión viral en el 43 al 75% (79). La supresión viral en niños vírgenes al tratamiento varia entre el 80 y el 87%. En el estudio de Vígano y cols. llama la atención la elevada proporción de niños que después de 18 meses de seguimiento (87%) tenían menos de 400copias/ml (80). La reducción de la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

carga viral después de 6 a 9 meses de tratamiento con un IP y dos análogos de nucleósidos varía de 1.3 Log₁₀ a 1.94 Log₁₀ y el incremento de linfocitos CD4 varía de 206 a 494 células/mm³ (81). Es importante mencionar que se observa una supresión viral mayor en pacientes no expuestos previamente a ARV con disminución de carga viral de 1.9 a 2.96 Log₁₀ (7), estos datos sugieren que lograr la supresión viral en niños es más difícil y pueden requerirse esquemas ARV más agresivos que en adultos, en parte debido a que sus cargas virales basales son más elevadas y estas parecen descender más lentamente una vez iniciado el tratamiento ARV.

Terapia antiretroviral cuádruple. Con la administración prolongada de terapia triple con un inhibidor de proteasa (IP) hay un creciente número de virus emergentes resistentes, por lo que en casos de falla se recomienda el uso de doble inhibidor de proteasa combinados con análogos de nucleósidos (82). Estudios piloto en niños donde usaron terapias triples basadas en un inhibidor de proteasas como indinavir y ritonavir permitieron observar eficacia con este tratamiento pero también efectos colaterales, semejantes a los observados en adultos.

En un estudio Hoffman y cols. compararon dos esquemas con cuatro antiretrovirales, un brazo compuesto por dos IP como ritonavir, saquinavir combinados con dos análogos nucleósidos vs nelfinavir, saquinavir combinados con dos análogos nucleósidos en niños previamente expuestos; en este estudio hubo una mejor respuesta a la combinación formada por ritonavir, saquinavir, en donde se observó una reducción de la carga viral de 1.4 Log₁₀ a 6 meses de tratamiento mientras que con el grupo de nelfinavir, saquinavir la reducción fue de 0.2 Log₁₀. La cuenta de células CD4 incrementó en 42 células (7%) en el grupo de ritonavir más saquinavir, mientras que el otro grupo hubo una disminución de 19 células (3%) después de 6 meses de seguimiento (83). Es posible que la pobre respuesta a cuatro antiretrovirales (ARV) en este estudio se deba a que estos pacientes expuestos a ARV probablemente habían desarrollado virus resistentes (83).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Starr y cols. reportaron un estudio donde se utilizó la terapia cuádruple, con un inhibidor de proteasa (nelfinavir), un análogo no nucleósido (efavirenz), y dos análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa, este fue realizado en 18 centros con niños de 3 a 16 años, con exposición previa a tratamiento antiretroviral, que tenían un promedio de 699 células CD4 basales y carga viral de 10,000 copias/ml (4 Log₁₀). Después de 48 semanas de tratamiento 80% de los niños tuvieron carga viral no detectable (menos de 400 copias/ml) y 63% tuvo menos de 50 copias/ml, con una reducción de la carga viral de 3 logaritmos. El porcentaje de linfocitos incremento en un 3% (74 células) a las 48 semanas de tratamiento (84).

Lineamientos actuales para tratamiento antiretroviral en niños

Consideraciones generales: Los problemas asociados con la adherencia al tratamiento son una consideración importante cuando se inicia terapia antiretroviral. La terapia es más efectiva en pacientes vírgenes a tratamiento y en quienes tienen menos resistencia a las cepas virales. La mala adherencia, y el tener niveles subterapéuticos de los medicamentos antiretrovirales, particularmente inhibidores de proteasa, puede permitir el desarrollo de resistencia y por consiguiente falla virológica. La participación de las personas que cuidan a los niños, ya sean los padres o tutores es crucial para darle el medicamento en forma apropiada al niño (85,86).

Niños VIH positivos con sintomatología clínica de infección: la terapia antiretroviral es recomendada para todos los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con síntomas clínicos de infección (categoría A, B o C) o con evidencia de inmunosupresión (categoría inmunológica 2 o 3), sin importar la edad o la carga viral. Los ensayos clínicos en adultos y niños han demostrado que la terapia antiretroviral en pacientes sintomáticos retrasan la progresión de la enfermedad y reduce la mortalidad (65,73).

Niños VIH positivos menores de 12 meses de edad, asintomáticos: idealmente, la terapia antiretroviral debería ser iniciada en todos los niños VIH

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

positivos menores de 12 meses de edad tan pronto como sea establecido el diagnóstico. Estos niños son considerados de alto riesgo para la progresión de la enfermedad y el valor predictivo de los parámetros virológicos e inmunológicos ayudan a identificar niños que tendrán progresión rápida no así en los niños mayores de esta edad. La identificación de infección durante los primeros meses de vida permite al clínico iniciar terapia antiretroviral o intensificar el tratamiento durante la fase primaria de la infección. Los ensayos clínicos que documenten el beneficio terapéutico en este grupo de edad, no están disponibles (87).

Elección de la terapia inicial: En base a los datos clínicos, virológicos, e inmunológicos obtenidos de ensayos clínicos en adultos y niños, los tratamientos antiretrovirales se consideran como: fuertemente recomendados, recomendados como una alternativa, ofrecidos en circunstancias especiales y no recomendados.

La terapia antiretroviral agresiva con tres drogas es recomendada en niños como terapia inicial porque provee una mejor oportunidad para preservar la función inmune y retrasa la progresión de la enfermedad.

Basados en estudios clínicos los regímenes fuertemente recomendados incluyen en primer lugar un inhibidor de proteasa y dos análogos nucleósidos, y en segundo lugar un análogo no nucleósido más dos análogos nucleósidos. De los regímenes recomendados como una alternativa de terapia inicial incluyen un análogo no nucleósido que incluye nevirapine mas dos análogos nucleósidos, ó un régimen triple que incluye tres análogos nucleósido como abacavir, AZT y 3TC.

Las metas actuales de la terapia antiretroviral son disminuir al máximo la replicación viral, preferiblemente llegar a niveles no detectables el mayor tiempo posible, preservar o restaurar la función inmune y minimizar la toxicidad de la droga.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.

- ¿ Cual esquema cuádruple (neftinavir, efavirenz, stavudina y didanosina vs ritonavir, saquinavir, stavudina y didanosina) es más eficaz en alcanzar niveles no detectables de carga viral en niños con infección por VIH con exposición previa a terapia antiretroviral?
- ¿ Cuales son las diferencias en cuanto a tolerancia y eventos adversos con ambos esquemas?

JUSTIFICACION

El objetivo de la terapia antiretroviral en pacientes pediátricos con infección por VIH-1 es el de reducir la carga viral plasmática a niveles no detectables, ya que esos niveles reflejan el grado mínimo de replicación del virus en el paciente infectado. El nivel mínimo de replicación viral podría reducir la aparición de serotipos de VIH-1 resistentes. Los estudios con terapia antiretroviral altamente activa (TARAA) en niños han tenido resultados menos impresionantes que en adultos (donde se han realizado la mayoría de los ensayos). Esto sugiere que la supresión permanente de la carga viral en niños con infección por VIH-1 es difícil. En nuestra clínica el uso de terapia antiretroviral triple en niños previamente expuestos mostraron fracaso terapéutico hasta en un 50% a un año de seguimiento (88). Claramente esto nos lleva a la necesidad de evaluar nuevas combinaciones de terapia de rescate en niños con falla a tratamiento; por ejemplo, la terapia con cuatro drogas podría ampliar las alternativas de tratamiento en esta creciente población.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS

- El esquema de ritonavir, saquinavir, stavudina y didanosina es más eficaz y seguro que el esquema nefinavir, efavirenz, stavudina y didanosina para el manejo de pacientes pediátricos con infección por VIH y falla previa a antiretrovirales.

OBJETIVOS

General

- Comparar la eficacia y seguridad de dos esquemas antivirales en niños con infección por VIH-1 con falla previa a terapia antiretroviral.

Primarios

- Comparar el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable con los dos tratamientos
- Comparar el porcentaje de pacientes que disminuyeron la carga viral $\geq 1 \text{ Log}_{10}$ al final del estudio
- Evaluar el incremento de linfocitos CD4 en ambos tratamientos
- Evaluar los efectos adversos tanto clínicos como de laboratorio en ambos esquemas

Secundarios

- Evaluar la incidencia de eventos infecciosos
- Evaluar el incremento de peso y la talla

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Población en estudio: Niños con infección por VIH documentada, desde tres hasta los 15 años, con falla previa a tratamiento antiretroviral.

Síto: El presente estudio se realizó en la Clínica de Inmunodeficiencias (CLINDI) del Hospital Infantil de México "Federico Gómez."

Diseño de estudio: Ensayo clínico, abierto aleatorizado y comparativo entre dos tratamientos.

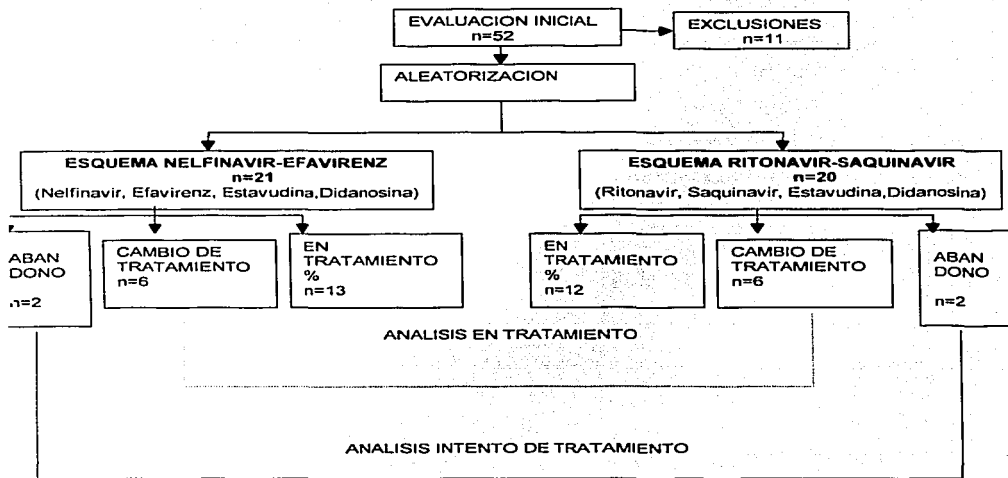
Duración de el estudio: 12 meses

Esquemas evaluados:

- Esquema Nelfinavir, Efavirenz, D4T (Stavudina) y DDI (Didanosina)
- Esquema Ritonavir, Saquinavir, D4T (Stavudina) y DDI (Didanosina)

Aleatorización: Se aleatorizó al paciente (en una urna con reemplazo) para asignarlo a cualquiera de los dos esquemas antivirales. El esquema Nelfinavir-Efavirenz esta compuesto de Nelfinavir, Efavirenz, Estavudina y Didanosina y el esquema Ritonavir-Saquinavir de Ritonavir, Saquinavir, Estavudina y Didanosina. Para iniciar tratamiento no fue necesario hospitalizar a los pacientes, ya que todos los medicamentos se administran por vía oral, y no hay efectos adversos inmediatos (horas) sino que estos se presentan en las primeras cuatro semanas.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez que el paciente se diagnosticó con infección por HIV-1 se les realizó una historia clínica completa y se tomaron exámenes de laboratorio básales para evaluar si no presentaba contraindicaciones para ingresar al estudio como son alteración en la función hepática, renal, anemia con hemoglobina menor a 8.0 gr/dl, plaquetopenia menor de 100,000 células/ ml, neutropenia menor de 500 células/ml. Se tomaron también carga viral y cuenta de células CD4 y basándose en la evaluación clínica e inmunológica se clasificó al paciente en las categorías respectivas (ver anexo). Se excluyeron 11 pacientes ya que presentaban alguna de las siguientes alteraciones: anemia, trombocitopenia, tuberculosis, desnutrición severa. Se solicitó autorización al padre o tutor para entrar al estudio, aleatorizándose a uno de los dos tratamientos. Una vez que el paciente inició la terapia se citó al mes para revisión clínica y evaluación de pruebas de función hepática, renal, y biometría hemática completa, amilasa, DHL, CPK, ácido úrico, buscando efectos colaterales de laboratorio y reacciones adversas al medicamento especificadas en la hoja de captura. Se dieron indicaciones a los padres o tutores, para que en caso de que el niño llegara a presentar alguna reacción adversa, o algún cuadro infeccioso, se llevara en forma inmediata al Hospital Infantil de México, para darle la atención que requiriera. Todos los pacientes se citaron cada 4 meses para evaluación clínica y de laboratorio. Los estudios de laboratorio como CD4 se realizaron en el Instituto de Cancerología y los exámenes generales de laboratorio se realizaron en el Hospital infantil de México. Los exámenes de carga viral se realizaron en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Los estudios de cultivo viral, PCR, antígeno p24, Anticuerpos IgA contra virus HIV se realizaron en el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE). Los estudios generales de laboratorio fueron pagados por el Hospital Infantil de México. La determinación de CD4 y carga viral fueron pagados por el fondo creado en la clínica de inmunodeficiencias (CLINDI) de la institución. Los medicamentos empleados fueron donados por FONSIDA al Hospital Infantil de México Federico Gómez. El estudio no fue patrocinado por ningún laboratorio farmacéutico que comercializa con antiretrovirales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS (DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS)

Tratamientos

RITONAVIR

Preparación: Solución oral, cápsulas

Dosis pediátrica: 250-400mg/m²SC cada 12 horas cuando se combina con saquinavir.

Efectos colaterales: náuseas, vómito, diarrea, distribución anómala de grasa, niveles elevados de triglicéridos y colesterol, lipodistrofia, intolerancia a la glucosa.

SAQUINAVIR

Preparación: cápsulas

Dosis pediátrica: (bajo estudio) 50mg/kg, 3 dosis cuando se administra solo. 33mg/Kg, 3 dosis cuando se administra con nelfinavir. 15-30mg/Kg, 2 dosis cuando se administra con ritonavir.

Efectos colaterales: Diarrea, niveles elevados de triglicéridos y colesterol, lipodistrofia, intolerancia a la glucosa.

NELFINAVIR

Preparación: polvo o cápsulas

Pediátrica: 30mg/kg/do cada 8 hrs. (máximo 750mg 3 veces al día)

Adolescentes y adultos. 750mg/do cada 8 hrs.

Efectos colaterales: diarrea, distribución anómala de grasa, niveles elevados de triglicéridos y colesterol, intolerancia a la glucosa.

STAVUDINA (D4T), Zerit

Preparación: solución: 1 mg/ ml; Cápsulas: 15, 20, 30 y 40 mgs.

Pediátrico: 1 mg/ kg cada 12 hrs, hasta 30 kgs de peso. (Máximo 40mg cada 12 hrs).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Adolescentes y adultos: en mayores de 60 kgs dar 40 mgs cada 12 hrs y en menores de 60 kgs dar 30 mgs dos veces al día.

Efectos colaterales: Cefalea, diarrea, erupciones en piel,

Menos común: neuropatía periférica, pancreatitis y elevación de enzimas hepáticas.

IDANOSINA (DDI)

Preparación: comprimidos, polvo para preparación oral

Dosis: 100mg/m²sc/do c/12 horas. (máximo 200-250mg c/12 horas)

Efectos colaterales: cefalea, diarrea

Menos común: pancreatitis, neuropatía periférica

EFAVIRENZ

Preparación: cápsulas de 50,100 y 200mg

Dosis: Pediátrico, pacientes mayores de tres años de edad:

10-15 Kg de peso 200 mg Vía oral cada 24 horas

15-20 Kg de peso 250 mg Vía oral cada 24 horas

20-25 Kg de peso 300 mg Vía oral cada 24 horas

25-32.5 Kg de peso 350 mg Vía oral cada 24 horas

32.5-40 Kg de peso 400 mg Vía oral cada 24 horas

≥ 40 Kg de peso 600 mg Vía oral cada 24 horas

Efectos colaterales: Reacciones dermatológicas: rash, urticaria, Eritema multiforme, Sx de Steven Jhonson. Sistema Nervioso: somnolencia, insomnio, confusión, agitación, amnesia. (24, 89).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Todos los niños comprendidos en la edad de 3 a 15 años de edad de la Clínica de Inmunodeficiencias (CLINDI) con diagnóstico de Infección por VIH, de acuerdo a los criterios de CDC 1994 y el MMWR 1997 (ver anexo I)
- Los pacientes cuyos padres aceptaron por escrito entrar al estudio
- Pacientes con falla a tratamiento antiretroviral previo.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Paciente que por su indicación clínica o su gravedad ameritaron una terapia antiretroviral no escogida en forma aleatoria (Pacientes que llegaron en estadio C, ver anexo de clasificación clínica e inmunológica anexo II)
- Pacientes que los padres o tutores no aceptaron ingresar al estudio
- Pacientes que tuvieron hemoglobina menor de 8.0 grs/dl
- Neutropenia menor de 500 células/mm³ o que estuvieran empleando otros fármacos en investigación que pudieran confundir los resultados.
- Pacientes en malas condiciones generales como Síndrome de desgaste.
- Pacientes con infección por gérmenes oportunistas.
- Pacientes en tratamiento con antifímicos o algún medicamento que interactúe con los fármacos antiretrovirales.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Los pacientes que ingresaron al protocolo y no terminen el estudio por abandono.

MÉDIDAS DE EFECTIVIDAD:

- Reducción de Carga viral de mas de 1 logaritmo sobre la carga viral basal en un lapso de 6 meses
- Incremento de células CD4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN 35

CRITERIOS DE FALLA AL TRATAMIENTO

Viroológica

- Disminución en la carga viral de menos de 1 logaritmo, sobre la carga viral basal en un lapso de 8 a 12 semanas
- Carga viral no suprimida a niveles indetectables después de 4-6 meses de tratamiento
- Detección nuevamente de niveles de RNA de HIV-1 en un paciente que previamente ya hubiese presentado niveles indetectables
- Un incremento en la carga viral de más de 0.5 log₁₀ sobre niveles basales

Inmunológico

- Cambio en la clasificación inmunológica (ver anexo de clasificación inmunológica)
- En pacientes con CD4 menor de 15 % (categoría 3) con una persistente disminución de 5 percentilas o más en el porcentaje de CD4 (ejem. de 15% a 10% o de 10% a 5%)
- Una rápida caída en la cuenta de CD4 del valor basal de más de 30% para el conteo absoluto de células en menos de 6 meses

Clínica

- Falla en el crecimiento, definido como un persistente retraso en la velocidad de crecimiento a pesar de una adecuada ingesta de nutrientes
- Progresión de la enfermedad definida como avance de una categoría clínica a otra (ejemplo de la A a la B)

Evaluaciones de laboratorio

Se obtuvieron muestras de sangre y orina para los análisis de rutina de laboratorio clínico. El muestreo se realizó basal y cada cuatro meses sin consideración de las condiciones de ayuno. Estos análisis de laboratorio se realizaron en los laboratorios del Hospital Infantil de México Federico Gómez sin ningún costo para el paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

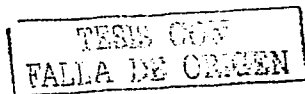
- Las evaluaciones de hematología incluyeron: recuento de glóbulos blancos, recuento diferencial, recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito (volumen de células desplasmalizadas), volumen celular promedio, concentración promedio de hemoglobina celular, recuento cuantitativo de plaquetas, tiempo de protrombina, y tiempo parcial de tromboplastina activada.
- Los análisis de química sanguínea incluyeron: glucosa, urea en sangre, creatinina, bilirrubina total, SGOT (AST), SGPT (ALT), fosfatasa alcalina, LDH, CPK, amilasa sérica, proteínas totales, ácido úrico, sodio, potasio, magnesio, cloruro, fósforo, calcio, albúmina, triglicéridos y colesterol, ácido úrico
- Los análisis de orina incluyeron: densidad específica, pH, proteína, glucosa, cetonas, urobilinógeno y examen microscópico

Citometría de Flujo (medición de CD4)

La determinación de subpoblación de linfocitos CD4+ se realizó cada seis meses en el Instituto Nacional de Cancerología mediante citometría de flujo. Se obtuvieron muestras para citometría de flujo [Incluso pero no restringido a recuentos de células CD₄ y CD₈ (absoluto y porcentual)]. La citometría de flujo incorpora dos o más emisiones fluorescentes en un sistema de detección de múltiples niveles de combina rayos láser inducidos por fluorometría, diferencia poblaciones de moléculas, células (linfocitos CD₄, CD₈), y partículas de acuerdo al tamaño y forma. Estas moléculas, células y partículas pueden ser niveladas con diferentes niveles de fluorescencia, tal como B-phycoeritrina, isotiocianato fluoresceína, rodamina 6G. Las mediciones son realizadas automáticamente.

Virología

La cuantificación de copias de RNA de VIH-1 se realizó cada seis meses en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Subirán. La cuantificación de copias de RNA de VIH-1 se realizó mediante una técnica comercial (Amplicor Monitor, Laboratorios Roche, Mexico) para VIH-1, versión 1.5 con un límite de detección de 50 copias. Esta es una prueba de amplificación in vitro de ácidos nucleicos



para la cuantificación del ARN del virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en el plasma humano. La prueba se basa en cinco procesos fundamentales: a) preparación de la muestra; b) transcripción inversa del ARN diana para generar ADNc (ADN complementario); amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) de este ADNc con cebadores complementarios específicos del VIH-1; d) hibridación del ADN amplificando con sondas oligonucleotídicas específicas para las diana ; y e) detección por colorimetría del ADN amplificado y unido a la sonda.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizo estadística descriptiva de las variables analizadas. Cálculo de frecuencias simples y proporciones de variables nominales, y medidas de tendencia central y de dispersión de variables numéricas. La carga viral RNA HIV-1 se transformó a logaritmos para normalizar su distribución y se compararon entre los grupos empleando una la prueba de T de Student. Para variables categóricas, se utilizo la prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher cuando se requirió. Se calculo la incidencia de infección en ambos brazos, tomando como numerador el numero de eventos infecciosos y como denominador la relación tiempo/persona. Para variables numéricas que no tuvieron distribución normal se compararon medias entre los dos grupos empleando la prueba de U de Mann Withney o Wilcoxon (90).

Nivel de análisis:

Intento de tratamiento: Incluye a todos los pacientes que iniciaron algún brazo de terapia antiretroviral, y aquellos que no completaron seguimiento por haber presentado falla al tratamiento, abandono al tratamiento o alguna reacción adversa en grado importante.

En tratamiento: Incluye a aquellos pacientes que iniciaron un brazo de terapia antiretroviral y que completaron seguimiento, y a aquellos pacientes que se les cambio el tratamiento.

TEMAS CON
FALLA DE ORIGEN

TAMAÑO DE LA MUESTRA

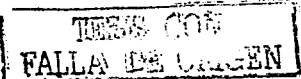
El tamaño de la muestra fue calculado en base a resultados de un estudio previo realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (88) donde se compararon dos esquemas de tratamiento antiretroviral (doble contra triple) en niños con VIH. En este estudio se obtuvieron diferencias de medias de reducción de carga viral de 1 logaritmo y la desviación estándar de 1.21 entre los grupos. Empleando un nivel de significancia del 0.05 y una potencia del 90% (90) el tamaño de la muestra requerido para alcanzar una diferencia estadísticamente significativa fue de 25 niños en cada grupo.

Se utilizó la siguiente formula:

Formula	Datos
$n = \frac{2\sigma^2 (z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{\Delta^2}$	$\sigma^2 = 1.21$ $\Delta^2 = 1$ $z_{\alpha} = 1.96$ $z_{\beta} = 1.28$

Potencia: La potencia calculada para el estudio es de 91% empleando la siguiente formula:

Formula	Datos
$k = \frac{n_2}{n_1} = \frac{(-Z_{1-\alpha/2} + \sqrt{n_1} \Delta)^2}{\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2} / k}$	$= \frac{-1.96 + \sqrt{23} (1)}{\sqrt{(1.2)^2 + (1.2)^2} / 0.95} = 0.91$
$k = n_2/n_1$	



ASPECTOS ETICOS

Provisión de medicamentos

Los medicamentos fueron otorgados por FONSIDA y son gratuitos en el sector salud para la población infantil de por vida.

Responsabilidades del Investigador: Fueron basadas de acuerdo a las buenas prácticas clínicas de la Asociación Mundial de Medicina de la Declaración de Helsinki (91), donde dice que la misión del médico es velar por la seguridad y la salud de la gente. Su conocimiento y conciencia estará dedicado al cumplimiento de su misión. Y también en base a la Ley General de Salud.

Consentimiento informado: Los investigadores aseguraron que cada paciente y/o tutor recibiera una explicación adecuada de los objetivos, métodos, beneficios y riesgos de este estudio, y que firmaran voluntariamente y se anotara la fecha en la carta de consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Institución antes de participar en el estudio (Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética, por el Comité de Investigación y el Comité de Bioseguridad del HIM en Agosto del 2000). El investigador explicó que el paciente o su padre (tutor) tienen el derecho de negarse a participar en el estudio o retirarse del mismo en cualquier momento por cualquier motivo, sin que esto afecte o se le niegue su tratamiento. Se entregó al padre o tutor una copia del consentimiento informado firmado y fechado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Características generales de los pacientes estudiados

Se estudiaron un total de 41 niños, los cuales se siguieron por 12 meses; 21 fueron aleatorizados al esquema de Nelfinavir-Efavirenz, y 20 al esquema de Ritonavir-Saquinavir, ambos grupos estaban combinados con dos análogos de nucleósidos (d4t más ddi). Todos los niños se encontraban en el estadio clínico A y B de acuerdo a la clasificación clínica del CDC. Las características basales fueron similares en ambos esquemas de tratamiento como se muestra en el cuadro 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas en sus características al ingresar al estudio, lo que confirma que la aleatorización funcionó en forma correcta. Antes de iniciar el estudio 23 niños (56.1%) estuvieron recibiendo dos análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (d4t,ddi); 14 niños (34.1%) estuvieron recibiendo dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa mas un inhibidor de proteasa (AZT, 3TC, ritonavir) y 4 niños (9.8%) estuvieron recibiendo dos análogos nucleósidos inhibidores de la transriptasa reversa (d4t, 3TC) (Cuadro 1). En el esquema Nelfinavir-Efavirenz dos pacientes abandonaron el estudio (un paciente se cambió de unidad hospitalaria y otro dejó de asistir a la clínica), en el esquema Ritonavir-Saquinavir dos pacientes abandonaron el estudio debido a que se cambiaron de unidad hospitalaria. Seis pacientes del brazo Nelfinavir-Efavirenz y seis del brazo Ritonavir-Saquinavir por indicación clínica o su gravedad (Pacientes que llegaron al estadio C, y que tuvieron incremento de la carga viral), ameritaron cambio de terapia antiretroviral.

Efecto del tratamiento en la carga viral

La reducción de la carga viral después de iniciado el tratamiento antiretroviral para ambos grupos se muestra en el cuadro 2. En el análisis de intento de tratamiento; en el esquema Nelfinavir-Efavirenz, el promedio de reducción de carga viral a los 6 meses fue de 1.8 Log₁₀ y en el esquema Ritonavir-Saquinavir de 1.5 Log₁₀ (p > 0.05 entre grupos). Sin embargo, a los 12 meses, el promedio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de reducción de carga viral en el esquema Nelfinavir-Efavirenz fue de 1.7 Log₁₀ y en el de Ritonavir-Saquinavir de 1.9 Log₁₀ ($p > 0.05$ entre grupos).

El análisis de tratamiento mostró que con el esquema Nelfinavir-Efavirenz, el promedio de reducción de carga viral a los 6 meses fue de 1.6 Log₁₀ y en el esquema Ritonavir-Saquinavir de 1.9 Log₁₀ ($p > 0.05$ entre grupos). A los 12 meses el promedio de reducción de carga viral en el esquema Nelfinavir-Efavirenz fue de 1.7 Log₁₀ y en el esquema Ritonavir-Saquinavir de 2.0 Log₁₀ ($p > 0.05$ entre grupos) (Figura 1).

También se analizó la proporción de pacientes con carga viral no detectable. En el análisis de intento de tratamiento después de 12 meses la carga viral fue no detectable en el 33.3% de los pacientes en el esquema Nelfinavir-Efavirenz, comparado con el 45.0% del esquema Ritonavir-Saquinavir ($p > 0.05$). Mientras que el análisis de tratamiento, después de 12 meses la carga viral no detectable fue al 36.8% de los pacientes con el esquema Nelfinavir-Efavirenz, comparado con el 50.0% de los pacientes con el esquema Ritonavir-Saquinavir ($p > 0.05$ entre grupos) (Figura 2). Los pacientes que no llegaron a tener niveles indetectables pero que redujeron la carga viral mas de un logaritmo a los 6 y 12 meses se muestran en el cuadro 2.

Efecto del tratamiento en los linfocitos CD4

Los cambios en el número absoluto de células CD4 se muestran en el cuadro 3. En el análisis de intento de tratamiento; la mediana de incremento de células CD4 a los 6 meses fue de 51 células en el esquema Nelfinavir-Efavirenz y de 184 células en el esquema Ritonavir-Saquinavir ($p < 0.05$). A los 12 meses la mediana de incremento de CD4 fue de 335 células en el esquema Nelfinavir-Efavirenz comparado con 177 células del esquema Ritonavir-Saquinavir ($p < 0.05$).

En el análisis de tratamiento; la mediana de incremento de CD4 a los 6 meses fue de 63 células en el esquema Nelfinavir-Efavirenz comparado con 159 células del esquema Ritonavir-Saquinavir ($p < 0.05$ entre grupos). A los 12

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

meses los pacientes en el esquema Nelfinavir-Efavirenz incrementaron 317 células y en el esquema Ritonavir-Saquinavir 198 células ($p < 0.05$) (Figura 3).

Incidencia de infección

El análisis de intento de tratamiento mostró una tasa de incidencia de infección de 2.1 infecciones por niño/año en el esquema Nelfinavir-Efavirenz y de 1.3 en el esquema Ritonavir-Saquinavir ($p < 0.05$ entre grupos). En el análisis de tratamiento la tasa de incidencia de infección también fue superior en el esquema Nelfinavir-Efavirenz comparado con el Ritonavir-Saquinavir (2.6 vs 1.4; $p < 0.05$) (cuadro 4). Se obtuvo la tasa de incidencia de infección por entidad clínica, así pues en el análisis de intento de tratamiento en el esquema Nelfinavir-Efavirenz se encontró una tasa de incidencia de neumonía de 0.33 eventos por niño/año y en el esquema Ritonavir-Saquinavir de 0.09 eventos por niño/año ($p > 0.05$). En el análisis de tratamiento no se encontró diferencia entre la tasa de incidencia de neumonía en ambos esquemas (0.30 vs 0.16; $p > 0.05$). La tasa de incidencia de otitis en el análisis de intento de tratamiento en el esquema Nelfinavir-Efavirenz fue de 0.23 y en el esquema Ritonavir-Saquinavir de 0.79 ($p > 0.05$); en el análisis de tratamiento fue de 0.30 para el esquema Nelfinavir-Efavirenz y de 0.91 para el esquema Ritonavir-Saquinavir ($p > 0.05$). La tasa de incidencia de sinusitis en el análisis de intento de tratamiento en el esquema Nelfinavir-Efavirenz fue de 0.23 y en el esquema Ritonavir-Saquinavir de 0.04 ($p > 0.05$); en el análisis de tratamiento en el esquema Nelfinavir-Efavirenz fue de 0.23 y en el esquema Ritonavir-Saquinavir de 0.08 ($p > 0.05$). La tasa de incidencia de diarrea en el esquema Nelfinavir-Efavirenz en el análisis de intento de tratamiento fue de 0.19 y en el esquema Ritonavir-Saquinavir de cero ($p > 0.05$); y en el análisis de tratamiento de 0.23 para el esquema Nelfinavir-Efavirenz y de cero para el esquema Ritonavir-Saquinavir ($p > 0.05$) (Cuadro 4).

Crecimiento y desarrollo

Los cambios somatométricos se analizaron a los 12 meses de seguimiento, en el análisis de intento de tratamiento no se observaron diferencias en los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

incrementos mensuales de peso (146gr/mes vs 158 gr/mes; $p > 0.05$) ni de talla (4mm/mes vs 5mm/mes; $p > 0.05$) entre los dos esquemas (Nelfinavir-Efavirenz vs Ritonavir-saquinavir). En el análisis de tratamiento no se observa diferencia en incremento de peso entre ambos grupos a los 6 y 12 meses de seguimiento, sin embargo, se observó diferencia entre los dos esquemas favoreciendo al esquema de Ritonavir-Saquinavir en los incrementos mensuales de talla (3mm/mes vs 4mm/mes; $p < 0.05$) (Cuadro 5).

El peso para la edad en valores z en el análisis de intento de tratamiento y en tratamiento se muestran en el cuadro 6. Los niños mostraron cambios en la distribución de su estado nutricional con respecto a la evaluación basal después de 12 meses de seguimiento. En el análisis de intento de tratamiento en el esquema Ritonavir-Saquinavir el 30% de los pacientes eutróficos aumentó a 45% ($p 0.02$) y la proporción con desnutrición de leve a moderada se redujo de 65% a 50%. En el esquema Nelfinavir-Efavirenz la proporción de pacientes eutróficos aumentó de 47.6% a 52.3% ($p > 0.05$) y la progresión de niños con desnutrición leve y moderada se redujo de 52% a 48%. En el análisis de tratamiento no se observa modificación en el porcentaje de pacientes eutróficos con ambos esquemas (Cuadro 6).

Eventos adversos

Solo se presentaron eventos adversos leves en ambos esquemas. No se observó toxicidad a nivel del sistema nervioso central como somnolencia, insomnio, confusión, agitación ni amnesia. Ambos esquemas fueron bien tolerados durante los 12 meses de seguimiento, no se discontinuó el tratamiento por efectos adversos severos.

La proporción de eventos adversos fue de 52.4% con el esquema Nelfinavir-Efavirenz y de 50.0% con el esquema Ritonavir-Saquinavir. Cuatro niños (19.0%) presentaron náusea con el esquema Nelfinavir-Efavirenz y siete niños (35.0%) con el esquema Ritonavir-Saquinavir ($p 0.01$). El vómito no se presentó en el esquema Nelfinavir-Efavirenz y en el esquema Ritonavir-

Saquinavir lo presentaron 3 niños (15.0%) ($p < 0.001$). Hubo cuatro casos de diarrea probablemente asociados al uso de nelfinavir ($p < 0.001$) (Cuadro 7).

El rash lo presentaron dos niños con el esquema Nelfinavir-Efavirenz (9.5%), este apareció en la segunda semana de iniciado el tratamiento y fue maculopapular localizado en cara y cara anterior de tórax, no se acompañó de fiebre y no afectó mucosas. No se presentó ningún caso con el esquema Ritonavir-Saquinavir.

Alteraciones de laboratorio

En general las principales alteraciones de laboratorio fueron pocas. En ambos esquemas los valores séricos de glucosa permanecieron en rangos normales. Con el esquema Nelfinavir-Efavirenz un niño (4.8%) presentó colesterol $> 240\text{mg/dL}$, mientras que con el esquema Ritonavir-Saquinavir 2 niños (10.0%) ($p > 0.05$). En ambos esquemas tres niños presentaron triglicéridos $> 200\text{mg/dL}$ (14.3% vs 15.0%) ($p > 0.05$). Solo un niño del esquema Nelfinavir-Efavirenz presentó leucopenia de 3700 que mejoró en forma espontánea y sin cambio de tratamiento. No se discontinuó el tratamiento por las alteraciones de laboratorio presentadas.

DISCUSION

Los resultados de este ensayo clínico, comparando dos esquemas de terapia antiretroviral con cuatro drogas nos muestra que las diferencias de carga viral entre los dos esquemas no fueron estadísticamente significativas, y la reducción de casi dos logaritmos de la carga viral con respecto al nivel basal en ambos grupos es útil en pacientes previamente expuestos. Ambos esquemas incrementan significativamente los niveles de células CD4+; sin embargo, con el esquema ritonavir-saquinavir se tiene una velocidad de crecimiento mayor y una incidencia de infección menor que con el esquema nelfinavir-efavirenz.

En nuestro estudio en el análisis de tratamiento se incluyeron los pacientes a los que se les cambio el tratamiento y los que completaron el seguimiento para no afectar la efectividad de la asignación aleatoria y producir comparaciones sesgadas. Así pues, en el análisis de los ensayos clínicos con terapia antiretroviral, podemos decir que la utilidad del análisis de intento de tratamiento es para indicarnos las características reales de tolerabilidad y adherencia a tratamiento de los pacientes, mientras que el análisis en tratamiento refleja de mejor forma la potencia de los tratamientos empleados (92).

En nuestro estudio en el análisis de tratamiento la reducción de la carga viral a los 12 meses fue de 1.7 Log₁₀ con el esquema nelfinavir-efavirenz y de 2.0 Log₁₀ con el esquema ritonavir-saquinavir. Esta deducción de carga viral aunque no fue estadísticamente significativa, es importante clínicamente para nuestros pacientes ya que son niños que estuvieron expuestos previamente a tratamiento antiretroviral, con falla virológica al termino de los mismos.

Un estudio realizado por Hoffman y cols. evaluó la combinación de ritonavir mas saquinavir en pacientes pediátricos previamente expuestos a terapia entiretroviral, encontrando una reducción de 1.4 Log₁₀ después de 6 meses de tratamiento (83). La reducción de la carga viral en ese estudio fue 0.6 Log₁₀ inferior a la reducción alcanzada con esta combinación en nuestros pacientes.

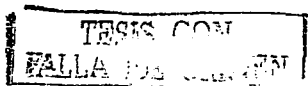
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con el esquema nelfinavir y efavirenz mas dos análogos nucleósidos Starr y cols. reportaron una reducción de 2.7 Log₁₀ a 48 semanas de tratamiento en pacientes pediátricos (84). En nuestro estudio encontramos una reducción de 1.7 Log₁₀ a 12 meses de seguimiento de niños previamente expuestos a terapia antiretroviral (84).

Este efecto de moderada reducción de carga viral observada en nuestro estudio con ambos esquemas a 12 meses de tratamiento podría deberse a la intensidad con que estas poblaciones se expusieron previamente a tratamiento antiretroviral, ya que gran proporción de pacientes de ambos esquemas habían sido expuestos a dos o tres tratamientos previos, provocando probablemente mutaciones y resistencia a los antiretrovirales empleados.

La supresión viral es mayor en pacientes no expuestos previamente a terapia antiretroviral, y se ha observado disminución de la carga viral de 1.9 a 2.96 Log₁₀ (6), otros estudios han reportado el 71% de pacientes con niveles no detectables (94). Estos datos sugieren que lograr la supresión viral en niños es muy difícil y pueden requerirse de esquemas mucho más agresivos que en el adulto, en parte porque sus cargas virales basales son mas elevadas y estas parecen descender más lentamente una vez iniciado el tratamiento antiretroviral.

En un estudio realizado en niños por Kline y cols. se compararon dos grupos de tratamiento uno formado por saquinavir mas dos análogos de nucleósidos y el otro grupo con nelfinavir mas saquinavir mas dos análogos nucleósidos, a la semana 72 de seguimiento el grupo de saquinavir logró una reducción de 2.12 Log₁₀ y un incremento de CD4 de 292 cel/ml, cinco de los 14 niños (36%) tenían menos de 50 copias/ml, mientras que en el grupo de nelfinavir más saquinavir lograron una reducción de carga viral de 2.58 Log₁₀ y un incremento de 154 células CD4; ocho de 13 niños (62%) lograron una supresión viral de menos de 50 copias/ml. Se observó desarrollo de resistencia a saquinavir a la



semana 48 (desarrollo mutación M184) en cuatro niños en el grupo donde se administro solo y en un niño en el grupo donde se administró combinado (3).

El potente efecto de combinar dos inhibidores de proteasa ha sido también documentado con otros esquemas diferentes al de Ritonavir-Saquinavir. El Lopinavir-Ritonavir, es una combinación recientemente aprobada por la FDA y estudiada en pacientes adultos previamente expuestos a terapia antiretroviral. En el análisis de intento de tratamiento, a 96 semanas de tratamiento, 50% de los pacientes tuvieron carga viral no detectable (< 50 copias/ml) y en el análisis de tratamiento 63% tuvieron carga viral no detectable (93). La combinación de Lopinavir-Ritonavir también ha sido estudiada en niños vírgenes y previamente expuestos a terapia antiretroviral. Cahn y cols. encontraron en el análisis de intento de tratamiento que la proporción de pacientes con carga viral no detectable (< 50 copias/ml) a 48 semanas de tratamiento fue de 71% en pacientes vírgenes, y de 63% en pacientes previamente expuestos (94).

Basándose en lo anterior resalta la importancia e interés en llevar a cabo más ensayos clínicos como el presente estudio con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de esquemas con cuatro drogas antivirales para el tratamiento en niños previamente expuestos.

Es importante mencionar que el 68.4% de los pacientes con el esquema neftinavir-efavirenz y el 66.6% de los pacientes con el esquema ritonavir-saquinavir disminuyeron la carga viral en mas de un logaritmo; además de que tuvieron incremento de células CD4 y disminuyeron sus eventos infecciosos. Este grupo de pacientes es un grupo muy difícil para el clínico tratante, ya que si bien es cierto que el continuarle el tratamiento podría conferirle mayor numero de mutaciones y resistencia a los antiretrovirales, estos niños tienen muy pocas opciones terapéuticas, se tienen que realizar pruebas de resistencia y la opción para ellos sería el utilizar multitratamiento de rescate que incluye mas de seis medicamentos. Este multitratamiento de rescate es usado en pacientes que han fallado a mas de dos esquemas antiretrovirales previos (incluyendo el TARAA), y que han tenido exposición prolongada a

TESIS COM
FALLA DE CARGEN

antiretrovirales, lo que implica problemas en la adherencia al tratamiento, altas tasas de efectos adversos y alto costo (92).

Este efecto de falla a la supresión viral con respuesta sostenida en las células CD4 fue observada en adultos en la cohorte Sulza, donde reportaron que los pacientes con supresión viral persistente tuvieron incremento de 138 células CD4 comparado con el incremento de 130 células CD4 en aquellos pacientes que tuvieron respuesta virológica transitoria (92). Estos estudios demuestran que los pacientes que fallan al tratamiento (TARAA) con frecuencia tienen respuesta inmunológica al tratamiento así como reducida progresión clínica. Aunque la durabilidad de este beneficio es desconocida después de dos años de tratamiento.

En nuestro estudio se observó incremento importante de células CD4 en ambos esquemas en el análisis de tratamiento después de 12 meses. El mayor efecto lo encontramos con el esquema Nelfinavir-Efavirenz, lo cual es consistente con lo reportado por Starr y cols. (84). El efecto que se observa con el esquema Ritonavir-Saquinavir es de un incremento acelerado de CD4 a los 6 meses de tratamiento, deteniéndose y observándose un efecto de meseta en la curva de incremento de CD4 que se mantiene hasta los 12 meses, mientras que con el esquema de Nelfinavir-Efavirenz el incremento de células CD4 a los 6 meses es lento, pero continuo hasta los 12 meses de tratamiento.

El uso de una potente combinación de antiretrovirales se asocia con un importante descenso de la incidencia de infecciones oportunistas. Las defensas del huésped (específicamente la respuesta inmune mediada por células) mejoran después de los primeros meses de tratamiento (5). En nuestro estudio los eventos infecciosos reportados se presentaron en menor número en los niños bajo el esquema Ritonavir-Saquinavir, con una tasa de incidencia de infección de 1.4 niño/año, similar a lo reportado con terapia triple TARAA. En un ensayo clínico realizado en la clínica de inmunodeficiencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez en 1998, se comparó terapia antiretroviral doble (d4t,ddi) contra triple (ritonavir, AZT, 3TC) encontrando una tasa de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

incidencia de 3.3 infecciones por niño/año con dos nucleósidos y de 1.4 infecciones por niño/año con TARAA (88).

En cuanto a crecimiento y desarrollo, los niños infectados por el VIH tienen tasas de crecimiento mucho más bajas (peso y talla bajas en desviación estándar) que los niños hijos de madres VIH positivas no infectados, y este efecto deletéreo parece ser correlacionado con la carga viral (17).

La patogénesis de la estatura disminuida y bajo peso en niños con VIH no es clara. La disfunción endocrina todavía no ha sido excluido como un factor primario. Los estudios publicados sobre crecimiento y función endocrina en niños infectados por VIH han encontrado algunas anomalías relevantes (95).

En nuestro estudio al evaluar la velocidad de crecimiento e incremento de peso no encontramos ganancia de peso estadísticamente significativo, sin embargo, si encontramos incremento de la talla, similar a lo reportado por Dremaine y cols, en un estudio retrospectivo en niños tratados con inhibidores de proteasa y otros antirretrovirales (17). Una de las principales manifestaciones de la infección por VIH en niños es la falla al crecimiento el cual es un excelente parámetro clínico para valorar la respuesta al tratamiento en niños.

Si bien el uso de inhibidores de proteasa ha mejorado la sobrevida de los pacientes, su uso a largo plazo ha sido asociado con hiperlipidemia, incremento de los niveles de glucosa sérica y redistribución de la grasa corporal (96). En nuestro estudio el nivel de colesterol y triglicéridos permanecieron en rangos normales en la mayoría de la población. Durante el periodo de seguimiento no se observaron eventos como lipodistrofia ni alteraciones del metabolismo de la glucosa. Los eventos adversos reportados fueron de leve y moderada intensidad (toxicidad I y II); ningún paciente suspendió el tratamiento por efectos adversos severos, similar a lo reportado por Hoffman en niños (83) y al estudio reportado por Starr donde los efectos secundarios comúnmente observados fueron rash en 30%, diarrea en 18% y neutropenia en el 12% (84).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

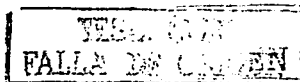
En un estudio de 116 pacientes adultos VIH positivos que tomaron un inhibidor de proteasa, el 64% desarrollaron lipodistrofia después de 10 meses de seguimiento (97), otros estudios han demostrado incidencias mucho mas bajas que esta (83,98).

En nuestro estudio ningún paciente se hospitalizó ni murió durante los meses de seguimiento. Este resultado es uno de los mayores logros en nuestra clínica ya que desde el uso de la terapia antiretroviral altamente activa ha demostrado baja progresión de la infección por VIH y disminución importante de la mortalidad. Gotmaker y cols. en una cohorte de niños y adolescentes, desde recién nacidos hasta los 20 años de edad, evaluaron el efecto de la terapia antiretroviral (que incluía un inhibidor de proteasa) sobre la mortalidad, encontrando que esta combinación redujo marcadamente la mortalidad en esta población desde 5.3% en 1996; 2.1% en 1997; 0.9% en 1998 y hasta 0.7% en 1999 (76).

Una de las fortalezas de este estudio es de que se trata de un ensayo clínico aleatorizado. Su naturaleza prospectiva evita pérdidas y asegura la calidad de los datos. La aleatorización de los participantes permite balancear los grupos, los hace más comparables, evita sesgos, reduce los factores de confusión y aumenta la validez de los resultados. Sin embargo, nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La mayor quizás se refiere al tamaño de muestra tan pequeño que no nos permitió observar diferencias estadísticamente significativas en la carga viral entre los dos esquemas evaluados. A pesar de que nuestra clínica es una de las más grandes de México, el tamaño de muestra es uno de los problemas más importantes a los que se enfrentan los estudios con niños infectados por VIH. Otra limitante importante fue el no contar con evaluaciones periódicas de cumplimiento o adherencia al tratamiento ni de resistencias genotípicas, ya que estos datos nos hubieran auxiliado para determinar si la falla virológica que mostraron algunos pacientes, estuvo relacionada a la mutación asociada a los antiretrovirales utilizados previamente y que afectaron la eficacia de los esquemas empleados.

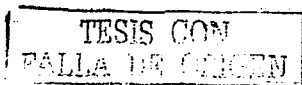
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En conclusión nuestros resultados demostraron que los esquemas que combinan cuatro antiretrovirales en pacientes pediátricos previamente expuestos a terapia antiretroviral tienen una eficacia para reducir la carga viral de 68.4% con el esquema nelfinavir-efavirenz y de 66.6% con el esquema ritonavir-saquinavir; disminuyen los eventos infecciosos, las hospitalizaciones, son seguros y bien tolerados después de 12 meses de tratamiento.



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Saag MS, Tebas P, Sension M, Conant M, Myers R, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). *AIDS* 2001; 15:1971-78.
2. Cameron D, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 543-9.
3. Kline MW, Brundage RC, Fletcher CV, et al. Combination therapy with saquinavir soft gelatin capsules in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:666-71.
4. Wiznia A, Stanley Krogstad, for the PACTG 377 Team. 7th conference on retroviruses and opportunistic infection. San Francisco, January 2000 abstract 697.
5. Powderly WG, Landay A, Lederman M. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy. *JAMA* 1998;280:72-77.
- 6.- Van Rossum AMC, Niesters HGM, et al. Clinical and virologic response to combination treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in children with human immunodeficiency virus-1 infection: A multicenter study in the Netherlands. *J Pediatr* 2000; 136:780-8.
- 7.- Department of Health and Human Services, panel on Clinical Practices for Treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Document February 4, 2002.
- 8.- American Academy of Pediatrics. HIV Infection. In: Peter G, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove



Village, IL:279.

9.- Bryant ML, Ratner L. Biology and molecular biology of human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:390-400.

10.- Consejo Nacional de Prevención y Control del SIDA (CONASIDA). Análisis de la situación del SIDA y ETS al primer trimestre de 1998. *Enf Infecc Microb* 1998; 18:112-126.

11.- Pérez GL, Moran MA Santos PJ. Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en pediatría. Informe del primer caso en México. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1986; 43: 729.

12.- Frederick T, Moscola L, Eller A, O'Neill L, Byers B. Progression of human immunodeficiency virus disease among infants and children infected perinatally with human immunodeficiency virus through neonatal blood transfusion. *Ped Infect Dis J* 1994; 13:109.

13.- Toba PA, de Martino M, Gabiano C, et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. *Lancet* 1992; 339:1249-1253.

14.-Scott GB, Hutto C, Makugh RW, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type-1. *N Engl J Med* 1989; 321:1791-6.

15.- Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, Cattalorda J, Krivine A, Simon F, Puel J, Tamalet C, Dormant D, et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. *JAMA* 1996; 275:606-610.

16.- Connor EM, Sperling RS, gelbert R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus tipe-1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:173-180.

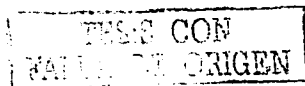
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 17.- Dreimane D, Nielsen K, Develkis A, Bryson Y, Geffner ME. Effect of protease inhibitor combined with standard antiretroviral therapy on linear growth and weight gain in human immunodeficiency virus type-1 infected children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2001; 20(3):315-316.
18. Pollack H, Glasberg H, Lee E, Nirenberg A, David R, Krasinski K, Barkowky, Oberfield S. Impaired early growth of infants perinatally infected with human immunodeficiency virus: correlation with viral load. *J Pediatric* 1997;130:915-22.
19. Kanter AS, Spencer D, Stinberg M. Supplemental multivitamins or vitamin B complex significantly delays progression to AIDS and death in South African patients infected with HIV. (Abstract 217). 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago IL, 1998
20. Beisel-WR. Single nutrients and immunity. *Am J Clin Nutr* 1982 Feb;35(2 Suppl):417-68.
- 21.- Mofenson LM. Human retroviruses. *En Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Feigin RD, Cherry JD. Saunders Co. Fourth edition. 1998: 2169-2226.
- 22.- White DO. Retroviridae chapter 35. *En Medical Virology*. White David. Fourth edition 1996:532-563.
23. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;335:1081-90.
24. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children, National Pediatric and Family HIV resource Center, Health Resources and Services Administration, The National Institutes of Health.

TESIS CON
DE ORIGEN

Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection
December 14, 2001.

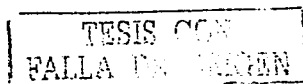
25. Fischl M, Greenberg S, Clumeck N et al. Safety and activity of abacavir (ABC 1592) with 3TC/ZDV in antiretroviral naive subjects. 12th World AIDS Conference, Geneva, 1998. (Abstract 127/12230).
26. Saenz Llorens X, Nelson RP, Emmanuel P, et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics* 2001; 107.
- 27.- Steven GD et al. HIV-1 Protease Inhibitors A review for clinicians. *JAMA* 1997; 277: 145-53.
28. Flexner Ch. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998; 338: 1281-1292.
29. McKinney RE. Antiretroviral therapy: Evaluating the new era in HIV treatment. *Advances Ped Infect Dis* 1997; 12: 297-323.
30. Montaner G, Martin SH, Charles C. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. *JAMA* 1997; 277: 1962-69.
31. Palella F, Delaney K, Moorman A, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J of Med* 1998; 338: 853-60.
32. Hammer S, Squires K, Hughes M, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD₄ cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J of Med* 1997; 337: 725-33.



33. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J of Med* 1997; 337(11): 734-9.
34. Cameron D, Japour A, Mellors J, et al. Antiretroviral safety and durability of Ritonavir-Saquinavir In protease inhibitor-naive patients in year two of follow-up. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL; 1998; Abstract 388, pg 152.
35. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D et al. Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science* 1990; 248: 358-61
36. Deeks SG, Smith M, Holodiny M, Kanh JO. Hiv-1 Protease inhibitors (Review). *JAMA* 1997; 227: 145-153.
37. CDC: Update trends in AIDS incidence and prevalence- United States. *MMWR* 1996;46(8):165-73.
38. Schneider ME, Borleffs JC, Stolk RP et al. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1 infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1999;353:201-203.
39. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LJ et al. Lack of reactivation of cytomegalovirus retinitis after stopping maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevation of T cell response to HAART. *J Infect Dis* 1998;177:1182-1187.
40. Perelson AS. HIV-1 Dynamics in vivo: virion clearance rate. *Science* 1996; 271: 1582-1586.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

41. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long lasting recovery in CD4 Tcell function and viral load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351:1682-1686.
42. Fatkenhever G, Theisen A, Rockstroh J, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an selected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997;11:F113-F116.
43. Zimmerli S, Paris D, Lederberger B. Incidence and predictors factors of virologic failure of antiretroviral triple drug therapy in a community based cohort. 12th world AIDS Conference. Geneva, July 1998 (abstract 22349).
44. Molla A, Korneyeva M, Gao Q, et al. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nature Med* 1996; 2:760-766.
45. Boucher L. Rational approaches to resistance using saquinavir. *AIDS* 1996; 10 (Suppl 1):S15-S19.
46. Joseph Eron, MD, Christopher Pilcher, MD, William Bishal, MD, PhD. HIV treatment Update 1999.
47. Montaner JSG, Reiss P, Cooper D, et al. For the INCAS Study group A: randomized, double blind trial comparing combination of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients. The INCAS trial.
48. DHSS and Henry J. Kaiser Foundation, Panel on clinical practices for treatment of HIV infection, Guidelines for the use antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents. At <http://hivatis.org>, and available in HTML at medscape, may 1999.
49. Katlama C, Murphy R, et al. The Atlantic Study: A randomized open-label study comparing two protease inhibitor (PI)-sparing antiretroviral strategies



versus standard PI-containing regimen (Abstract 18). 6th conference on retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, 1999.

50. Rockstroh JK, Bergmann F, Wiesel W, Rieke A, et al. Efficacy and safety of twice daily first-line ritonavir/indinavir plus double nucleoside combination therapy in HIV-infected individuals. AIDS 2000; 14:1181-1185.

51. Gisolf EH, Jurriaans S, Pelgrom J, Wanzele FV, et al. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudina. AIDS 2000;14:405-413.

52. McKinney RE, Maha MA, Connor EM, et al. A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. N Engl J Med 1991;324:1018-25.

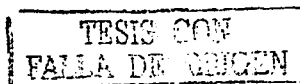
53. Pizzo PA, Eddy J, Fallon J, et al. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. N Engl J Med 1988;319:889-96.

54. McKinney RE, Pizzo PA, Scott GB, et al. Safety and tolerance of intermittent intravenous and oral zidovudine therapy in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. J Pediatr 1990;116:640-7.

55. Blanche S, caniglia M, Fisher A, et al. Zidovudine therapy in children with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1988;85:203-7.

56. Brouwers P, Moss H, Wolters P, et al. Effect of continuous infusion zidovudine therapy on neuropsychologic functioning in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. J Pediatr 1990;117:980-5.

57. McKinney RE. Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection in children. Pediatr Clin North Am 1991;38:133-51.

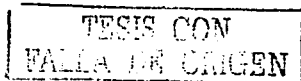


58. Butler K, Husson R, Balis F. Dideoxyinosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:137-44.
59. Larder BA, darby G, Richman BB. HIV reduced sensitivity to zidovudine isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243:1731-4.
60. Ogino MT, Dankner WM, Spector SA. Development and significance of zidovudine resistance in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatrics* 1993;123:1-8.
61. Lewis LL, Venzon D, Church J, et al. Lamivudine in children with human immunodeficiency virus infection: A phase I/II study. *J Infect Dis* 1996;174:16-25.
62. Kline MW, Van Dyke RB, Lindsey JC, et al. A randomized comparative trial of stavudine (d4T) versus zidovudine (AZT) in children with immunodeficiency virus infection. AIDS clinical trial group 240 team. *Pediatrics* 1998;96:247-52.
63. Kline MW, Dunkle L, Church J, Goldsmith J, et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4T) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1995;96:247-52.
64. Tudor-Williams G, St Clair MH, McKinney RE, et al. Sensitivity of zidovudine and clinical outcome in children. *Lancet* 1992;339:15-19.
65. Englund JA, Baker CJ, Raskino C, et al. Zidovudine, didanosine, or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. AIDS clinical trial group (ACTG) study 152 team. *N Engl J Med* 1997;336:1704-12.

TESIS CON
FALLA DE OBTEN

66. McSherry GD, Shapiro DE, Coombs RW, et al. The effect of zidovudine in the subset of infants infected with human immunodeficiency virus type-1 (Pediatric AIDS clinical trial group protocol 076). *J Pediatr* 1999;134:717-24.
67. Horneff G, Adams O, Wahn V. Pilot study of zidovudine-lamivudine combination therapy in vertically HIV-infected antiretroviral-naive children. *AIDS* 1998;12:489-94.
68. Kline MW, Fletcher CV, Federici ME, et al. Combination therapy with stavudine and didanosine in children with advanced human immunodeficiency virus infection: Pharmacokinetic properties safety and immunologic and virologic effects. *Pediatrics* 1996; 97:886-890.
- 69.- Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA* 1998;279:756-61.
70. Caesar Coordinating Committee Delta. Randomized trial of addition of lamivudine or lamivudine plus zalcitabine to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 1997;349:1413-21.
71. Solder B, Wintergerst U, Nothels G, et al. Effect of antiretroviral therapy (zidovudine/didanosine or zidovudine/lamivudine) on quantitative plasma human immunodeficiency virus-ribonucleic acid in children and adolescent. *J Pediatr* 1997; 130:293-9.
72. Bakshi SJ, Britto P, Capparelli E, et al. Evaluation of pharmacokinetics, safety, tolerance, and activity of combination of zalcitabine and zidovudine in stable, zidovudine-treated pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997;175:1039-50.

73. McKinney RE, Jhonson GM, Stanley K, et al. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naïve HIV-1 infection. *J Pediatr* 1998;133:500-8.
74. Stein D, Drusano G, Steigbigel R, et al. Two years follow-up of patients treated with indinavir 800mg/8h. In: *Fourth Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, 1997 Jan 22-26, Washington DC; 1997.*
75. Buchacz K, Cervia JS, Lindsey JC, et al. Impact of protease inhibitor containing combination antiretroviral therapies on height and weight growth in HIV-infected children. *Pediatrics* 2001;108:72.
76. Gotmaker SL, Hughes M, Cervia JS, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescent infected with HIV-1. *N Eng J Med* 2001;345:1522-8.
77. Krogstad P, Wiznia A, Luzurlaga K, et al. Treatment of human immunodeficiency virus-1 infected infants and children with the protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Clin Infect Dis* 1999;28:1109-18.
78. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:492-8.
79. Hammer SM, Squires K, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.
80. Viganò A, Dally L, Bricalli D, et al. Clinical and immunovirologic characterization of the efficacy of stavudine, lamivudine, and indinavir in human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1999;135:675:82).



81. Feingold AR, Rutstein RM, Meislich D, et al. Protease inhibitors therapy in HIV-infected children. *AIDS Patient Care and STD* 2000;14:589-593.
82. Carpenter CC, Fischl M, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV-infection in 1998:Update recomendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 1998;280:78-86.
83. Hoffmann F, Nothels G, Wintergest U, et al. Comparison of ritonavir plus Saquinavir- and nelfinavir plus saquinavir- containing regimens as salvage therapy in children with human Immunodeficiency type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:47-51.
- 84.- Starr S., Fletcher C., Spector S., et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir and nucleoside reverse transcriptase inhibitors in children infected with human Immunodeficiency virus type I. *N Engl J Med* 1999; 341:1874-81.
85. Reddington C, Cohen J, Baldillo A, et al. Adherence to medication regimens among children with HIV infection. *Pediatr. Infect Dis J* 2000;19:1148-1153.
86. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human Immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:682-689.
87. Chadwick EG, Palumbo P, Rodman J, et al. Early therapy with ritonavir (RTV), ZDV and 3TC in HIV-1 infected children 1-24 months of age. 8th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago IL, 2001. Abstract 677.
88. Morales Aguirre Jose Juan, Avila Figueroa Carlos. Comparison of ritonavir plus AZT and 3TC versus d4T, ddI plus Hidroxyurea containing regimens in

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

children with human immunodeficiency type 1 infection. 36th Annual Meeting of The Infectious Diseases Society of America, Denver Colorado, October, 1998.

89.- Mark Kline, MD. Guía para tratamientos antiretrovirales. Opciones para niños: Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital. Houston, Texas, 2000.

90. Bernard Rosner, Hypothesis testing: two sample inference. In Fundamentals of Biostatistics, Bernard Rosner, fourth edition, 1995, 283-292.

91. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 52^a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

92. Bartlett JG, Gallant JE. 2000-2001 Medical Management of HIV Infection. Published by Johns Hopkins University, Department of Infectious Diseases, 2000, Baltimore, U.S.A.

93. Feinberg J, Brun S, Marsh T, et al. Durable suppression of HIV+RNA after two years of Kaletra (ABT 378/Ritonavir) therapy in single protease inhibitor experienced patients. Presented at the 5th international congress on drug therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland October 22-26, 2000.

94. Cahn P, Violari A, Saenz Llorens, et al. Kaletra (ABT 378/Ritonavir) in HIV-infected children at 48 weeks. Presented at the 5th international congress on drug therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland October 22-26, 2000.

95. McKinney RE, Robertson WR. Effect of human immunodeficiency virus infection on the growth of young children. J Pediatr 1993;123:579-82.

96. Schooley RT. Longer-Term Immunologic Effects and Side Effects of Successful Antiretroviral Therapy. Clinical Infectious Diseases 1999;29:12-18.

TESIS CON
DE LA DE ORIGEN

97. Carr A, Samaras K. Abstract n.410 In program and abstracts of the 5th conference of retrovirology and opportunistic infections, Chicago, 1998.

98. Rockstroh JK, Bergmann F, Wiesel W, Rieke A, et al. Efficacy and safety of twice daily first-line ritonavir/indinavir plus double nucleoside combination therapy in HIV-infected individuals. AIDS 2000; 14:1181-1185.

99. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction terms (1996). 5th Edition, Division of Drug and Biological Products Experience, Food and Drug Administration.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADROS Y FIGURAS

TESIS CON
A DE ORIGEN

Cuadro 1. Características basales de los pacientes estudiados

Características	Brazo NE n= 21	Brazo RS n= 20	Valor p
Edad en meses (Mediana)	84	72	NS*
Género			
Femenino n(%)	13 (61.9)	12 (60.0)	NS**
Masculino n (%)	8 (38.1)	8 (40.0)	
Clasificación Clínica			
A n(%)	7 (33.3)	4(20.0)	NS**
B n(%)	14(66.6)	16(80.0)	NS**
Características somatométricas			
Peso ini tx (Kg) Mediana	18.3	19.5	NS*
Talla ini tx (cm) Mediana	109.5	107.5	NS*
Características virológicas e inmunológicas			
C. viral num.	58671	33455	NS*
C. viral (Log ₁₀)	4.7	4.5	NS***
CD4 células	382	370	NS*
Tratamiento previo			
AZT, 3TC, Ritonavir	9	5	NS**
D4T, DDI	9	14	NS**
D4T, 3TC	3	1	NS**

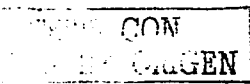
* U de Man Withney, ** Fisher y Chi cuadrada, *** t de student

CON
ORIGEN

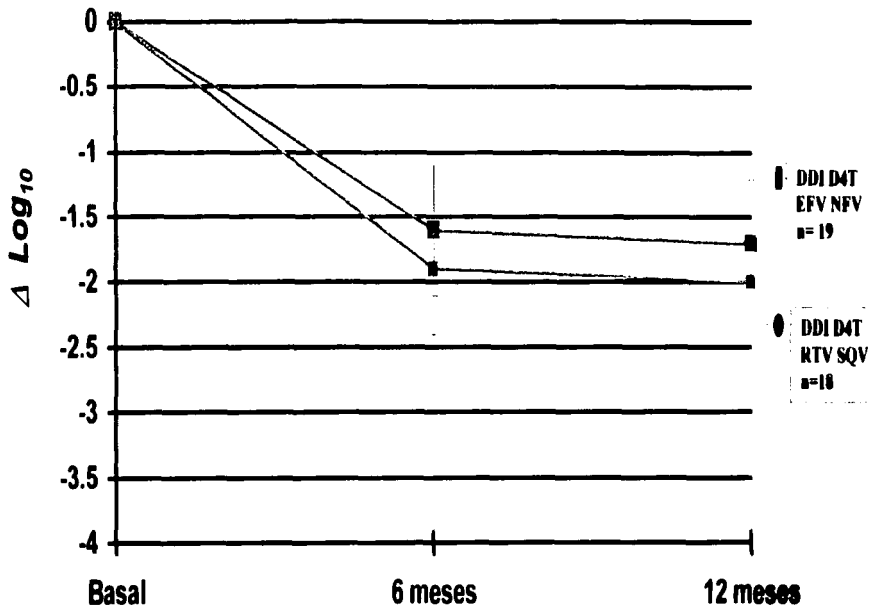
Cuadro 2. Respuesta a tratamiento en los grupos estudiados

Evaluación	Intento de tratamiento		p*	Tratamiento	
	Brazo NE	Brazo RS		Brazo NE	Brazo RS
Número de pacientes	21	20		19	18
BASAL					
Mediana Carga viral num. copias	58671	33455		58771	35055
Promedio Log ₁₀	4.7	4.5	NS	4.5	4.5
6 MESES					
Mediana Carga viral num. copias	2221	2360		1340	2410
Promedio Log ₁₀	3.0	2.6	NS	2.8	2.6
Promedio Reduc. Log ₁₀	1.5	1.8	NS	1.7	1.9
Pacientes que reduc. C.V. > 1 Log ₁₀	13 (61.9%)	12 (60.0%)	NS	13 (68.4%)	12 (66.6%)
Pacientes con Carga Viral no detectable (<50 copias/ml)	6 (28.5%)	8 (40.0%)	NS	6 (31.5%)	8 (44.5%)
12 MESES					
Mediana Carga viral num. copias	1100	711		1105	885
Promedio Log ₁₀	2.6	2.6	NS	2.8	2.5
Promedio Reduc. Log ₁₀	1.7	1.9	NS	1.7	2.0
Valor de p Referente al basal	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001
Pacientes que reduc. C.V. > 1 Log ₁₀	13 (61.9%)	12 (60.0%)	NS	13 (68.4%)	12 (66.6%)
Pacientes con Carga Viral no detectable (<50 copias/ml)	7 (33.3%)	9 (45.0%)	NS	7 (36.8%)	9 (50.0%)
Tratamiento anterior al esquema de estudio					
AZT, 3TC, Ritonavir	9 (42.8%)	5 (25.0%)	NS	8 (42.1%)	3 (16.6%)
DDI, DDI	9 (42.8%)	14 (70.0%)	NS	7 (36.8%)	13 (72.2%)
DDI, 3TC	3 (14.2%)	1 (5.0%)	NS	4 (21.0%)	2 (10.5%)
Total de esquemas previos					
Uno	6 (28.5%)	4 (20.0%)	NS	5 (26.3%)	4 (22.2%)
Dos	14 (66.6%)	14 (70.0%)	NS	14 (73.6%)	13 (72.2%)
Tres	1 (4.7%)	2 (10.0%)	NS	0 (0.0%)	1 (5.5%)

Referencia valor basal, * prueba de t student, ** Fisher y Chi cuadrada



**Figura 1. Promedio de reducción de carga viral
HIV-1 (Log_{10}). Análisis en Tratamiento**

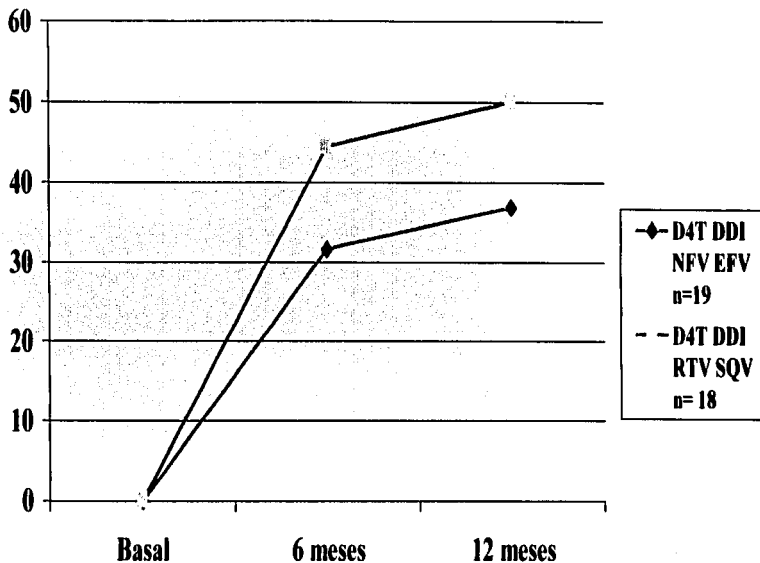


NECIVIA PC V
DDI D4T
RTV SQV

Figura 2. Porcentaje de pacientes con carga viral no detectable (VIH-1 RNA <50 copias/mL).

Análisis en tratamiento

% Pacientes



Basal

6 meses

12 meses

NE: n= 6

RS: n= 8

NE: n= 7

RS: n= 9

70

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

Cuadro 3. Cambios en linfocitos CD4+ entre los grupos estudiados

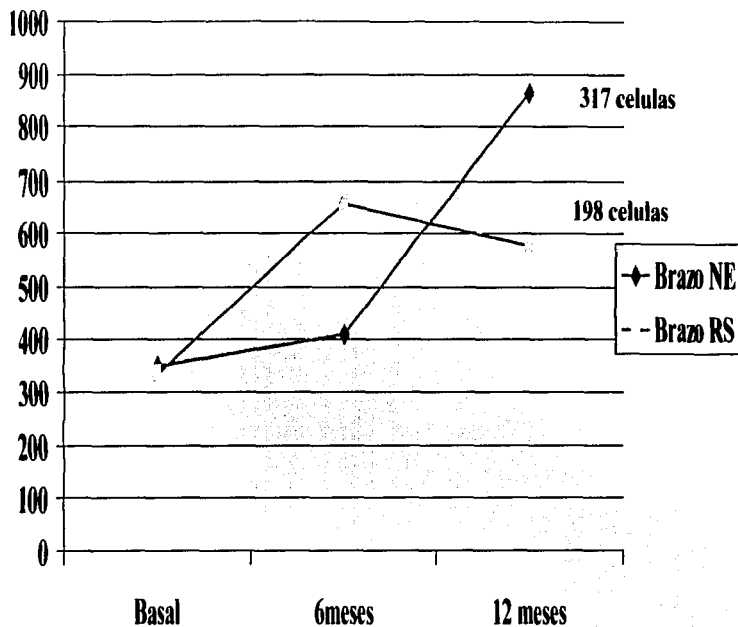
Evaluación	Intento de tratamiento			Tratamiento		
	Brazo NE	Brazo RS	p*	Brazo NE	Brazo RS	p*
Número de pacientes	21	20		19	18	
CD4 basales						
Número de células	382	370	NS	376	370	NS
6 meses						
CD4						
Número de células	421	554	0.01	431	604	<0.01
Incremento de CD4	51	184	<0.01	63	159	<0.01
Valor de p	NS	0.00		NS	0.00	
Con respecto al basal						
12 meses						
CD4						
Número de células	705	547	0.02	701	525	0.03
Incremento de CD4	335	177	<0.01	317	198	0.01
Valor de p	<0.01	<0.01		<0.01	<0.01	
Con respecto al basal						

Mediana de células CD4, * U de Man Withney

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3. Cambio en las cuentas de CD4. Análisis en Tratamiento

CD4 num. células



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

* Mediana de incremento de CD4

Cuadro 4. Incidencia de infecciones mas comunes con los diferentes esquemas de tratamiento

Evaluación	Intento de tratamiento			Tratamiento		
	Brazo NE	Brazo RS	p^*	Brazo NE	Brazo RS	p^*
Número de pacientes	21	20		19	18	
Número de eventos infecciosos	46	27		34	17	
Meses de seguimiento	252	240		156	144	
Tasa Anual+ De infección IC 95%	2.1 (1.5-2.7)	1.3 (0.8-1.8)	0.04	2.6 (1.8-3.5)	1.4 (0.8-2.1)	0.03
Neumonía TI IC95%	7 0.33 (0.1-0.6)	2 0.09 (0.01-0.3)	NS	4 0.30 (0.08-0.7)	2 0.16 (0.01-0.4)	NS
Otitis TI IC95%	5 0.23 (0.07-0.5)	16 0.79 (0.36-1.2)	NS	4 0.30 (0.08-0.7)	11 0.91 (0.36-1.5)	NS
Sinusitis TI IC95%	5 0.23 (0.07-0.5)	1 0.04 (0.0-0.2)	NS	3 0.23 (0.03-0.6)	1 0.08 (0.0-0.3)	NS
Diarrea TI IC95%	4 0.19 (0.04-0.4)	0 0.0 (0.0-0.0)	NS	3 0.23 (0.03-0.6)	0 0 0	NS

+Número de infecciones por niño/año

* Valor de p entre grupos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 5a. Ganancia de peso y talla de los pacientes estudiados *

Evaluación	Intento de tratamiento		p+	Tratamiento		p+
	Brazo NE	Brazo RS		Brazo NE	Brazo RS	
Número de pacientes	21	20		19	18	
6 meses						
Peso (gr)	200	166	NS	167	200	NS
Talla (cm)	0.3	0.4	<0.01	0.3	0.4	<0.01
12 meses						
Peso (gr)	146	158	NS	116	113	NS
Talla (cm)	0.4	0.5	<0.01	0.3	0.4	<0.01

*Mediana de incremento de peso en gr/mes e incremento de talla en cm/mes.

Referencia valor basal

+ Valor de p entre grupos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 6. Estado nutricional en valores Z por esquema de tratamiento.

Edo. Nutricional	Intento de Tratamiento Brazo NE n=21 (%)	Tratamiento Brazo RS n=20 (%)	p*	Tratamiento Brazo NE n=19 (%)	Brazo RS n=18 (%)	p*
BASAL						
Sin desnutrición ($< -1ds$)	47.6	30.0	NS	52.6	33.3	NS
Desnutrición leve (-1 a -2 ds)	33.3	55.0	NS	31.5	55.5	NS
Desnutrición moderada (-2 a -3ds)	19.0	10.0	NS	15.8	5.6	NS
Desnutrición severa ($> -3ds$)	0	5.0	NS	0	5.6	NS
12 MESES						
Sin desnutrición ($< -1ds$)	52.3	45.0	NS	47.3	33.3	NS
Desnutrición leve (-1 a -2 ds)	28.6	40.0	NS	36.8	44.4	NS
Desnutrición moderada (-2 a -3ds)	19.0	10.0	NS	15.8	22.2	NS
Desnutrición severa ($> -3ds$)	0	5.0	NS	0	0	NS
Valor de p**	NS	0.02		NS	NS	

*Chi cuadrada

** Comparando la proporción de niños sin desnutrición referente del basal

UNICEF
CON
ORIGEN

Cuadro 7. Efectos secundarios y anormalidades de laboratorio presentados en los pacientes estudiados con los diferentes esquemas de tratamiento.

Características	Brazo NE n= 21 n (%)	Brazo RS n= 20 n (%)	Valor p*
Nausea	4 (19.0)	7 (35.0)	0.01
Vomito	0 (0.0)	3 (15.0)	<0.01
Rash	2 (9.5)	0	0.01
Diarrea	4 (19.0)	0	<0.01
Colesterol >240	1 (4.8)	2 (10.0)	NS
Triglicéridos >200	3 (14.3)	3 (15.0)	NS
Leucopenia <4000	1 (4.8)	0	NS

*P. Chi cuadrada

TESIS CON
ORIGEN

ANEXOS

TESIS CON

DE ORIGEN

ANEXO I

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES:

SIDA: Es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y que se manifiesta por patología agregada (anexo) causado por el virus VIH-1

Variable: nominal

E. medición: presencia o ausencia

CARGA VIRAL: Se define como la cantidad de copias RNA viral de HIV por ml de plasma.

Variable: numérica

E. medición: número de copias de virus/ml. Esta variable se transformará a logaritmo para normalizar su distribución

CUENTA DE LINFOCITOS CD4: Se define como el número de células linfoides que presentan el marcador CD4 en un ml de plasma.

Variable: numérica

E. medición: Número de células CD4/ml

PROGRESION DE LA ENFERMEDAD: Se define como la aparición de infecciones oportunistas, el no desarrollo ponderal, disminución en la cuenta de células CD4, incremento en la cuenta de copias de virus HIV-1 en sangre, avance en la categoría clínica.

Variable: nominal

E. medición: presencia o ausencia

INFECCION OPORTUNISTA: Son infecciones que se presentan en pacientes con inmunodeficiencias y que a continuación se mencionan algunos ejemplos: tuberculosis, neumocistosis, toxoplasmosis, candidiasis mucocutánea, histoplasmosis, criptococis, herpes simple, *Mycobacterium avium* (MAC), Citomegalovirus.

Variable: nominal

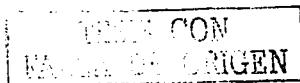
E. medición: presencia o ausencia

FALLA TERAPEUTICA: Evidenciado por la progresión de la enfermedad, basado en parámetros inmunológicos, virológicos y clínicos ya descritos previamente.

Variable: nominal

E. medición: presencia o ausencia

INTENTO DE TRATAMIENTO: Evidenciado por los pacientes que hayan iniciado algún brazo de terapia antiretroviral y que no hayan completado seguimiento por haber presentado falla al tratamiento, abandono al tratamiento o alguna reacción adversa en grado importante.



EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL: Se considera que una persona ha tenido experiencia en el tratamiento si ha estado expuesto a más de 3 meses de tratamiento antiretroviral.

Variable: nominal

E. medición: presencia o ausencia

PESO: Peso corporal obtenido sin ropa, a través de balanza,

Variable: numérica

E. medición: expresado en kilos (Kg) y gramos (grs).

TALLA: La talla se midió con cinta métrica, expresado en metros (m) y centímetros (cm).

Variable: numérica

E. medición: metros (m) y centímetros (cms).

DESNUTRICION LEVE: De acuerdo a las tablas de la NCHS, con el indicador del peso para la edad, cuando el peso del niño se encuentra de -1 a -1.99 desviaciones estándar, con relación a la edad.

Variable: numérica

E. medición: -1 a -1.99 desviaciones estándar

DESNUTRICION MODERADA: De acuerdo a las tablas de la NCHS, con el indicador del peso para la edad, cuando el peso del Niño se encuentra de -2 a -2.99 desviaciones estándar, con relación a la edad.

Variable: numérica

E. medición: -2 a -2.99 desviaciones estándar

DESNUTRICION SEVERA: De acuerdo a las tablas de la NCHS, con el indicador del peso para la edad, cuando el peso del niño se encuentra a más de -3.0 desviaciones estándar, con relación a la edad.

Variable: numérica

E. medición: >-3.0 desviaciones estándar

ESTADÍSTICA
DE TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO II

Diagnóstico

El diagnóstico de infección por VIH en los niños se basa en los siguientes criterios:

Menor de 18 meses de edad

1. Un niño hijo de madre infectada por VIH, se considera estar infectado con dos pruebas de las siguientes positivas: PCR y cultivo viral.
2. Un niño hijo de madre infectada por VIH se considera no infectado, si las pruebas virológicas (PCR y cultivo viral) realizadas en por lo menos dos ocasiones son negativas mas allá de los 4 meses y sin haber recibido lactancia materna.

Niño mayor de 18 meses de edad

1. Si el niño es mayor de 18 meses se considera infectado si presenta dos estudios ELISA y un Western Blot positivos.

CON
ORIGEN

ANEXO III

CATEGORIAS CLINICAS PARA NIÑOS MENORES DE 13 AÑOS CON INFECCION POR VIH

Categoría N: Asintomáticos

Niños que no tienen signos ni síntomas considerados como resultado de la infección por el VIH o que tienen solamente una de las condiciones listadas en la categoría A.

Categoría A: Sintomatología Leve

Niños que tienen dos o más de las condiciones listadas pero ninguna de las condiciones listadas en la categoría B o C.

- Linfadenopatía ($\geq 0.5\text{cm}$ en más de dos sitios; bilateral = un sitio)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotitis
- Infecciones recurrentes del tracto respiratorio, sinusitis u otitis media

Categoría B: Sintomatología Moderada

Niños que tienen condiciones sintomáticas no listadas en las categorías A o C, las cuales son atribuidas a la infección por VIH.

- Anemia ($<8\text{gr/dL}$), neutropenia ($<1000/\text{mm}^3$), y/o trombocitopenia ($<100,000/\text{mm}^3$) persistente por más de 30 días
- Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (un solo episodio)
- Candidiasis orofaríngea, persistente ($>$ de 2 meses) en niños menores de 6m de edad
- Cardiomiopatía
- Infección por Citomegalovirus antes del mes de edad
- Diarrea recurrente o crónica
- Hepatitis
- Herpes simple
- Bronquitis por Herpes Simple, neumonitis o esofagitis
- Herpes zoster dos distintos episodios o afectación de más de un dermatoma
- Leiomiোসарcoma
- Neumonitis Intersticial Linfocítica
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Fiebre persistente (más de 1 mes)
- Toxoplasmosis antes del mes de edad
- Varicela diseminada

NIÑOS MENORES DE 13 AÑOS CON INFECCION POR VIH DE ORIGEN

C. Sintomatología Severa.

- Infecciones bacterianas severas, múltiples o recurrentes (al menos dos infecciones en un periodo de 2 años) de las siguientes: sepsis, neumonía, meningitis, artritis u osteomielitis, absceso de un órgano profundo o cavidad (excluye otitis media, absceso, piel o mucosas e infecciones relacionadas a catéter IV).
- Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea, pulmones)
- Coccidioidomicosis diseminada.
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiasis o Isosporidiasis con diarrea persistente por > 1 mes
- Enf. por CMV con sintomatología inicial después del mes de edad (sitio diferente al bazo, hígado o ganglios linfáticos).
- Encefalopatía (Por lo menos uno de los siguientes hallazgos progresivos por lo menos por dos meses en la ausencia de una enfermedad concurrente diferente a la infección por VIH que pueda explicar los hallazgos): a) Falla a ganar o pérdida de las habilidades del desarrollo o pérdida de la habilidad intelectual, verificado por una escala de desarrollo estandarizada o pruebas neurofisiológicas, b) crecimiento cerebral inapropiado o microcefalia adquirida demostrada por medición del PC o atrofia cerebral demostrada por TAC o por resonancia magnética (imagen seriada es requerida en menores de 2 años) c) Déficit motor simétrico manifestado por dos o más de los siguientes: paresia, reflejos patológicos, ataxia
- Úlcera mucocutánea por HSV que persiste por > 1 mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis que afecta a niños mayores de un mes de edad.
- Histoplasmosis diseminada.
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma primario en cerebro.
- Linfoma de Burkitt.
- Tuberculosis diseminada o extrapulmonar
- Infección por Mycobacterias no Tb.
- Infección por el complejo de Mycobacterium avium o Mycobacterium Kansaii.
- Neumonía por Pneumocystis carinii.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Salmonelosis, recurrente.
- Toxoplasmosis cerebral en mayores de 1 mes de edad.
- Sx de desgaste en ausencia de otras enfermedades concurrentes diferentes a VIH

TESIS CON
DE ORIGEN

ANEXO IV

CLASIFICACION CLINICA E INMUNOLOGICA DE PACIENTES PEDIATRICOS CON INFECCION POR VIH

CATEGORIA CLINICA

Categoría inmunológica	N: Asintomático	A: Signos y Síntomas Leves	B: Signos y Síntomas Moderados	C: Signos y Síntomas Severos
1. No evidencia de supresión	N1	A1	B1	C1
2. Supresión Moderada	N2	A2	B2	C2
3. Supresión Severa	N3	A3	B3	C3

CATEGORIA INMUNOLOGICA (Conteo y % de células CD4)

	< 12m	< 12m	1-5a	1-5a	6-12a	6-12a
	ML	%	ML	%	ML	%
1. No evidencia de supresión	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
2. Supresión Moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3. Supresión Severa	< 750	< 15	<500	<15	<200	<15

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Agentes antiretrovirales aprobados por la FDA (Mayo 1999)

Análogos nucleosidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ANITR)	Análogos no nucleosidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ANNITR)	Inhibidores de proteasa (IP)
AZT (Zidovudina, ZDV)	Nevirapine (NVP)	Saquinavir (SQV-HGC) y (SQV-HGC)
Ddl (Didanosina)	Delavirdine (DLV)	Ritonavir (RTV)
DdC (Zalcitabina)	Efavirenz (EFV)	Indinavir (IDV)
3TC (Lamivudina)		Nelfinavir (NFV)
D4T (Stavudina)		Amprenavir (APV)
Abacavir (ABC)		

TESIS CON
ENCUEN DE ORIGEN

ANEXO V

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, USADOS EN EL TRATAMIENTO DE INFECCION POR VIH

ANALOGOS DE NUCLEOSIDOS	EFECTOS SECUNDARIOS		
	Frecuentes (levels)	Regularmente frecuentes (mod)	
Didanosina (ddI)	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos	Neuropatía periférica (relacionada a dosis), hiperuricemia	Raro (Severos) Pancreatitis, despigmentación de retina, elevación de enzimas hepáticas
Lamivudina (3TC)	Cefalea, fatiga, náusea, diarrea, erupción dérmica, dolor abdominal	Pancreatitis (en niños con enfermedad avanzada), neuropatía periférica, neutropenia, elevación de enzimas hepáticas	
Estavudina (d4T)	Cefalea, dolor abdominal, erupción dérmica		Elevación de enzimas hepáticas
Zalcitabina (ddC)	Cefalea, dolor abdominal, astenia		Neuropatía periférica, pancreatitis, toxicidad hepática, úlceras orales, úlceras de esófago, erupción dérmica, neutropenia, anemia y trombocitopenia
Zidovudina (AZT)	Anemia, trombocitopenia, cefalea, granulocitopenia	Miopatía, miositis, hiperamilasemia, elevación de transaminasas	
ANALOGOS NUCLEOSIDOS	NO		
Delavirdine	Cefalea, fatiga, dolor abdominal, erupción dérmica (puede ser severa)		
Nevirapina	Erupción dérmica (puede ser severa), efecto sedante, diarrea, cefalea, náuseas	Elevación de enzimas hepáticas, rara vez hepatitis, trombocitopenia	
Efavirenz	Erupción dérmica (puede ser severa), elevación de enzimas hepáticas, mareos, insomnio, somnolencia, confusión y elevación de colesterol		
INHIBIDORES PROTEASA	DE		
Ritonavir	Náusea, vómito, diarrea, cefalea, dolor abdominal, anorexia	Parestesias, elevación de enzimas hepáticas	Sangrado espontáneo, pancreatitis, elevación de triglicéridos, colesterol, hiperglucemia, cetoacidosis, diabetes, hepatitis
Nelfinavir	Diarrea	Astenia, dolor abdominal, erupción dérmica, exacerbación de la enfermedad hepática crónica	Episodos espontáneos de sangrado en hemofílicos, hiperglucemia, cetoacidosis, diabetes y anemia hemolítica
Saquinavir	Diarrea, dolor abdominal, cefalea, náusea, parestesia, erupción dérmica	Exacerbación de enfermedad hepática crónica	Sangrado espontáneo en hemofílicos, hiperglucemia, cetoacidosis, diabetes
Indinavir	Náusea, dolor abdominal, cefalea, sabor metálico, mareos, hiperbilirrubinemia	Nefrolitiasis y exacerbación de enfermedad hepática crónica	Sangrado espontáneo en hemofílicos, hiperglucemia, cetoacidosis, diabetes y anemia hemolítica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO VI

REACCIONES DERMICAS SECUNDARIAS AL USO DE ANTIRETROVIRALES

Grado	Extensión clínica
I	Eritema y prurito
II	Erupción maculo papular difusa con descamación seca
III	Vesículas, descamación húmeda, úlceras
IV	Eritema multiforme, síndrome de Stevens Jonhson, necrosis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa

Ref. (99)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO VII

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

Grado	Hb en >3meses y < 2años	Hb ≥ 2años	Neutrofilos totales	Plaquetas	TP	TPT
I	9.0 - 9.9	10.0 - 10.9	750 - 1200		1.1 - 1.25 XN	1.1 - 1.66 XN
II	7.0 - 8.9	7.0 - 9.9	400 - 749	50,000 - 75,000	1.26 - 1.5 XN	1.67 - 2.33 XN
III	< 7.0	< 7.0	250 - 399	25,000 - 49,999	1.51 - 3.0 XN	2.34-3.0 XN
IV	Falla cardiaca secundaria a anemia	Falla cardiaca secundaria a anemia	< 250	< 25,000 o sangrado	> 3 XN	> 3 XN

Ref. (99)

TESIS CON
FALLA DE ORDEN

ANEXO VIII

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

PARÁMETRO	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Nausea	Leve	Moderada	Severa	Distensión y vómitos
Vómito	< 1 episodio/día	1-3 episodios/día o duración >3d	>3 episodios/día o duración >7d	Vómito irreversible
Diarrea	Deposiciones blandas	Deposiciones líquidas	Deposiciones líquidas y deshidratación leve, dep. Con sangre	Deshidratación
Colesterol	171-499	500-749	>750	
Triglicéridos	136-749	750-1199	>1200	
Bilirrubina	1.1-1.9 X valor N	2.0-2.9 X valor N	3.0-7.5 X valor N	>7.5 XN
TGO	1.1-4.9 X valor N	5.0-9.9 X valor N	10.0-15.0 X valor N	>15.0XN
TGP	1.1-4.9 X valor N	5.0-9.9 X valor N	10.0-15.0 X valor N	>15.0XN
Amilasa p.	1.1-1.4 X valor N	1.5-1.9 X valor N	2.0-3.0 X valor N	>3.0 XN

Ref. (99)

TESIS CON
FALTA DE VALOR

ANEXO IX

ALTERACIONES RENALES

PARAMETRO	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Creatinina ➤ 2 años- adolescentes ➤ Adolescentes	0.7-1.0 1.0-1.7	1.1 - 1.6 1.8- 2.4	1.7 - 2.0 2.5 - 3.5	>2.0 > 3.5
Depuración de creatinina	60-75 ml/min/1.7 3m ²	50-59 ml/min/1.73m ²	35-49 ml/min/1.73m ²	< 35 ml/min/1.73m ²

Ref. (99)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APENDICES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APENDICE I

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ensayo clínico abierto aleatorizado para evaluar dos esquemas con cuatro antiretrovirales en niños con infección por VIH previamente tratados.

Introducción

Se le solicita que autorice la participación de su niño/a en un estudio clínico. Para decidir si desea o no que su niño participe en este estudio, usted debe entender que participar en el estudio representa riesgos y beneficios, a este proceso se le denomina consentimiento informado. Esta forma de consentimiento le proporciona información relativa al estudio de investigación. Se le ha pedido que participe en un estudio de investigación con una duración de 12 meses, en el que se compara (*Nelfinavir + Efavirenz + ddi + D4T vs Ritonavir + Saquinavir + ddi + D4T*), para el tratamiento de niños infectados por el virus HIV. Se le solicitará que lea la carta de consentimiento y que converse con el médico y/o persona del estudio sobre cualquier cosa que usted o su niño/a no comprendan. Si usted decide autorizar que su niño participe en el estudio, se le solicita que firme y feche esta forma de consentimiento. También deberá ser firmada y fechada por dos testigos.

DURACION DEL ESTUDIO

Se planea que el estudio dure por lo menos 12 meses. Sin embargo, el estudio podrá prolongarse y superar los 2 meses, si los resultados demuestran que los medicamentos del estudio logran prevenir la multiplicación del VIH en el organismo de su niño.

BENEFICIOS

Estudios realizados previamente han demostrado que con el uso de cuatro medicamentos antivirales en el tratamiento de infección por VIH, disminuye la carga viral a valores muy bajos, y secundariamente evita progresión de la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

enfermedad. También se ha observado aumento en las células CD4 y con esto se ha observado disminución en la aparición de enfermedades oportunistas.

En caso de que el paciente amerite hospitalización para valorar el efecto de los antivirales, los cargos estarán a cargo del Hospital Infantil de México.

MALESTARES Y RIESGOS

Pueden presentarse ciertos malestares asociados al uso de medicamentos antivirales para la infección por HIV. El nelfinavir, ritonavir y saquinavir puede ocasionar diarrea, náusea "ganas de vomitar", vómito, distribución anómala de grasa (alguna parte del cuerpo por ejemplo el brazo pueden tener mayor grosor que el otro), niveles elevados de triglicéridos y colesterol, intolerancia a la glucosa. El Efavirenz puede ocasionar rash (presencia de granitos en la piel), prurito "comezón", urticaria (ronchas en todo el cuerpo), eritema multiforme, insomnio (perdida del sueño), somnolencia (mucho sueño), agitación (Inquietud), El DDI puede causar diarrea, cefalea (dolor de cabeza). El D4T (Stavudina) puede ocasionar cefalea (dolor de cabeza), diarrea, erupciones en piel (granitos en la piel), menos común: neuropatía periférica (adormecimiento de manos o pies), pancreatitis y elevación de enzimas hepáticas.

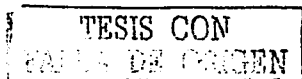
CONFIDENCIALIDAD

Ningún paciente será identificado en publicación o reporte que resulte de este estudio.

PARTICIPACION

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en cualquier momento durante toda la duración de este estudio, sin penalización o pérdida de beneficios a los que de otra forma es usted acreedor en este centro de atención médica.

En caso de que usted tenga más preguntas durante el curso de este estudio sobre la investigación, usted puede dirigir las a Clínica de Inmunodeficiencias de Hospital Infantil de México o al teléfono 5887781 con la Dra. Ma. Eugenia Nandi Lozano o el Dr. Carlos Avila Figueroa.



Confirmando que he sido informado sobre los aspectos del estudio por el médico responsable Dr. Carlos Avila Figueroa, Dra. Ma. Eugenia Nandi Lozano y entiendo sus explicaciones. Mis preguntas han sido contestadas, considero voluntariamente participar. Se me dará copia de este consentimiento.

Dr. Carlos Avila Figueroa _____
Investigador responsable

Dra. Ma. Eugenia Nandi Lozano _____
Investigador responsable

Firma del testigo _____ FECHA _____

Firma del testigo _____ FECHA _____

Firma del testigo _____ FECHA _____

Nombre del Paciente _____

Nombre y firma del tutor _____

FECHA _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APENDICE II

HOJA DE CONSULTA DE CLINDI Y CAPTACION DE DATOS

FECHA _____
HORA _____

NOMBRE _____
SEXO _____
EDAD _____
FECHA DE NACIMIENTO _____
LUGAR DE PROCEDENCIA _____
DOMICILIO: _____
FECHA DE INGRESO AL HIM _____
FECHA DE INICIO DE SINTOMAS _____

FECHA DE DIAGNOSTICO Y METODO:

ELISA	_____	FECHA	_____
WESTERN BLOTT	_____	FECHA	_____
PCR	_____	FECHA	_____
ANTIGENO VIRAL	_____	FECHA	_____
CULTIVO VIRAL	_____	FECHA	_____
ANTIGENO P24	_____	FECHA	_____

ANTECEDENTES SEROLOGICOS DE VIH

MADRE _____
PADRE _____
HERMANOS _____
OTROS _____

TRATAMIENTOS ANTIVIRALES PREVIOS Y FECHA:

1er esquema _____
fecha de inicio y duración _____
2do esquema _____
fecha de inicio y duración _____
3er esquema _____
fecha de inicio y duración _____

FECHA DE INICIO DE CUADRUPLE ESQUEMA ANTIVIRAL

MECANISMO DE TRASMISION

SEXUAL _____ FECHA _____
VERTICAL _____ FECHA _____
TRANSFUSION _____ FECHA _____
SE DESCONOCE _____ FECHA _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CLASIFICACION CLINICA E INMUNOLOGICA AL INGRESO:

FECHA _____

CLASIFICACION _____

HISTORIAL DE INFECCIONES:**NEUMONIAS:**

FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____

OTITIS:

FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____

MENINGITIS:

FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____

SINUSITIS

FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____

OTOMASTOIDITIS :

FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____

GASTROENTERITIS:

FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____
FECHA _____	TX _____

**TESIS CON
 PALLA DE ORIGEN**

FECHA _____ TX _____
FECHA _____ TX _____
FECHA _____ TX _____

NEUMOCISTIS CARINI NEUMONIA:

FECHA _____ TX _____
FECHA _____ TX _____
FECHA _____ TX _____
FECHA _____ TX _____

TUBERCULOSIS

FECHA Y SITIO _____ TX _____
FECHA Y SITIO _____ TX _____
FECHA Y SITIO _____ TX _____

H. ZOSTER

FECHA Y SITIO _____ TX _____
FECHA Y SITIO _____ TX _____

VARICELA

FECHA _____ TX _____

CANDIDIASIS:

SITIO _____ FECHA _____ TX _____
SITIO _____ FECHA _____ TX _____
SITIO _____ FECHA _____ TX _____
SITIO _____ FECHA _____ TX _____

INTERNAMIENTOS:

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

VALORACION ANTROPOMETRICA

	INGRESO	4 MESES	8 MESES	12 MESES
FECHA				
PESO				
PERCENTIL				
TALLA				
PERCENTIL				
PERIMETRO CEFALICO				
PERCENTIL				
IMC				
PERIMETRO BRAQUIAL				
PLIEGUE CUTANEO				
GRADO DE DESNUTRICION				

ADENOPATIAS

	INGRESO	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES
FECHA					
CERVICALES					
AXILARES					
INGUINALES					
BAZO					
HIGADO					

AFECCIONES

CARDIOMIOPATIA

SI _____ NO _____

FECHA DE DIAGNOSTICO

FRACCION DE EYECCION

TRATAMIENTO

ENCEFALOPATIA

SI _____ NO _____

FECHA DE DIAGNOSTICO

ELECTROENCEFALOGRAMA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO _____

EVALUACION VIROLOGICA E INMUNOLOGICA

	INGRESO	4 MESES	8 MESES	12 MESES
FECHA				
CD4				
CARGA VIRAL				

EFFECTOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO

	INGRESO	4 MESES	8 MESES	12 MESES
FECHA				
NAUSEAS				
VOMITOS				
DIARREA				
CEFALEAS				
PARESTESIA				
DOLOR ABDOMINAL				
ADINAMIA				
ICTERICIA				
PRURITO				
EXANTEMAS				
NEUROPATIA PERIFERICA				
MIOSITIS				
PANCREATITIS				
RASH				
URTICARIA				
ERITEMA MUL				
INSOMNIO				
AMNESIA				
AGITACION				

YESIS CON
FALLA EN EL MANEJO

BIOMETRIA HEMATICA

	INGRESO	1 MESES	4 MESES	8 MESES	12 MESES
HB					
HTO					
LEUCOCITOS					
NEUTROFILOS					
LINFOCITOS					
PLAQUETAS					

PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA

	INGRESO	1 MESES	4 MESES	8 MESES	12 MESES
BILIS IND					
BILIS DIR					
ALBUMINA					
GLOBULINA					
PROTS TOT					
DHL					
FA					
TGO					
TGP					
AMIILASA					
CPK					
TRIGLICERIDOS					
COLESTEROL					
TP					
TPT					

TESIS
FALLA: 199

PRUEBAS DE FUNCION RENAL

	INGRESO	1 MESES	4 MESES	8 MESES	12 MESES
SODIO					
CLORO					
CALCIO					
FOSFORO					
MAGNESIO					
POTASIO					
ACIDO URICO					
GLUCOSA					
CREATININA					
UREA					

DEFUNCION**FECHA:** _____**CAUSA:** _____**AUTOPSIA:** _____

TRIS COM
FALTA L N